

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(32)

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 27.09.24
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 21,25. Уч.-изд. л. 12,94.
Зак. 524.

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. Лызинов (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

Корректор

Н.Н. Юрченко

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

№ 2(32)

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.В. Рожко, С.В. Зыблева, А.В. Жарикова,
В.М. Мицура, Н.Н. Багинская**

Роль государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в системе здравоохранения и перспективы его развития

7

Э.В. Вист, А.В. Бойко, М.М. Селицкий

Воспаление как движущая сила нейродегенерации. Основы персонализированной диагностики и лечения (обзор литературы)

15

**Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Н.Н. Климович,
Т.В. Руденкова, С.А. Костюк,
Н.В. Сердюкова**

Новые подходы в диагностике и терапии множественной миеломы (обзор литературы)

23

Н.И. Тимофеева, Е.Г. Жук

Оценка жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата сдвиговой волновой соноэластографией (обзор литературы)

29

Медико-биологические проблемы

**Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,
А.М. Устемчук**

Оценка эндотелиального апоптоза в легочных артериях крыс с монокроталин-индуцированной легочной артериальной гипертензией

37

**Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Л.Н. Эвентова,
А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова,
Д.Б. Куликович**

Реконструкция индивидуализированных доз внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений

44

Д.Б. Куликович

Сравнительный анализ методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на радиоактивно-загрязненной территории

50

Reviews and problem articles

**A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova,
V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya**

The role of state institution «Republican research center for radiation medicine and human ecology» in the healthcare system and its development prospects

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

Inflammation as a driving force of neurodegeneration. Fundamentals of personalized diagnostics and treatment

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
N.V. Serdyukova**

New approaches in the diagnosis and treatment of multiple myeloma (review)

N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk

Shear wave ultrasound elastography in assessing the stiffness of the renal allograft parenchyma (literature review)

Medical-biological problems

**T.Ye. Vladimirskaja, I.Ye. Adzeriho,
A.M. Ustemchuk**

Assessment of endothelial apoptosis in the pulmonary arteries of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension

**N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova,
A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova,
D.B. Kulikovich**

Reconstruction of individualized radiation doses under conditions of uncertainty and incomplete of whole-body γ -spectrum analyzer measurement data

D.B. Kulikovich

Comparative analysis of methods for reconstruction of individualized external exposure doses to population living in a radioactively contaminated territory

- Е.В. Мартищенко, Н.Д. Пузан, Г.З. Гутцева, И.А. Чешик**
 Результаты опроса респондентов Гомельской и Витебской областей относительно наиболее часто используемых в повседневной жизни устройств (видов связи) 58
- Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин**
 Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории 65
- Т.В. Переволоцкая, А.Н. Переволоцкий**
 Оценка радиационной обстановки и внешнего облучения работников лесного хозяйства при проведении работ в I и II зонах радиоактивного загрязнения 73
- Д.В. Чарнаштан, Ю.В. Бондарева, Ф.Н. Карпенко, М.П. Потапнев, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, Н.Г. Мальцева, Э.А. Надыров, Д.А. Зиновкин, В.И. Николаев**
 Доклиническая оценка эффективности интрамедуллярной биокompозитной костной пластики в ранние сроки после имплантации бесцементного бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс 79
- Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев, Е.А. Щурова, И.А. Чешик**
 Антиоксидантная система печени крыс-самцов на разных этапах онтогенеза в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 87

Клиническая медицина

- А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко, М.Ю. Жандаров, А.Р. Ромбальская**
 Анализ случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP) в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» 95

Clinical medicine

- A.Yu. Zaharko, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko, M.Yu. Zhandarov, A.R. Rombalskaya**
 Analysis of cases of smooth muscle tumors of the uterus with uncertain malignant potential (STUMP) at the SI «Republican research center for radiation medicine and human ecology»

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин, В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева, А.В. Величко, Б.О. Кабешев		S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev	
Динамика уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата	100	Dynamics of tacrolimus levels in renal transplant recipients	
С.А. Иванов, О.Г. Хоров, А.М. Юрковский, А.С. Богомаз		S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz	
Замещение дефектов наружного носа с использованием хрящевых аллогraftов: послеоперационные осложнения и косметические результаты	105	Nasal defect reconstruction using cartilage allografts: postoperative complications and cosmetic outcomes	
Т.Х. Нгуен, Д.Ш. Нгуен, В.Д. Чан, Ф.К. Дао, Т.Б.Л. Нгуен, М.Т. Нгуен		T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen	
Распространенность респираторных симптомов у рабочих промышленных предприятий	111	Prevalence of respiratory symptoms in industrial workers	
И.А. Новикова, К.С. Макеева, Е.Ф. Мицура		I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura	
Параметры функциональной активности нейтрофилов у детей с наследственным сфероцитозом	121	Parameters of neutrophil functional activity in children with hereditary spherocytosis	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.В. Доманцевич, А.А. Чулков, А.М. Шестерня, О.Г. Жариков		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich, A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov	
Хирургическое лечение андрогенитальных проявлений варикозной болезни малого таза	127	Surgical treatment of androgenital manifestations of pelvic vein disease	
Э.А. Повелица, О.В. Пархоменко, В.А. Рожко, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня		E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternya	
Микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика с использованием системы визуализации 3d NGENUITY	136	Microsurgical phlebectomy of the spermatic cord veins using the 3d NGENUITY visualization system	
Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина, С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго, Е.П. Науменко		A.V. Rodzina, D.I. Haurylenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka	
Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, перенесших ИНФЕКЦИЮ COVID-19	142	Structural and functional cardiac changes in patients with COVID-19 infection	
А.А. Чулков, З.А. Дундаров, А.В. Величко, Б.О. Кабешев, Э.А. Повелица, Я.Л. Навменова, Ю.И. Ярец		A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev, E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets	
Клинико-лабораторная оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после унилатеральной адреналэктомии	148	Clinical and laboratory evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients after unilateral adrenalectomy	

Обмен опытом**Experience exchange****А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**

Мультидисциплинарный подход — залог успешности лечения пациентов с хронической мигренью

154

А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, В.Н. Калачев

ACUM — редкая мюллеровая патология (клинический случай)

161

Н.В. Холупко, Я.Л. Навменова, Е.С. Махлина, А.В. Коротаев, А.В. Рожко

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз: клинический случай

167

A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova

Multidisciplinary approach is the key to successful treatment of patients with chronic migraine

A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev

ACUM — rare mullerian pathology (clinical case)

N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko

Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a clinical case

УДК614.2/.212:614.39

DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-7-14

А.В. Рожко, С.В. Зыблева,

А.В. Жарикова, В.М. Мицура,

Н.Н. Багинская

**РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО РАЗВИТИЯ**

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

Статья освещает основные результаты деятельности ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» в научной и лечебно-диагностической работе. Показана роль учреждения в развитии системы здравоохранения Гомельского региона, отражены достижения в улучшении состояния здоровья населения, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС, научной и образовательной деятельности. Обозначены перспективные направления деятельности.

Ключевые слова: *Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, медицинская помощь, научные исследования, образовательная деятельность, перспективы*

В целях повышения эффективности научно-практических мероприятий, направленных на минимизацию медицинских последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС, во исполнение поручений Президента Республики Беларусь об упорядочении действующей системы научно-исследовательских организаций системы Министерства здравоохранения Республики Беларусь приказом Министерства здравоохранения от 06.12.2002 №172 создано государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (далее — Учреждение).

Миссией учреждения явилось сохранение и улучшение здоровья населения путём координации и осуществления научной и практической деятельности, направленной на минимизацию медицинских последствий воздействия радиационных факторов на человека, изучение их влияния и оказание высококвалифицированной медицинской помощи.

Разработанная политика учреждения направлена на постоянное совершенство-

вание качества с целью повышения эффективности научных разработок и медицинской помощи путём развития медико-технологического процесса, что определило способность учреждения удовлетворять установленные и предполагаемые потребности населения в медицинской помощи.

Основополагающими компонентами в повышении уровня качества оказания медицинской помощи являются эффективность, экономичность и адекватность (соотношение между оказанной медицинской помощью и той, которая требуется по установленному нормативу), что обеспечивается:

- высоким качеством материально-технической базы ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»;
- обширными научными связями и обменом опытом в сфере оказания медицинской помощи;
- использованием медицинских технологий с доказанной высокой эффективностью;
- оптимальными организационными технологиями;
- внедрением научных разработок в лечебную практику;

- применением показателей оценки здоровья пациентов в процессе лечения;
- соответствием полученных клинических результатов произведенным затратам;
- применением технологий выявления отклонений от стандартов качества и анализа их причин;
- высокой квалификацией научного и медицинского персонала;
- высокой ответственностью каждого сотрудника за качество своей работы и связанной с ним системой поощрения и повышения удовлетворённости персонала своим трудом;
- эффективно функционирующей системой менеджмента.

Являясь ведущим научным учреждением Республики Беларусь по изучению проблем длительного воздействия малых доз радиации на человека, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» обеспечивает организационно-методическую, высокотехнологичную и специализированную медицинскую помощь пострадавшему населению Гомельской области, а также жителям других регионов.

Учреждение обеспечивает функционирование Государственного регистра (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 5 мая 1993 года №283 «О создании Белорусского Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС») (далее — Госрегистр) и Государственного дозиметрического регистра в рамках Единой государственной системы учета доз облучения населения и профессионального облучения.

В настоящее время база данных Госрегистра содержит более 900 тысяч записей, включающих медико-дозиметрическую информацию о пострадавшем населении, в которой пострадавшее население структурировано по 7 группам первичного учета и 3 группам повышенного радиационного риска.

Основными направлениями деятельности Госрегистра являются обеспечение контроля за состоянием здоровья и оценка качества медицинского обеспечения по-

страдавшего населения, получение достоверных данных о медико-биологических последствиях катастрофы на Чернобыльской АЭС, прогнозирование рисков развития неинфекционных заболеваний, проведение радиационно-эпидемиологического анализа. В Госрегистре осуществляется учет и динамическое пополнение информации о заболеваниях и их лечении, исходах, необходимости оздоровления.

Информация, содержащаяся в базе данных Госрегистра, позволяет:

- анализировать структуру, динамику, тенденции развития заболеваний и их исходы;
- контролировать охват и результаты диспансеризации пострадавшего населения в государственных организациях здравоохранения;
- разрабатывать методы и критерии определения групп повышенного радиационного риска;
- формировать и анализировать основные показатели состояния здоровья пострадавшего населения.

Ряд научных исследований, проведенных в учреждении с использованием медико-дозиметрической информации Госрегистра, позволили рассчитать риски развития онкологических и некоторых других неинфекционных заболеваний у пострадавшего населения, сформировать группы повышенного риска для проведения спецдиспансеризации по онкогематологическим заболеваниям.

Государственный дозиметрический регистр функционирует в целях обеспечения безопасности — защиты населения и персонала от вредного воздействия ионизирующих излучений.

Общая численность персонала, работающего в условиях воздействия ионизирующего излучения в Республике Беларусь, составляет более 12 тысяч человек. Среди организаций, предприятий, учреждений, использующих в своей деятельности источники ионизирующего излучения (далее — ИИИ), 2/3 представляют систему здравоохранения. Для контроля доз облу-

чения персонала, который работает с ИИИ, проводится индивидуальный дозиметрический контроль. Средняя годовая эффективная доза внешнего облучения персонала предприятий и учреждений составляет 0,92 мЗв/год, среди работников системы здравоохранения — 0,92 мЗв/год, на промышленных предприятиях — 1,14 мЗв/год. Годовая эффективная доза облучения от 1 до 5 мЗв/год зарегистрирована у 99% персонала, свыше 5 мЗв/год — менее чем у 1%, что значительно ниже норматива для профессионального облучения (до 20 мЗв/год). Максимальная годовая эффективная доза облучения персонала отмечается у специалистов промышленных предприятий (дефектоскопист) и составляет не более 13 мЗв/год, в медицинских учреждениях — у врача-рентгенолога (6,9 мЗв/год). Учет и контроль доз облучения персонала направлены на обеспечение радиационной защиты работников, использующих в своей деятельности ИИИ.

Взаимодействие со здравоохранением Гомельской области

Для совершенствования качества, повышения доступности населению специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, современных методов инструментальной и лабораторной диагностики осуществляется разноплановое взаимодействие ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с управлением здравоохранения Гомельского облисполкома, организациями здравоохранения Гомельской области. Действует ряд совместных приказов управления здравоохранения и учреждения о взаимодействии в оказании медицинской помощи населению, улучшении работы по различным направлениям (лабораторная диагностика, оказание медицинской помощи детскому населению, эндоскопическая, ультразвуковая, рентгендиагностика).

В частности, в работе клинично-диагностической лаборатории и лаборатории клеточных технологий централизованные пробы от медицинских учреждений г. Гомеля составили 46,3% и 24,3% соответственно.

С целью обеспечения доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) организована работа в круглосуточном режиме и без выходных, выделены места для выполнения высокотехнологичных методов исследований для организаций здравоохранения Гомельской области. Только за 2023 год учреждением выполнено 2 598 МРТ, 1 748 КТ пациентам из закрепленных организаций здравоохранения Гомельской области.

В рамках развития системы телемедицинского консультирования (далее — ТМК) за 2023 год проведено 882 ТМК специалистов организаций здравоохранения Гомельской области и Республики Беларусь по 11 врачебным специальностям (в 2022 г. — 783 ТМК). Среди наиболее востребованных — консультации эндокринолога, взрослого гематолога, что обусловлено специализацией и профилем работы учреждения.

В 2023 г. специалистами учреждения продолжена работа по оказанию организационно-методической и консультативно-диагностической помощи (плановой и экстренной) с выездами в организации здравоохранения Гомельской области. Выездной бригадой в 2023 году осуществлено 20 выездов в 19 районов Гомельской области, выполнено 11 974 консультацией взрослых и детей (2022 г. — 11 585), проведено 11 507 ультразвуковых исследований щитовидной железы, 54 тонкоигольных аспирационных пункционных биопсий щитовидной железы. В итоге, за 2023 год впервые установлено 738 случаев патологии щитовидной железы, в том числе 215 — узловой патологии.

Консультативно-методические выезды специалистов (заместителя директора по ОМР и оценке качества медицинской помощи, главных специалистов ГУЗО Гомельского облисполкома по гематологии, иммунологии, заведующего эндокринологическим отделением, отделением Госрегистратора, других специалистов) выполнены в 12 районов Гомельской области. Консультативная помощь оказана 232 пациентам, 33 из которых направлены на госпитализацию в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

В целях повышения информационной грамотности медицинских работников по вопросам медицинских последствий Чернобыльской катастрофы специалистами учреждения организовано проведение выездных семинаров-консультаций на базе УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр», ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» по теме «О совершенствовании оказания медицинской помощи населению Республики Беларусь, пострадавшему от катастрофы на Чернобыльской АЭС».

Лечебно-диагностическая деятельность

В условиях стационара в составе 9 отделений ежегодно оказывается специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь более 14 тыс. пациентов. В 2021 году в стационаре учреждения пролечено 14 394 пациентов, в 2022 году — 14 396 (100% в сравнении с 2021 годом), в 2023 году — 14 929 пациентов (103,7% в сравнении с 2021 годом).

В консультативной поликлинике ежегодно осуществляется более 200 тыс. посещений (более 70 тыс. пациентов), из них около 10% — выездной бригадой в районах, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС. В частности, если количество выполняемых консультаций в консультативно-диагностической поликлинике в 2012 г. составило 200 тыс., то в 2023 г. — около 230 тыс.

Использование высокотехнологичных методов диагностики первичных иммунодефицитных состояний, включая проточную цитометрию и молекулярно-генетическое типирование методом секвенирования генома нового поколения (NGS), позволяет успешно оказывать медицинскую помощь пациентам с тяжелым течением инфекционно-воспалительного синдрома, иммунодефицитами, алопецией. На базе кабинета иммунопатологии и аллергологии консультативной поликлиники организована диагностика и лечение тяжелых форм аллергологической патологии, включая определение специфических антител, применение методов эфферентной терапии.

На базе Республиканского центра иммунопатологии под динамическим наблюдением врачей-аллергологов-иммунологов находятся 862 пациента с различными иммунодефицитными состояниями, из них 264 — пациенты с первичными иммунодефицитами, получающие на регулярной основе заместительную терапию препаратами иммуноглобулинов.

Сформированы группы диспансерного наблюдения пациентов с гематологической патологией из Гомельской и Могилевской областей (2 681 человек). В условиях консультативно-диагностической поликлиники осуществляется динамическое медицинское наблюдение, лабораторное и инструментальное обследование, лекарственное обеспечение, в том числе — заместительная терапия факторами свертывания крови, пациентов с гематологической патологией.

В рамках работы службы трансплантационной координации и трансплантации функционирует единый организационно-технологический цикл, включающий динамическое наблюдение пациентов в условиях консультативной поликлиники до и после трансплантации почки, лекарственное обеспечение и коррекция иммуносупрессивной терапии у пациентов с функционирующим почечным трансплантатом, комиссионное рассмотрение вопросов постановки в лист ожидания пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в трансплантации почки. Сформирована группа динамического наблюдения (2023 год — 297 человек), включающая пациентов с функционирующим почечным трансплантатом и пациентов листа ожидания на трансплантацию почки с терминальной стадией почечной недостаточности. С 2012 г. проведено более 500 трансплантаций почки, в том числе 70 — иностранным гражданам.

Оказание медицинской помощи пациентам по эндокринологии и эндокринной хирургии включает широкое использование научно-обоснованных методик лечения патологии парашитовидных желез, доброкачественных образований надпочеч-

ников, гормонально-активных опухолей поджелудочной железы.

За годы функционирования ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» хирургической службой выполнено более 100 тыс. оперативных вмешательств, из которых более 8 тыс. — высокотехнологичные. Количество сложных и высокотехнологичных операций в 2023 году составило 1 389 (2022 г. — 1 227), из них высокотехнологичных — 861 (2022 г. — 826), сложных — 528 (2022 г. — 401). Количество высокотехнологичных операций увеличилось на 4,2%, сложных — на 31,6%. Количество операций с использованием эндоскопического оборудования составило 2 047 (2022 г. — 2 008) и увеличилось на 1,9%.

За последние 3 года отмечено увеличение количества оперативных вмешательств на органах эндокринной системы: количество тиреоидэктомий составило в 2021 и 2022 годах 297 и 277 соответственно, в 2023 году — 384. При гиперпаратиреозе количество оперативных вмешательств в 2021 году составило 100 операций, в 2022 году — 110 паратиреоидэктомий, в 2023 году выполнено 155 операций. Количество адреналэктомий также увеличилось за последние 3 года: в 2021 году выполнено 24 операции, в 2022 — 30, в 2023 году — 44.

Мониторинг востребованных направлений лечебно-диагностической деятельности, тенденций в медицинской науке и практике, позволяет учреждению находиться в постоянном развитии, своевременно проводя структурные и функциональные изменения. Созданы и успешно работают специализированные подразделения: лаборатория клеточных технологий, отделение эстетической медицины, стоматологическое отделение.

В 2024 году расширены возможности функциональной диагностики в области кардиологии: открыт кабинет радиоизотопных методов диагностики, внедрена методика сцинтиграфии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Это позволяет проводить раннюю диагностику ишемической болезни сердца, оценивать кардиоваскулярные

риски и улучшает качество отбора пациентов на коронароангиографию.

По современным мировым бесшовным методикам офтальмологической службой выполняется хирургия на переднем и заднем отрезке глаза (за последние 5 лет выросло количество оперативных вмешательств при глаукоме, диабетической ретинопатии, витреоретинальная хирургия). Только в 2023 г. в офтальмологическом отделении (микрохирургии глаза) выполнено 3 211 оперативных вмешательств, из них более 30% — это сложная витреоретинальная хирургия на заднем отрезке глаза. 315 офтальмологических операций относятся к числу высокотехнологичных. Внедрены методики лечения пациентов с неоваскуляризацией центральной зоны сетчатки.

Проводятся биоэквивалентные испытания генерических лекарственных средств II–IV фазы, а также клинические испытания изделий медицинского назначения и медицинской техники. Сотрудники учреждения с 2004 года приняли участие более чем в 35 клинических испытаниях, в том числе 18 международных многоцентровых испытаниях.

Кадровый потенциал и образовательная деятельность

Высокий кадровый потенциал, выстроенная система организации медицинской помощи, научно-обоснованные подходы в ведении лечебного процесса, оснащенность современным оборудованием мирового уровня и, конечно, особый подход к пациенту являются приоритетным в работе учреждения. Здесь ведется активная работа по подготовке кадров высшей научной квалификации. На данный момент в учреждении работают 38 сотрудников с ученой степенью: 34 кандидата наук, 4 доктора наук, выполняются 28 научных работ на соискание степени кандидата и доктора наук (22 кандидатских и 6 докторских работ).

Образовательным центром ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» разработаны и реализуются 13 образовательных программ повышения квалификации руководящих работников и

специалистов: «Клиническая иммунология», «Клиническая аллергология», «Клиническая диабетология», «Клиническая гематология», «Заболевания сетчатки», «Эндокринная хирургия», «Клиническая микробиология», «Специфические белки в рамках биохимического анализа крови. Клинико-диагностическое значение», «Клиническая эхокардиография», «Современные аспекты диагностики болезней нервной системы», «Физиотерапия с основами курортологии», «Эндоскопические методы лечения гинекологических заболеваний», «Лазерная микрохирургия глаза». В 2023 году в учреждении прошли обучение 15 слушателей, в 1 полугодии 2024 г. повысили квалификацию 22 специалиста. За время реализации образовательных программ по различным направлениям прошли повышение квалификации 8 врачей-специалистов — граждане ближнего и дальнего зарубежья (Россия, Швейцария, Азербайджан, Казахстан, Нигерия, Узбекистан).

В рамках реализации стажировок для руководящих работников и специалистов по всем диагностическим и лечебным направлениям, представленным в учреждении в 2023 году, на платной основе прошли стажировку 3 стажера, в 1 полугодии 2024 г. — 2. Совместно с УО «Гомельский государственный медицинский университет» на бюджетной основе прошли стажировку 47 врачей-специалистов, в 1 полугодии 2024 г. — 32.

Стажировку на рабочем месте согласно плану-графику, утвержденному начальником главного управления по здравоохранению Гомельского облисполкома, с выдачей документов установленного образца во 2 полугодии 2023 года прошли 34 врача-специалиста, в 1 полугодии 2024 г. — 62 специалиста.

В 2023 году в учреждении всего обучалось 42 клинических ординатора по 9 специальностям. Специальности клинической ординатуры в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»: «Офтальмология», «Хирургия», «Эндокринология», «Кардиология», «Гематология», «Аллергология и иммунология», «Клиническая лабораторная диагностика», «Неврология» и «Лучевая диагностика». В 2023 году в

клиническую ординатуру учреждения поступило 11 врачей-специалистов, в 2024 году — 5 врачей (все — граждане Республики Беларусь). За период 2018–2023 гг. в клинической ординатуре подготовлено 4 иностранных гражданина (Сирия, Ливан, Туркменистан, Мальдивы). С 2015 по 2024 год окончили и получили свидетельства о прохождении подготовки в клинической ординатуре 69 врачей-специалистов.

Важным показателем усвоения знаний является их дальнейшее применение на практике. Эту возможность — освоения новых знаний в сочетании с примерами их практического применения — предоставляет образовательный центр ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Научные достижения и перспективы

Научные подразделения в учреждении представлены 4 научными лабораториями: клинических исследований, радиационной защиты, эпидемиологии, отраслевой лабораторией научно-диагностических исследований с секторами молекулярно-генетических исследований и аналитики данных (создана в 2023 году). Основной целью работы отраслевой лаборатории научно-диагностических исследований является проведение научных клинико-диагностических лабораторных исследований в рамках выполнения научно-исследовательских работ, проектов и мероприятий, а также обеспечение лабораторного сопровождения инновационных проектов, апробации и внедрения результатов научной деятельности в медицинскую практику, реализации образовательных программ в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в части интеграции практической подготовки и научно-исследовательской деятельности, выполнения иных функций с учетом специфики учреждения.

Для опубликования научных достижений с 2009 года выпускается научно-практический рецензируемый журнал «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», включенный в перечень изданий ВАК Республики Беларусь. В настоящее время выпускается 2 номера жур-

нала в год, с 2025 года планируется выпуск 4 номеров в год.

Осуществляется научное сотрудничество с ведущими республиканскими и зарубежными профильными научно-практическими медицинскими учреждениями (Российская Федерация, Казахстан, Япония, Франция, США). С целью расширения взаимодействия в научно-технической, информационной, инновационной, образовательной и других сферах сотрудничества в области здравоохранения и медицины на базе учреждения с 2003 года проведено более 80 международных научно-практических конференций и семинаров.

В 2023 г. в рамках государственных, международных и других научно-технических программ и фондов выполнялось 11 научно-исследовательских работ.

По результатам многолетних исследований оценены риски развития онкологических заболеваний у пострадавшего населения, научно обоснован и подготовлен «Перечень заболеваний, возникновение которых может быть связано с катастрофой на Чернобыльской АЭС, другими радиационными авариями» (утвержден Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 11 января 2023 г. №23).

На основании анализа требований и рекомендаций МАГАТЭ и МКРЗ обоснована необходимость перехода от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения в создавшихся радиоэкологических и географических условиях, учитывая социально-приемлемые или социально-адаптированные действия. Подготовлен проект постановления Совета Министров «О переходе от ситуации аварийного облучения к ситуации существующего облучения».

В рамках договора с Программой развития ООН в Республике Беларусь для актуализации мер государственной поддержки населения проведена оценка динамики изменения состояния здоровья населения, проживающего на территории районов, восстанавливающихся после аварии на ЧАЭС.

В 2023 г. с участием сотрудников учреждения опубликовано 717 (2022 г. — 575) научных работ. Из них: 45 — научные статьи в журналах ВАК, 72 — научные статьи в журналах РБ, 22 — научные статьи в зарубежных журналах, 353 — тезисы и доклады в сборниках конференций РБ, 202 — тезисы и доклады в зарубежных сборниках и журналах, 15 — пособия для врачей. Учреждением опубликованы материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике».

ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» является обладателем 26 поддерживаемых патентов на изобретения и полезные модели. В Национальный центр интеллектуальной собственности Республики Беларусь в 2023–2024 гг. подано 4 заявки на изобретения и полезные модели, принято к использованию 66 рационализаторских предложений, внедрено в практическое здравоохранение 15 утвержденных инструкций по применению новых методов оказания медицинской помощи.

С целью расширения взаимодействия в научно-технической, информационной, инновационной, образовательной и других сферах сотрудничества в области здравоохранения и медицины в учреждении проводятся различные международные и республиканские научно-практические конференции. Среди них — международная научно-практическая конференция «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике», республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы междисциплинарного подхода к ультразвуковой диагностике», республиканская научно-практическая конференция «Современные вопросы гематологии в общеврачебной практике».

Учреждение является постоянным участником выставки «Здравоохранение Беларуси» в рамках международных форумов.

К перспективным направлениям деятельности ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» относятся:

- развитие материально-технической базы учреждения для разработки

- новых методов оказания первичной, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи населению Республики Беларусь, в том числе пострадавшему в результате аварии на Чернобыльской АЭС, путем оптимизации ее организационного и материального обеспечения;
- научное обеспечение и внедрение современных, эффективных и экономически оправданных методов и технологий оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в области трансплантологии, андрологии, кардиологии, эндокринологии и эндокринной хирургии, гематологии, офтальмологии, гематологии и клеточных технологий, иммунологии, ядерной медицины;
 - внедрение современных информационных технологий для обеспечения научной, организационно-методической, лечебно-консультативной помощи (внедрение и дальнейшее развитие информационно-коммуникационных технологий) и совершенствования технологической и информационно-коммуникационной инфраструктуры. Присоединение к единой информационной платформе здравоохранения;
 - планирование и управление подготовкой сотрудников высшей научной квалификации для повышения компетентности и развития научно-обоснованных подходов к оказанию медицинской помощи;
 - дальнейшее развитие и модернизация действующих регистров (Государственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, и Государственного дозиметрического регистра) для создания единой платформы (Медико-дозиметрический регистр);
 - планирование образовательной деятельности и совершенствования подготовки кадров посредством практико-ориентированных программ клинической ординатуры, повышения квалификации руководящих работников и специалистов, стажировок для руководящих работников и специалистов по всем диагностическим и лечебным направлениям учреждения.

A.V. Rozhko, S.V. Zybleva, A.V. Zharikova, V.M. Mitsura, N.N. Baginskaya

THE ROLE OF STATE INSTITUTION «REPUBLICAN RESEARCH CENTER FOR RADIATION MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY» IN THE HEALTHCARE SYSTEM AND ITS DEVELOPMENT PROSPECTS

The article highlights the main results of the activities of the state institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology» in research and diagnostic and treatment work. The role of the institution in the development of the healthcare system of the Gomel region has been shown, achievements in improving the health of the population affected by the Chernobyl accident, research and educational activities has been reflected. Promising areas of activity has been identified.

Key words: *Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, medical care, scientific research, educational activities, prospects*

Поступила 20.09.2024

ВОСПАЛЕНИЕ КАК ДВИЖУЩАЯ СИЛА НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ. ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*ИПКП кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Беларусь*

ЦНС интегрирует эфферентные сигналы соматической и вегетативной частей. При этом ЦНС получает информацию с периферии о воспалении и инфекции. Цитокины, хемокины и ассоциированные с повреждением растворимые медиаторы системного воспаления могут попасть в ЦНС через кровеносную и/или лимфатическую системы, проникнуть непосредственно через околожелудочковые структуры, посредством повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушить здоровое функционирование нейронов и глии, приводя к нарушению гомеостаза мозга. Это может привести к дебюту нейродегенеративного заболевания или ухудшить его клинические симптомы. В данной публикации мы приводим современные международные научные данные, свидетельствующие о связи между нейродегенеративным процессом и иммунными нарушениями. Кроме указания на иммуноопосредованные пути нейродегенерации, приводятся новые потенциально значимые иммуномодулирующие мишени для разработки возможной эффективной терапии данной группы заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, нейродегенеративный процесс, патогенез, апоптоз, болезнь Альцгеймера

Нервная и иммунная системы эволюционно развивались параллельно от ранних двусторонне-симметричных (лат. *Bilateria*) организмов, у которых впервые сосуществовали врожденный иммунитет и центральная нервная система (ЦНС), до челюстных позвоночных и появления адаптивного иммунитета. Один из актуальных вопросов, находящихся в стадии активных научных исследований последних лет, касается формирования восприимчивости к воспалительным стимулам в нервной системе. Недавно были выявлены гены и молекулярные факторы, делающие грызунов и людей склонными к нейродегенерации из-за воспаления. Так мышиный штамм DBA/2J обладает естественным тревожным поведением. В ответ на введение низких доз липополисахарида (ЛПС, 1 мг/кг) у мышей DBA/2J развивается повышенная

тревожность и повышенная экспрессия гипоталамической мРНК воспалительных генов *Il1b*, *Il6*, *tnf* и *Nos2* по сравнению с поведенчески нормальными штаммами [1], что позволяет предположить, что эмоциональный стресс играет роль в синергетическом усилении системного воспалительного стимула. Снижение когнитивных функций, вызванное сепсисом, может усугубляться у людей с восприимчивым мозгом [2]. Интересно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), находящихся в амбулаторных условиях, даже легкие воспалительные состояния могут привести к снижению когнитивных способностей и прогрессированию заболевания [3]. Аналогичным образом в мышинной модели БА в течение 24 ч после системного введения ЛПС индуцировались церебральные ИЛ-1 β и ИЛ-6, за которыми следовали изме-

нения изоформ пептида-предшественника β -амилоида (APP), аналогичные тем, что наблюдались у пациентов с БА [4]. У мышей, инфицированных скреппи, развиваются более тяжелые когнитивные и моторные расстройства в течение более длительных периодов времени, а однократное воспаление, по-видимому, ускоряет развитие признаков нейродегенерации [5]. Более того, при прионной болезни нейродегенерация, происходящая в ответ на системное воспаление, пропорциональна бремени ранее существовавшей нейродегенерации. В крысиной модели паркинсонического синдрома, индуцированного токсином 6-гидрокси-дофамином болезни Паркинсона (БП), стойкое системное воспаление, вызванное IL-1 β , приводило к уменьшению числа нейронов и увеличению активированной микроглии в черной субстанции [6].

Результаты научных исследований свидетельствуют о том, что системное воспаление нарушает работу нейронных сетей [7; 8]. При этом преимущественно страдают длинные межмодульные связи, образованные аксональными волоконными трактами в белом веществе [8; 9], которые характеризуются высокими энергетическими «затратами на проводку» [8]. Чтобы обеспечить их энергией мозг полагается на постоянное стабильное снабжение энергией. Недавние исследования показали, что лактат, полученный из олигодендроцитов, является основным энергетическим субстратом поддержания аксонов [10]. Последовательное нарушение метаболизма этого соединения в олигодендроцитах и нейронах вызывает нейродегенерацию [11]. Системное воспаление также создает серьезные проблемы для энергетического снабжения мозга. Поступление питательных веществ через кровеносные сосуды может быть нарушено из-за сосудистых заболеваний, связанных с системным воспалением. При тяжелом сепсисе диссеминированное внутрисосудистое свертывание приводит к диффузному внутрисосудистому образованию тромбов и кровоизлияниям. Инфаркты или кровоизлияния, возникающие в ходе

длинных соединительных путей, приводят к отключению отдаленных участков мозга и снижению эффективности нейронных сетей. Эти изменения могут способствовать поражению белого вещества, наблюдаемому в МРТ-исследованиях пациентов с острым сепсисом [12] и выживших после сепсиса [13; 14].

Митохондриальная дисфункция является еще одним осложнением сепсиса, влияющим на функционирование нервной системы. Несмотря на нормальную или даже повышенную доступность кислорода в тканях, его использование резко снижается у пациентов в критическом состоянии, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Митохондриальная дисфункция головного мозга была показана на моделях сепсиса у грызунов [15] и рассматривается как физиологическая защитная реакция тканей. Тем не менее, митохондриальная дисфункция может сохраняться у людей, перенесших сепсис [16]. Причиной митохондриальной дисфункции может быть сочетание индукции активных форм кислорода (АФК, англ. Reactive oxygen species) во время сепсиса и нарушения митохондриального обновления [17]. В совокупности сложная взаимосвязь между фокальной гипоперфузией и снижением утилизации кислорода приводит к сложному острому и хроническому фенотипу, называемому септико-ассоциированной энцефалопатией [18].

Другой частой сосудистой патологией является ауто-антителоассоциированный антифосфолипидный синдром [19; 20]. У таких пациентов часто наблюдается в том числе и когнитивный дефицит [21]. А МРТ-исследования выявляют диффузные инфаркты и поражения белого вещества [22].

В случае инфекционных заболеваний головного мозга полное уничтожение некоторых вторгшихся патогенов может быть достигнуто только ценой непоправимого повреждения нервной ткани. Для его предотвращения иммунная система установила активные механизмы толерантности к патогену [23]. Примерами патоген-

нов, склонных к такому сосуществованию с организмом человека, является вирус простого герпеса I типа или *Cryptococcus gattii*. Растет число доказательств того, что не только иммунная толерантность, но и разрешение на протекание нейровоспалительных реакций является жестко регулируемым активным иммунологическим процессом [24]. В совокупности это свидетельствует о тонких сбалансированных взаимодействиях между различными ветвями иммунной системы.

Апоптоз и гибель клеток постоянно происходят в физиологических условиях по всему организму человека, и клеточный мусор очищается иммунными клетками в основном без индукции хронического воспаления [25]. Однако при системном воспалении апоптоз стрессовых клеток может еще больше усугубить основную патологию [26]. Активаторы апоптоза приводят к прямой или косвенной активации каспаз. Интересно, что каспазы являются не только классическими исполнителями апоптоза: воспалительные каспазы имеют решающее значение для активации врожденной иммунной системы через инфламмасому [27]. При БА инфламماسома NLRP3 была описана как сенсор β -амилоида [28]. Новые данные расширяют функции классических апоптотических каспаз, связывая нейровоспаление с нейродегенерацией. Активация микроглиальной каспазы-8, -3 и -7 может приводить к нейродегенерации [29]. Наконец, недавние данные, полученные на почвенной нематоды *Caenorhabditis elegans*, показали защитные эффекты медиаторов внутреннего пути апоптоза против АФК [30], что свидетельствует о сложной связи между воспалением и активацией апоптоза.

Кроме этого периферические макрофаги, а также микроглия головного мозга могут секретировать компоненты инфламماسомы (каспазу-1, IL-1 β и IL-18) в микровезикулах, а присутствие экстравезикулярных индукторов воспаления (например, астроцитарной АТФ) является достаточным для индуцирования дополнительной

воспалительной нейротоксичности [31]. Несмотря на то, что микровезикулы обнаруживаются в спинномозговой жидкости у лиц здоровой контрольной группы, нагрузка микровезикулами при рецидивирующей ремиттирующей рассеянной склерозе, оптическом нейромиелите (НМО), инфекциях головного мозга и опухолях головного мозга значительно увеличивается, а при рассеянном склерозе (РС) — коррелирует с активностью заболевания [32]. Недавние данные свидетельствуют о том, что микровезикулы также играют решающую роль при когнитивных нарушениях в спектре БА. Микровезикулы, высвобождаемые активированной микроглией, участвуют в нейродегенеративном процессе БА, способствуя образованию высоко нейротоксичных растворимых форм β -амилоида [33]. Таким образом микровезикулы, продуцируемые периферическими миелоидными клетками, а также иммунными клетками мозга, обеспечивают связь между воспалением и нейродегенерацией и, соответственно, являются новыми и потенциально важными биомаркерами нейровоспалительных заболеваний.

В отношении головного мозга описаны различные триггеры апоптоза. Апоптоз нейронов может быть непосредственно индуцирован АФК, провоспалительными цитокинами или активированными иммунными клетками. Поврежденные митохондрии являются основным источником АФК [34] и медиаторами апоптоза [35]. И наоборот, инактивация АФК оказывает антиапоптотическое действие [36]. Воспалительный цитокин TNF α [37] и лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL) [38], непосредственно индуцируют апоптоз нейронов. Кроме того, было показано, что интрацеребровентрикулярный ввод ФНО α вызывает симптомы, похожие на депрессию [39]. Цитокиновая опосредованная индукция апоптоза также наблюдалась при добавлении IL-1 β [37]. Источниками цитокинов при системном воспалении являются резидентные клетки головного

мозга, парасосудистые или периферические иммунные клетки [40]. Кроме того, активированные иммунные клетки могут непосредственно индуцировать гибель нейрональных клеток посредством секреции нейротоксических факторов [41], а также через активацию циклооксигеназы/простагландина E2 (ЦОГ/ПГЕ2) [42]. Фактически, блокирование пути ЦОГ/ПГЕ2 путем экспериментального удаления простагландинового рецептора EP2 увеличивает митохондриальную деградацию β -амилоида, потенциально открывая новый терапевтический путь для БА [43].

Периферические иммунные клетки могут проникать в ГЭБ в условиях системного воспаления [44] и способствовать патологии головного мозга. Было показано, что цитотоксические Т-клетки являются непосредственно нейротоксичными при аутоиммунных и связанных со старением нейродегенеративных заболеваниях ЦНС [45]. Показана совместная локализация Т-клеток с нейронами и нейрон-специфическая цитотоксичность Т-клеток *in vivo* и *in vitro* [46]. Антитела к мозгу, полученные из В-клеток, были идентифицированы как драйверы патологии головного мозга при различных заболеваниях.

В последнее десятилетие обнаружено все большее количество антимозговых антител, которые могут влиять на когнитивные функции и поведение [47]. Для многих из этих недавно обнаруженных антител их частота при заболеваниях и участие в патогенезе еще не определены. Хотя антимозговые антитела могут присутствовать примерно у 5% здоровых людей [47], интактный ГЭБ ограничивает их поступление в мозг. Но при патологических состояниях антитела могут проникать в ГЭБ с помощью различных механизмов, включая местное и системное воспаление или антиген-опосредованный эндоцитоз [47]. Кроме того, фенестрированные эндотелиальные клетки околожелудочковых структур, у которых отсутствует плотное соединение ГЭБ, могут способствовать проникновению антител в паренхиму головного моз-

га [48]. Антитела также могут вырабатываться интратекально В-клетками, которые мигрируют в ЦНС. Однако лишь немногие антитела являются непосредственно нейротоксичными. Так, опухоль-ассоциированные аутоантитела, вызывающие паранеопластические неврологические расстройства, являются наиболее ярким примером. Эти антитела перекрестно реагируют на нейрональные антигены, экспрессируемые на раковых клетках, ведут к гибели нейрональных клеток после связывания антител с нейрональными антигенами. Такие пациенты часто обращаются за медицинской помощью с тяжелыми психоневрологическими симптомами. Быстрое удаление паранеопластических антител и хирургическое удаление опухоли может предотвратить дальнейшую гибель нейрональных клеток и обратить вспять неврологическую патологию.

Было показано, что антитела в мозге вызывают нейропсихиатрическую патологию при различных заболеваниях, представляющих новые терапевтические возможности. Эти многообещающие результаты исследований антимозговых антител при системных воспалительных заболеваниях стимулировали поиск антител к мозгу при воспалительных заболеваниях головного мозга. Но, несмотря на подтверждение демиелинизации при РС, опосредованной антителами посредством гистопатологических исследований, все попытки идентифицировать какие-то одни патогенные антитела к антигенам ЦНС или инфекционным агентам были неудовлетворительными.

Еще одним механизмом, потенциально связывающим системное воспаление и нейродегенерацию, является нарушение нейрогенеза — центрального механизма, необходимого для поддержания нейронов и адаптивной пластичности в здоровом и больном мозге [49]. Медиаторы воспаления оказывают различное влияние на нейрогенез. Нарушение нейрогенеза было показано при нейродегенеративных заболеваниях (БА [50]) и нервно-психических

расстройствах (депрессия [51]). Интересно, что одобренные препараты для лечения БА [52] и лечение хроническими антидепрессантами [53] индуцируют нейрогенез. Воспаление и активация микроглии пагубны для нейрогенеза, который может быть восстановлен противовоспалительным лечением [54].

Основываясь на вышеприведенных данных, можно предположить, что у ряда пациентов нервно-психические симптомы обусловлены хроническим воспалением и последующим изменением гомеостаза нейронов/нейронных сетей. Таким образом, в этих случаях может быть обоснованное назначение иммуномодулирующей терапии.

Терапевтический потенциал глюкокортикоидов, цитостатиков, плазмозфереза, моноклональных антител, биомедицинских клеточных продуктов и других методов влияния на иммунную систему нуждается в пристальном научном изучении. Одной из главных задач, стоящих перед таким видом лечения, является применение четких и доступных клинико-лабораторно-инструментальных критериев для дифференцированного назначения эффективного вида терапии. Требуют дальнейшего изучения механизмы инициации, реализации и аннигиляции иммунных нарушений при различных этиологических факторах (инфекционных, онкологических, физических и т.п.) в зависимости от генотипа пациента. При разработке дизайна исследований пристальное внимание следует уделять времени и скорости развития психо-неврологической симптоматики, а также зонам приложения иммунной агрессии на нервную систему. Можно предвидеть, что при высокой скорости развития клинической симптоматики, обусловленной повреждением тел и последующей гибелью нейронов, не стоит ожидать значимого положительного результата. С другой стороны, регресс патологической симптоматики должен быть более явным при повреждениях проводящих путей.

Заключение

В последние годы активно изучаются изменения в ЦНС, происходящие на различных уровнях (клеточный, молекулярный и др.) при воспалении. Иммунная и нервная системы длительно эволюционировали, создавая сложный двунаправленный модулирующий диалог. Устойчивое локальное и/или системное воспаление является общей чертой многих заболеваний, присутствует у ряда пациентов после перенесенных острых инфекционных состояний, сопровождается развитием неврологической и/или психической симптоматики. Воспаление, возникающее в восприимчивом головном мозге (например, у пациентов с БА), может привести к еще большему нарушению качества жизни и прогрессированию заболевания. Идентификация иммунных лекарственных мишеней обещает предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни пациентов с нейродегенеративными заболеваниями.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Библиографический список

1. Microglia are polarized to M1 type in high-anxiety inbred mice in response to lipopolysaccharide challenge / Z. Li [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2014. – Vol.38. – P. 237-248. doi:10.1016/j.bbi.2014.02.008
2. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis / T.J. Iwashyna [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1787-1794. doi:10.1001/jama.2010.1553
3. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease / C. Holmes [et al.] // *Neurology* 2009. – Vol. 73. – P. 768-774. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b6bb95
4. Inflammatory processes induce beta-amyloid precursor protein changes in mouse brain / B. Brugg [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995. – Vol. 92. – P. 3032-3035. doi:10.1073/pnas.92.7.3032
5. Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurode-

- generative disease / C. Cunningham [et al.] // *Biol. Psychiatry* 2009. – Vol. 65. – P. 304-312. doi:10.1016/j.biopsych.2008.07.024
6. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease / M.C. Pott Godoy [et al.] // *Brain* 2008. – Vol.131(Pt 7). – P. 1880-1894. doi:10.1093/brain/awn101
7. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs / S. Achard [et al.] // *J. Neurosci.* 2006. – Vol. 26. – P. 63-72. doi:10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
8. Bullmore, E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / E. Bullmore, O. Sporns // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2009. – Vol. 10. – P. 186-198. doi:10.1038/nrn2575
9. Mapping the human connectome / A.W. Toga [et al.] // *Neurosurgery.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1-5. doi:10.1227/NEU.0b013e318258e9ff
10. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity / U. Fünfschilling [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 485. – P. 517-521. doi:10.1038/nature11007
11. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration / Y. Lee [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 487. – P. 443-448. doi:10.1038/nature11314
12. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study / T. Sharshar [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 798-806. doi:10.1007/s00134-007-0598-y
13. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study / A. Morandi [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40 – P. 2182-2189. doi:10.1097/CCM.0b013e318250acdc
14. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors / A. Semmler [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2013. – Vol. 84. – P. 62-69. doi:10.1136/jnnp-2012-302883
15. Sepsis induces brain mitochondrial dysfunction / J.C. d'Avila [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 1925-1932. doi:10.1097/CCM.0b013e3181760c4b
16. Alterations in inflammatory mediators, oxidative stress parameters and energetic metabolism in the brain of sepsis survivor rats / C.M. Comim [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2011. – Vol. 36. – P. 304-311. doi:10.1007/s11064-010-0320-2
17. Singer, M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure / M. Singer // *Virulence.* – 2014. – Vol. 5. – P. 66-72. doi:10.4161/viru.26907
18. Understanding brain dysfunction in sepsis / R. Sonnevile [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2013. – Vol. 3. – P. 15. doi:10.1186/2110-5820-3-15
19. Ben Salem, C. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / C. Ben Salem / *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2334. doi:10.1056/NEJM1304515
20. Million, M. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / M. Million, D. Raoult // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P. 2335. doi:10.1056/NEJM1300484
21. Cognitive deficits in patients with antiphospholipid syndrome: association with clinical, laboratory, and brain magnetic resonance imaging findings / M.G. Tektonidou [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 2278-2284. doi:10.1001/archinte.166.20.2278
22. Cerebral changes in SLE with or without antiphospholipid syndrome. A case-control MRI study / S.I. Valdés-Ferrer [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2008. – Vol. 18. – P. 62-65. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00183.x
23. Medzhitov, R. Disease tolerance as a defense strategy / R. Medzhitov, D.S. Schneider, M.P. Soares // *Science.* – 2012. – Vol. 335. – P. 936-941. doi:10.1126/science.1214935
24. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. / M. Schwartz, K. Baruch // *EMBO J.* – 2014. – Vol. 33. – P. 7-22. doi:10.1002/embj.201386609
25. Immunogenic and tolerogenic cell death / D.R. Green [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 353-363. doi:10.1038/nri2545
26. Zitvogel, L. Decoding cell death signals in inflammation and immunity / L. Zitvogel, O. Kepp, G. Kroemer // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 798-804. doi:10.1016/j.cell.2010.02.015
27. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases / F. Martinon, J. Tschopp // *Cell.* – 2004. – Vol. 117. P. 561-574. doi:10.1016/j.cell.2004.05.004
28. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice / M.T. Heneka [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 493. – P. 674-678. doi:10.1038/nature11729
29. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity / M.A. Burguillos [et al.] // *Nature.* – 2011. – Vol. 472. – P. 319-324. doi:10.1038/nature09788
30. Yee, C. The intrinsic apoptosis pathway mediates the pro-longevity response to mitochondrial ROS in *C. elegans* / C. Yee, W. Yang, S. Hekimi // *Cell.* – 2014. – Vol. 157. – P. 897-909. doi:10.1016/j.cell.2014.02.055
31. IL-18 associates to microvesicles shed from human macrophages by a LPS/TLR-4 independent mechanism in response to P2X receptor stimulation / S. Gulinelli [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2012. –

- Vol. 42. – P. 3334-3345. doi:10.1002/eji.201142268
32. Myeloid microvesicles are a marker and therapeutic target for neuroinflammation / C. Verderio [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 610-624. doi:10.1002/ana.23627
33. Microglia convert aggregated amyloid- β into neurotoxic forms through the shedding of microvesicles / P. Joshi [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2014. – Vol. 21. – P. 582-593. doi:10.1038/cdd.2013.180
34. Rego, A.C. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A.C. Rego, C.R. Oliveira // *Neurochem. Res.* – 2003. – Vol. 28. – P. 1563-1574. doi:10.1023/A:1025682611389
35. Green, D.R. The pathophysiology of mitochondrial cell death / D.R. Green, G. Kroemer // *Science.* – 2004. – Vol. 305. – P. 626-629. doi:10.1126/science.1099320
36. Greenlund, L. J. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death / L.J. Greenlund, T.L. Deckwerth, E.M.Jr. Johnson // *Neuron* 1995. – Vol. 14. – P. 303-315. doi:10.1016/0896-6273(95)90287-2
37. Microglia-derived proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β induce Purkinje neuronal apoptosis via their receptors in hypoxic neonatal rat brain / C. Kaur [et al.] // *Brain Struct. Funct.* – 2014. – Vol. 219. – P. 151-170. doi:10.1007/s00429-012-0491-5
38. Neuronal damage in autoimmune neuroinflammation mediated by the death ligand TRAIL. / O. Aktas [et al.] // *Neuron.* – 2005. – Vol. 46. – P. 421-432. doi:10.1016/j.neuron.2005.03.018
39. Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor- α in mice / M.P. Kaster [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2012. – Vol. 62. – P. 419-426. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.08.018
40. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain / R. Dantzer [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9. – P. 46-56. doi:10.1038/nrn2297
41. Block, M.L. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms / M.L. Block, L. Zecca, J.S. Hong // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8. – P. 57-69. doi:10.1038/nrn2038
42. Deletion of the prostaglandin E2 EP2 receptor reduces oxidative damage and amyloid burden in a model of Alzheimer's disease / X. Liang [et al.] // *J. Neurosci.* 2005. – Vol. 25. – P. 10180-10187. doi:10.1523/JNEUROSCI.3591-05.2005
43. Prostaglandin signaling suppresses beneficial microglial function in Alzheimer's disease models / J.U. Johansson [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P. 350-364. doi:10.1172/JCI77487
44. Schmitt, C. Brain leukocyte infiltration initiated by peripheral inflammation or experimental autoimmune encephalomyelitis occurs through pathways connected to the CSF-filled compartments of the forebrain and midbrain / C. Schmitt, N. Strazielle, J.F. Ghersi-Egea // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 187. doi:10.1186/1742-2094-9-187
45. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases / H. Neumann [et al.] // *Trends Neurosci.* – 2002. – Vol. 25. – P. 313-319. doi:10.1016/S0166-2236(02)02154-9
46. Direct impact of T cells on neurons revealed by two-photon microscopy in living brain tissue. / R. Nitsch [et al.] // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24. – P. 2458-2464. doi:10.1523/JNEUROSCI.4703-03.2004
47. Brain-reactive antibodies and disease / B. Diamond [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 345-385. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075041
48. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications / B.F. Popescu [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 76. – P. 1229-1237. doi:10.1212/WNL.0b013e318214332c
49. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain / K. Jin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – Vol. 103. – P. 13198-13202. doi:10.1073/pnas.0601164103
50. Lazarov, O. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads / O. Lazarov, R.A. Marr // *Exp. Neurol.* – 2010. – Vol. 223. – P. 267-281. doi:10.1016/j.expneurol.2009.08.009
51. Sahay, A. Adult hippocampal neurogenesis in depression / A. Sahay, R. Hen // *Nat. Neurosci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 1110-1115. doi:10.1038/nn1969
52. Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor, enhances adult hippocampal neurogenesis / S. Kotani [et al.] // *Chem. Biol. Interact.* – 2008. – Vol. 175. – P. 227-230. doi:10.1016/j.cbi.2008.04.004
53. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants / L. Santarelli [et al.] // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 805-809. doi:10.1126/science.1083328
54. Monje, M.L. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis / M.L. Monje, H. Toda, T.D. Palmer // *Science.* – 2003. – Vol. 302. – P. 1760-1765. doi:10.1126/science.1088417

E.V. Vist, A.V. Boika, M.M. Sialitski

**INFLAMMATION AS A DRIVING FORCE OF NEURODEGENERATION.
FUNDAMENTALS OF PERSONALIZED DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

The CNS integrates efferent signals from the somatic and autonomic parts. Also the CNS also receives information from the periphery about inflammation and infection. Cytokines, chemokines and damage-associated soluble mediators of systemic inflammation can also enter the CNS via the blood and/or lymphatic systems. At the same time these substances can penetrate directly through periventricular structures, as well as by increasing the permeability of the blood-brain barrier and disrupt the healthy functioning of neurons and glia, leading to a violation of brain homeostasis. This can lead to the onset of a neurodegenerative disease or worsen its clinical symptoms. In this publication, we present current international scientific data indicating a link between the neurodegenerative process and immune disorders. In addition to identifying immune-mediated pathways of neurodegeneration, new, potentially significant, immunomodulatory targets are presented for the development of possible effective therapy for this group of diseases.

Key words: *inflammation, neurodegeneration, pathogenesis, apoptosis, Alzheimer's disease*

Поступила 11.09.2024

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

³ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» г. Минск, Беларусь

Множественная миелома – злокачественное новообразование, вызванное неконтролируемой пролиферацией опухолевых плазматических клеток. С внедрением новых препаратов и методов лечения в последнее десятилетие увеличилась глубина ответа и общая выживаемость пациентов с ММ. Однако ММ остается неизлечимым заболеванием с развитием рецидивов или рефрактерности к лечению. Поэтому поиск факторов прогноза является постоянной темой изучения многих исследований. Благодаря применению современных технологий в диагностике появилась возможность уже на начальном этапе выявлять группу пациентов с высоким риском прогрессии. Это позволяет разрабатывать новые стратегии в лечении. В данном обзоре представлены новые достижения в диагностике и лечении ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, проточная цитометрия, NGS, CAR-T клеточная терапия

Введение

Множественная миелома (ММ) — злокачественное новообразование из дифференцированных В-лимфоцитов, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ), продуцирующих моноклональный белок, и сопровождающееся повреждением органов-мишеней [1].

Проходя в своем развитии доброкачественные бессимптомные состояния — моноклональную гаммапатию неопределенного значения (МГНЗ), тлеющую миелому (ТМ), — ММ в конечном итоге может прогрессировать до плазмоклеточного лейкоза с появлением экстрамедуллярных поражений. Течение МГНЗ более стабильно — в среднем она прогрессирует около 1% в год; ТМ имеет более высокий риск трансформации — до 10% в год [2]. Время до прогрессии опухолевого процесса зависит от множества факторов, включающих нали-

чие различных молекулярно-генетических аномалий, которые могут быть обнаружены еще до трансформации МГНЗ и ТМ во ММ, опухолевого микроокружения, а также различных хемокинов и цитокинов, вырабатываемых как самой опухолью, так и микроокружением. Частота выявляемых аномалий нарастает при прогрессировании заболевания, приобретая агрессивный фенотип.

Большинство факторов прогрессии собраны в различные стратификации риска. Первая стратификация пациентов ММ по группам риска была основана на общедоступных клинико-морфологических параметрах. Эта классификация известна как Durie-Salmon (D&S) [3]. С 2005 года D&S заменена Международной системой стадирования (ISS), которая представляет собой прогностическую модель, основанную на концентрации β_2 -микроглобулина и уровне альбумина [4]. Параметры, использованные в данной системе стадирования,

позволили выделить три группы риска, влияющие на общую выживаемость. Однако система не учитывала роли цитогенетических аномалий в развитии ММ.

На следующем этапе прогностические факторы риска были стратифицированы в 2014 году Международной рабочей группой по миеломе (IMWG) на основе международной системы стадирования (ISS). В новую систему стадирования, кроме данных уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации $\beta 2$ -микроглобулина, уровня альбумина, включены данные о неблагоприятных цитогенетических транслокациях [5]. В 2016 году Международная рабочая группа по миеломе (IMWG) сообщила о новых консенсусных критериях, которые включили результаты выявленной минимальной остаточной болезни (МОБ) [6].

Однако, несмотря на достижения последних лет, когда после внедрения в клиническую практику высокоактивных агентов и таргетной терапии с применением ауто-ТГСК увеличилась глубина полного ответа и повысились показатели общей выживаемости, ММ продолжает оставаться неизлечимым заболеванием с развитием рецидивов и рефрактерности. Все это ведет к поиску новых терапевтических стратегий в диагностике и лечении.

В данном обзоре представлены достижения последних лет в диагностике и мониторинге ММ, а также современные подходы к лечению.

Проточная цитометрия

Многopараметрическая проточная цитометрия (ПЦ) — это метод, предназначенный для определения клональности опухолевых клеток и используемый в клинической практике для характеристики, диагностики и мониторинга гематологических злокачественных новообразований [7]. Несмотря на то, что оценка опухолевых ПК в КМ проводится с 1990-х годов, эта технология только недавно получила широкое признание в качестве рутинного клинического теста при ММ [8]. Благо-

даря применению данного метода можно идентифицировать и охарактеризовать различные иммунофенотипические профили опухолевых ПК и отличить их от реактивных состояний или В-клеточных лимфом с плазмоцитарной дифференцировкой, а также проводить мониторинг заболевания, определяя МОБ.

Особенности фенотипа и неоднородность распределения опухолевых ПК в КМ при плазмноклеточных пролиферациях (ПП) вызывают некоторые технические трудности. Согласно рекомендации European Myeloma Network для диагностики ММ с помощью ПЦ предложено использовать CD138, CD38, CD33, CD19, CD56, CD45, CD117, CD20 и CD28 антигены, а также легкие цепи цитоплазматического иммуноглобулина. При этом CD45, CD56, CD117 и CD28 антигены идентифицированы как прогностические маркеры ММ [9]. EuroFlow и IMWG в 2021 году определили наиболее информативные маркеры для характеристики ММ [13] и предложили включать в панель идентификации ПК альтернативные маркеры, такие как мультиэпитопные CD38, VS38c, CD319, CD200 и некоторые другие [14, 15, 16]. При этом использование экспрессии легких цепей иммуноглобулинов и их соотношения (каппа/лямбда) в субпопуляциях ПК остается одним из наиболее важных показателей для получения различий между клональными и нормальными ПК [17]. Результаты ПЦ дополняют данные цитогенетического исследования.

Цитогенетическое исследование FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

К одному из важных прогностических факторов, влияющих на течение и прогноз плазмноклеточных пролифераций (ПП), относят цитогенетические нарушения. Однако из-за низкой пролиферативной активности опухолевых ПК *in vitro* цитогенетическое исследование методом кариотипирования ограничено [18]. Наиболее информативным и чувствительным методом для

диагностики цитогенетических аномалий при ПП является межфазная флуоресцентная гибридизация *in situ* (iFISH). Обнаружение цитогенетических нарушений, с которыми связана прогрессия ПП, имеет прогностическое клиническое значение и определяет стратификацию риска при ММ. Стандартные цитогенетические аномалии риска включают $t(11;14)$, $t(6;14)$ и гипердиплоидию (генов 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 и/или 21). К аномалиям высокого риска относят $t(4;14)$, $t(14;16)$, $t(14;20)$, делецию короткого плеча хромосомы 17 ($del\ 17p$), удвоение или амплификацию длинного плеча хромосомы 1 ($1q\ gain/amp$), делецию короткого плеча хромосомы 1 ($del\ 1p$), перестройку гена MYC и делецию длинного плеча хромосомы 13 ($del\ 13q$) [19].

Пересмотренная международная система стадирования ММ, установленная Международной рабочей группой по ММ, включила цитогенетические аномалии высокого риска $t(4;14)$, $t(14;16)$, делецию 17p, TP53 в систему стратификации риска. Вторая редакция R-ISS исключила $t(14;16)$ и включила амплификацию 1q в систему оценки риска [20].

Во многих исследованиях последних лет в качестве прогностического фактора стали рассматривать данные МОБ. Однако выявление МОБ методом iFISH имеет свои ограничения в связи с небольшим количеством клональных ПК после проведенной химиотерапии. IMWG в качестве дополнительной оценки ответа на терапию рекомендует также оценивать МОБ в КМ с помощью количественной полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными олигонуклеотидами (ASO-qPCR), многопараметрической проточной цитометрией (MFC), секвенированием нового поколения (NGS) [21].

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) и секвенирование нового поколения (NGS)

МОБ считается основным прогностическим фактором, способным заменить анализ выживаемости при ряде гематологи-

ческих заболеваний [10]. Опубликованные в последнее десятилетие исследования, посвященные клинической значимости МОБ, определяемой с помощью ПЦ при ММ, показали, что достижение отрицательного результата является важным предиктором ответа на лечение [11, 12]. Так, сохранение МОБ после лечения указывает на то, что опухолевые клетки не полностью уничтожены и в ближайшем будущем ожидается развитие рецидива. Достижение в результате лечения отрицательной МОБ является благоприятным прогностическим фактором. Пациенты с отрицательной МОБ имеют лучшую общую выживаемость и выживаемость без прогрессии [22].

Оценка МОБ с помощью ПЦ, молекулярных методов обеспечивает дополнительную прогностическую информацию о долгосрочных результатах пациентов.

К новым технологиям, способным обнаруживать редкие остаточные опухолевые клетки при ММ, относят секвенирование нового поколения (NGS). Данный метод в 10 раз чувствительнее ПЦ и ASO-qPCR и может предоставить гораздо более полную информацию о генных мутациях, анеуплоидиях, аномалиях и транслокациях, чем данные FISH-исследования или карiotипирования [23]. ММ считается клонально гетерогенным заболеванием, подразумевающим пролиферацию опухоли за счет видоизменения опухолевых клеток в результате приобретения новых различных генетических повреждений, способствующих их выживанию. Использование NGS в клинической практике позволит более точно определить прогностические факторы.

В настоящее время разработана целевая панель NGS для выявления генетических aberrаций для прогностической стратификации ММ, которая охватывает кодирующие области 26 генов, участвующих в развитии и прогрессировании опухолей (ATM, ATR, ATRIP, BCL7A, BRAF, CCND1, CYLD, DIS3, EGR1, FAM46C, FGFR3, HIST1H1E, IRF4, KRAS, LTB, MAX, NRAS, NRM, PRDM1, PRKD2, RB1, TRAF3, ZFH4, CRBN и NFKB2). Кроме этого, в генетиче-

скую панель включены TP53 и гены, считающиеся мишенями для лечения или кандидатами на лекарственную устойчивость при ММ (PSMD1, XBP1, PSMB5, PSMC2, PSMC6, DDB1, IKZF1 и IKZF3), а также гены, связанные с новыми методами иммунотерапии (CD38, CD19 и SLAMF7). Кроме того, включены определенные области локуса IGH (14q32) для фиксации перестроек IGH [24]. И хотя еще не разработаны методы индивидуального лечения, использование данных NGS в диагностике позволяет уже на начальном этапе выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом. Это дает возможность адаптировать лечение с учетом наличия факторов высокого риска.

CAR-T-клеточная терапия

Благодаря внедрению новых препаратов и комбинаций, а также использованию аутологичной трансплантации стволовых клеток (ауто ТГСК), лечение ММ и её ответы на терапию, а также исходы меняются с каждым годом. Однако в результате перестройки опухолевых клеток под воздействием лечения и появления новых генетических аномалий в большинстве случаев развивается прогрессирование заболевания с отсутствием эффекта на проводимую стандартную химиотерапию. Все это приводит к поиску новых подходов и применению новых технологий в лечении ММ.

Многообещающим методом терапии ММ в последнее десятилетие стала CAR-T-клеточная терапия с использованием химерного антигенного рецептора Т-клеток.

Т-клетки пациентов генетически модифицируются с помощью специфического рецептора, нацеленного на опухоль, который известен как химерный антигенный рецептор (CAR). CAR-T-клетки способны уничтожению опухоли несколькими способами, включающими секрецию цитотоксических гранул, содержащих перфорин и гранзимы, выработку провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и TNF- α , и активацию Fas/Fas лигандного пути [25]. Антиген созревания В-клеток

(BCMA) в настоящее время является наиболее целевой мишенью, используемой для терапии CAR-T-клеток при ММ. Использование терапии CAR-T-клетками против BCMA у пациентов с рецидивами и рефрактерной формой помогло достичь положительных результатов в большинстве случаев [26]. Однако после проведения CAR-T-клеточной терапии также возможно развитие рецидивов.

Пути преодоления резистентности и устойчивости к терапии CAR-T-клетками изучаются исследователями многих стран. Существует несколько концепций преодоления устойчивости к терапии CAR-T-клетками, включая использование CAR-T-клеток двойного назначения, ингибирование внутриклеточных сигналов, связанных с истощением, а также использование промежуточной терапии и отбор Т-клеток, собранных на ранних стадиях заболевания, для производства CAR-T-клеток [26]. Ауто-ТГСК, являющаяся стандартной терапией для пациентов с ММ, также может служить эффективной промежуточной терапией перед терапией CAR-T-клетками [27].

Несмотря на существующие проблемы, связанные с проведением CAR-T-клеточной терапии (развитие тяжелых инфекционных осложнений на фоне цитопении, синдром энцефалопатии и синдром высвобождения цитокинов), а также недолгосрочность эффекта у небольшой группы пациентов, данный метод является в настоящее время наиболее эффективным для лечения рефрактерных и рецидивирующих форм ММ.

Заключение

Изучение механизмов преодоления резистентности, поиск новых подходов к лечению пациентов ММ с прогрессированием заболевания, использование новых методов диагностики в поиске прогностических факторов являются основными темами исследований последних лет. Приобретенный опыт поможет в дальнейшем разработать терапевтические стратегии по

ведению пациентов ММ, особенно — относящихся к группе высоким риском.

Библиографический список

1. Palumbo, A. Multiple myeloma / A. Palumbo, K.N. Anderson // *Engl J Med.* – 2011. – Т. 1046. – P. 10.
2. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells / E. Pérez-Persona [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* – 2007. – Т. 110. – №. 7. – P. 2586-2592.
3. Durie, B.G.M. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival / B.G.M. Durie, S.E. Salmon // *Cancer.* – 1975. – Т. 36. – №. 3. – P. 842-854.
4. International staging system for multiple myeloma / P.R. Greipp [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2005. – Т. 23. – №. 15. – P. 3412-3420.
5. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar [et al.] // *The lancet oncology.* – 2014. – Т. 15. – №. 12. – P. e538-e548.
6. Rajkumar, S.V. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S.V. Rajkumar // *American journal of hematology.* – 2016. – Т. 91. – №. 7. – P. 719-734.
7. Flow cytometric disease monitoring in multiple myeloma: the relationship between normal and neoplastic plasma cells predicts outcome after transplantation / A.C. Rawstron [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* – 2002. – Т. 100. – №. 9. – P. 3095-3100.
8. Multiparameter immunophenotyping by flow cytometry in multiple myeloma: The diagnostic utility of defining ranges of normal antigenic expression in comparison to histology / E. Cannizzo [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2010. – Т. 78, №4. – P. 231-238.
9. Report of the European Myeloma Network on multiparametric flow cytometry in multiple myeloma and related disorders / A.C. Rawstron [et al.] // *Haematologica.* – 2008. – Т. 93, №3. – P. 431-438.
10. Reference values to assess hemodilution and warn of potential false-negative minimal residual disease results in myeloma / N. Puig [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Т. 13, №19. – P. 4924.
11. VS38c and CD38-multiepitope antibodies provide highly comparable minimal residual disease data in patients with multiple myeloma / A. Broijl [et al.] // *American Journal of Clinical Pathology.* – 2022. – Т. 157, №4. – P. 494-497.
12. CD319 (SLAMF7) an alternative marker for detecting plasma cells in the presence of daratumumab or elotuzumab / K.T. Soh [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2021. – Т. 100, №4. – P. 497-508.
13. Standardization of flow cytometric minimal residual disease assessment in international clinical trials. A feasibility study from the European Myeloma Network / D.H. Bruinink [et al.] // *Haematologica.* – 2021. – Т. 106, №5. – P. 1496.
14. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma / J. Flores-Montero [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2016. – Т. 90, №1. – P. 61-72.
15. Chromosomal abnormalities are major prognostic factors in elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myélome experience / H. Avet-Loiseau [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2013. – Т. 31, №22. – P. 2806.
16. Hanamura, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach / I. Hanamura // *International Journal of Hematology.* – 2022. – Т. 115, №6. – P. 762-777.
17. A. Dhabe, Role of Conventional Cytogenetics and FISH in the Laboratory Work Up of Plasma Cell Dyscrasias / A. Dhabe, S. Das, M. Parihar // *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology.* – 2023.
18. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma / S. Kumar [et al.] // *The lancet oncology.* – 2016. – Т. 17, №8. – P. e328-e346.
19. Multiparametric flow cytometry for MRD monitoring in hematologic malignancies: clinical applications and new challenges / G. Riva [et al.] // *Cancers.* – 2021. – Т. 13, №18. – P. 4582.
20. Immunophenotype of normal vs. myeloma plasma cells: Toward antibody panel specifications for MRD detection in multiple myeloma / J. Flores-Montero [et al.] // *Cytometry Part B: Clinical Cytometry.* – 2016. – Т. 90, №1. – P. 61-72.
21. Minimal residual disease in multiple myeloma: State of the art and applications in clinical practice / A. Gozzetti [et al.] // *Journal of Personalized Medicine.* – 2020. – Т. 10, №3. – P. 120.
22. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation / B. Paiva [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 112(10). – P. 4017-4023. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-159624>.
23. Reuter, J.A. High-throughput sequencing technologies / J.A. Reuter, D.V. Spacek, M.P. Snyder // *Molecular cell.* – 2015. – Т. 58, №4. – P. 586-597. doi: 10.1016/j.molcel.2015.05.004
24. NGS-based molecular karyotyping of multiple myeloma: results from the GEM12 clinical trial / J.M. Rosa-Rosa [et al.] // *Cancers.* – 2022. – Т. 14, №20. – P. 5169. doi: 10.3390/cancers14205169
25. Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma / J. Xu [et al.] // *Proceedings*

of the National Academy of Sciences. – 2019. – Т. 116, №19. – P. 9543-9551. doi: 10.1073/pnas.1819745116.

26. A phase 1 study of a novel fully human BC-MA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/

refractory multiple myeloma / D. Wang [et al.] // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. –

2021. – Т. 137, №21. – P. 2890-2901. doi: 10.1182/blood.2020008936

**Zh.M. Kozich, V.N. Martinkov, N.N. Klimkovich,
T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, N.V. Serdyukova**

**NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF MULTIPLE MYELOMA (REVIEW)**

Multiple myeloma is a malignant neoplasm caused by the uncontrolled proliferation of tumor plasma cells. With the introduction of new drugs and treatments in the last decade, the response rate and overall survival rate of MM patients have increased. However, MM remains an incurable disease with relapses or refractoriness to treatment. Therefore, the search for prognostic factors is a constant topic of study in many researches. Due to the application of modern technologies in diagnostics, it has become possible to identify a group of patients at high risk at an early stage. This allows the development of new treatment strategies. This review presents new achievements in the diagnosis and treatment of MM.

Key words: *multiple myeloma, flow cytometry, NGS, CAR-T cell therapy*

Поступила 12.06.2024

ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ ПАРЕНХИМЫ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА СДВИГОВОЛЬНОЙ СОНОЭЛАСТОГРАФИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

²Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет» г. Минск, Беларусь

В данной статье представлен обзор современных литературных данных, посвященных применению сдвиговолновой соноэластографии для оценки жесткости паренхимы почечного аллотрансплантата (АТП). Несмотря на прогрессивное развитие медицины, наиболее полноценным методом в лечении терминальной почечной недостаточности является трансплантация почки, которая позволяет сохранить качество жизни пациента на достаточно высоком уровне. Однако данная операция сопряжена с риском отторжения, что ведет к выраженной дисфункции органа. Сегодня «золотым стандартом» диагностики дисфункции почечного трансплантата является гистологическое исследование биоптата. В то же время биопсия, являясь инвазивным методом диагностики, имеет свои ограничения, связанные с противопоказаниями, а также чревата осложнениями. Следовательно, актуальным является разработка доступного и неинвазивного способа оценки состояния почечного трансплантата.

Ключевые слова: УЗИ, эластография, ультразвуковая эластография сдвиговой волной, трансплантация, почечный аллотрансплантат

Введение

В мире наблюдается неуклонный рост числа пациентов, имеющих терминальную стадию хронической почечной недостаточности. Ожидаемый годовой прирост пациентов с данным диагнозом в Республике Беларусь составляет около 15–18% [1].

Наиболее радикальным и эффективным методом в лечении терминальной хронической почечной недостаточности является трансплантация почки, позволяющая избежать постоянной диализной терапии, вернуться к обычному образу жизни, что значительно повышает качество жизни человека. Однако для проведения пересадки необходимо не только наличие донора, но и строгие медицинские показания [2, 3].

Среди пациентов, которым сделана трансплантация почки, риск смерти на 68% ниже в сравнении с теми, кто ожидает трансплантации на диализе. Однако в различные

сроки посттрансплантационного периода есть риск развития отторжения почечного трансплантата. В этом случае методом выбора становится диализная терапия. Подавляющее большинство пациентов, которые возобновляют диализную терапию, больше не подвергаются трансплантации, при этом случаи повторной трансплантации почки составляют всего 13–37% [4, 5].

Ежегодно проводятся десятки тысяч операций по трансплантации почек: в 2021 году их количество составило 92 532 в мире; в Республике Беларусь частота трансплантаций составляет 35,7 на миллион населения [1].

Современные методы заместительной почечной терапии открывают перед пациентами с почечной недостаточностью новые горизонты. Они не только помогают людям выжить, но и обеспечивают высокое качество жизни, что позволяет многим продолжать работать, заниматься любимыми

делами, активно участвовать в общественной жизни, путешествовать [3].

Несмотря на то, что последние годы были отмечены значительным прогрессом кратковременного выживания почечного трансплантата, а также внедрением эффективных методов иммуносупрессии, риск отторжения по-прежнему остается одной из основных проблем трансплантации почки [2, 6].

Отторжение почечного трансплантата является серьезным осложнением, которое может возникнуть после операции по пересадке. При этом иммунная система организма реципиента начинает воспринимать новый орган как чужеродный объект, активируя гуморальный и/или клеточный воспалительный ответ. Этот патологический процесс может привести к серьезной дисфункции трансплантированного органа и даже к его потере. Морфологической основой прогрессирующего нарушения функции почечного трансплантата является нефросклероз, следствием которого могут быть как острое, так и хроническое отторжение. Нефротоксичное воздействие ингибиторов кальциневрина также может приводить к потере аллотрансплантата [7].

Так, по данным Lohéac C. с соавторами, причинами потери почечного трансплантата были: отторжение, опосредованное антителами (31,69%), тромбоз (25,55%), сопутствующие заболевания (14,62%), рецидив первичного заболевания почек (7,1%), нефропатия, связанная с полиомавирусом или цитомегаловирусом (n=35, 4,78%), отторжение, опосредованное Т-клетками (4,78%), урологическое заболевание (2,46%) и нефротоксичность ингибиторов кальциневрина (1,09%). Медиана наблюдения составила 49 месяцев [8].

По данным El-Zoghby Z.M., Stegall M.D. с соавторами, в течение среднего периода наблюдения 50,3±32,6 месяца (медиана — 49 месяцев, диапазон — 0–138) были потеряны 330 (25,0%) трансплантатов из 1 317. Из них 138 потерь (41,8%) были связаны со смертью пациента с функционирующим трансплантатом, 39 (11,8%) вызваны первичной нефункциональностью и

153 (46,3%) — другими причинами в ранее функционирующих трансплантатах [9].

В исследовании Naesens M., Kuypers D.R. с соавторами сообщается о том, что обширный интерстициальный фиброз и атрофия канальцев без четкой причины были определены как единственный фактор потери трансплантата только в 6,9% случаев, в 69,4% — установлены конкретные гистологические диагнозы, явившиеся причиной потери АТП, а в 30,6% случаев не имелось конкретных гистологических диагнозов [10].

Следовательно, диагностирование этиологии дисфункции аллотрансплантата почки является сложной задачей ввиду многообразия повреждающих факторов, их кумулятивного воздействия и возможных комбинаций. В связи с этим важное значение имеет не только профилактика, но и ранняя диагностика поражений почечного трансплантата.

Целью данной обзорной статьи является оценка применения ультразвуковой эластографии сдвиговой волны как неинвазивного способа определения (измерения) жесткости ткани почечного аллотрансплантата.

Материал и методы исследования

Для более полного анализа научно-медицинской литературы по данной теме был проведен поиск и обработка данных из различных источников, среди которых — Российская научная электронная библиотека (eLIBRARY.ru), данные US National Library of Medicine (PubMed). Осуществлялся поиск публикаций за период с 1983 по 2024 гг.

Ключевые слова, использованные при поиске, включали в себя термины «ультразвуковая эластография сдвиговой волной», «Shear Wave Elastography», «физические основы ультразвуковой эластографии», «эластография почечного аллотрансплантата» и «почечный аллотрансплантат». Полученная литература была подвергнута анализу с целью выделения основных направлений исследования в данной области, а также выявления актуальных проблем и перспектив дальнейшего развития.

Обсуждение

В настоящее время оценка функционального состояния почечного трансплантата проводится на основании таких, всем известных, лабораторных показателей, как скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина, мочевины, электролитов крови, протеинурии. В свою очередь, рост протеинурии, рост уровня сывороточного креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации говорят о снижении функции аллотрансплантата почки. Следовательно эти показатели можно применять с целью диагностики нарастания нефросклероза.

Данные различных исследований показали, что в 50–70% случаев сами по себе клинико-лабораторные критерии достоверно не могут указать причину дисфункции почечного аллотрансплантата. В связи с этим «золотым стандартом» диагностики отторжения АТП и дифференциальной диагностики патологии АТП является морфологическое исследование биоптатов аллотрансплантированных почек с использованием дополнительных специальных методов — иммуногистохимического типирования, электронномикроскопического исследования, — которые изменяют диагноз в 30–42% случаев и требуют коррекции иммуносупрессии у 38–83% реципиентов [4, 6, 11].

Биоптаты почки, полученные при проведении биопсии, являются важным материалом для диагностики и оценки состояния почечного трансплантата.

Для унифицирования данных морфологических изменений трансплантата почки Международным обществом нефрологов в городе Банффе в 1991 году принята Banff-классификация патологии аллотрансплантата, включающая 6 категорий: норма; антителоассоциированное/гуморальное отторжение; пограничные изменения; острое отторжение; интерстициальный фиброз; изменения, не сопряженные с отторжением. Данная классификация пересматривается каждые 2 года с последующими обновлениями [12, 13,].

Гистологическое исследование биоптата позволяет определить характер изменений в тканях почки, наличие воспаления, некроза и других патологических процессов, которые могут указывать на развитие отторжения. Но, являясь инвазивной процедурой, пункционная биопсия сопряжена с определенными рисками и осложнениями.

Ferguson C., Winters S. с соавторами в своем ретроспективном исследовании отмечают, что частота осложнений после проведения биопсии почечного трансплантата составляет: незначительные — 5,9%, серьезные — 4,3% и опасные для жизни — 0,8% [14].

Mattiazzi A.D., Cortesi C.A. с соавторами сообщают о 55 осложнениях из 678 проведенных биопсий, что соответствует 8% [15].

В работе Plattner B.W., Chen P. с соавторами указывается, что процент осложнений, связанных с биопсией, составляет 10,3% [16].

Эти данные свидетельствуют в пользу того, что изучение возможностей неинвазивного высокоинформативного метода ультразвуковой диагностики для оценки дисфункции пересаженной почки является актуальным и своевременным.

Ультразвуковая диагностика

Методы на основе ультразвука представляют большой интерес из-за таких присутствующих им преимуществ, как безболезненность, неинвазивность, доступность (в том числе у постели больного), относительно низкая стоимость. При проведении ультразвукового исследования в 2D-режиме можно выявить следующие изменения: увеличение объема трансплантата почки; снижение или повышение эхогенности паренхимы; утолщение паренхимы; нарушение кортико-медуллярной дифференцировки и дифференцировки синус-паренхимы; снижение перфузии, оцениваемой в режиме энергетического и цветового доплеровского картирования; рост индексов резистентности и пульсативности, оцененных в режиме спектрального доплеровского картирования, которые характерны для нехирургических осложнений [17].

Отсутствие нефротоксичности и ионизирующего излучения позволяет широко использовать ультразвуковую диагностику для мониторинга состояния трансплантатов и оценки осложнений, которые можно разделить на сосудистые, паренхиматозные, мочеточниковые и паранефральные. Своевременная осведомленность об этих патологиях важна для обеспечения раннего вмешательства с целью увеличения долгосрочной выживаемости аллотрансплантата.

Современные технологии в области ультразвуковой диагностики постоянно совершенствуются, открывая новые возможности для врачей и пациентов. Одним из таких инновационных методов является ультразвуковая эластография сдвиговой волной (УЭСВ), основанная на принципе измерения жесткости тканей организма. Метод позволяет получать информацию о состоянии тканей и оценить их жесткость без применения инвазивных процедур, существенно расширяя диагностические возможности ультразвукового исследования [18].

Эластография с использованием скорости сдвиговой волны (ЭСВ) является одной из современных методик исследования жесткости тканей, в основе которой лежит измерение скорости распространения сдвиговой волны. Показателем жесткости служит модуль Юнга, который можно вычислить, используя формулу, связывающую модуль Юнга (E), скорость сдвиговой волны (C) и плотность вещества (ρ): $E = 3\rho C^2$. Скорость сдвиговой волны обычно выше в жестких тканях и ниже в мягких, что отражает их различную жесткость. Нормальные ультразвуковые волны — продольные волны со скоростью распространения в тканях 1450–1550 м/с. — также имеют различную скорость распространения в разных типах тканей. Но при проведении ультразвукового исследования оказалось технически сложным отследить разницу в скорости прохождения акустических волн через разные типы тканей. Сдвиговая волна является поперечной со скоростью распространения 1–10 м/с, при этом она распространяется перпендикулярно акустической волне.

Принцип работы метода основан на оценке скорости распространения сдвиговой волны в тканях. Упругость ткани, выраженная через параметр E , прямо пропорциональна скорости данной волны, а это значит, что жесткость тем выше, чем выше скорость распространения сдвиговой волны. Для гомогенных сред данное соотношение работает идеально, однако для гетерогенных или анизотропных тканей, таких как мышцы или почечные пирамидки, более предпочтительным является использование вместо модуля Юнга скорости сдвиговой волны как показателя жесткости [18, 19].

За последние два десятилетия соноэластография постепенно стала использоваться в качестве инструмента для оценки жесткости мягких тканей и дополнения информации, полученной с помощью традиционных серо-шкальных и доплеровских ультразвуковых методов исследования. Недавно представленная на ультразвуковых сканерах сдвиговолновая эластография (SWE) считается более объективной, чем компрессионная соноэластография, так как является воспроизводимой и количественной [20].

Европейская федерация ультразвука в биологии и медицине (EFSUMB) в рекомендациях 2017 г. предлагает применение эластографии как аналога удаленной пальпации, дающей дополнительную информацию о состоянии тканей, которую нельзя получить с помощью обычного ультразвукового исследования [21].

Nitin P. Ghonge и Mohita Mohan с соавторами в своем исследовании оценивали роль сдвиговолновой соноэластографии в дифференцировке стабильного почечного аллотрансплантата от острой дисфункции аллотрансплантата и хронической дисфункции аллотрансплантата. Средние значения жесткости паренхимы при стабильном аллотрансплантате, острой дисфункции аллотрансплантата и хронической дисфункции аллотрансплантата составили $8,51 \pm 2,44$ кПа, $11,06 \pm 2,91$ кПа и $24,50 \pm 4,49$ кПа соответственно. Согласно их вывода, соноэластографическая оценка сдвиговой волной жесткости почечной паренхимы может помочь диф-

ференцировать стабильный аллотрансплантат от острой и хронической дисфункции аллотрансплантата, а также может отражать функциональное состояние почечного аллотрансплантата [22].

В исследовании Volboacă S.D., Elesc F.I. с соавторами оценивалась вариабельность жесткости почечного аллотрансплантата в зависимости от дисфункции АТП. Пациенты были клинически классифицированы как имеющие стабильную функцию аллотрансплантата и дисфункцию аллотрансплантата. Жесткость коркового слоя АТП показала значительно более высокие значения в случаях с дисфункцией (Me 28,70 кПа, IQR 25,68–31,98 кПа) по сравнению с пациентами со стабильной функцией (Me 20,99 кПа, IQR 16,08–27,68 кПа; $p=0,0142$). Жесткость ткани аллотрансплантата (как коркового, так и мозгового слоя) значительно отрицательно коррелировала с индексом массы тела ($-0,44$, $p<0,0001$ для коркового слоя аллотрансплантата и $-0,42$, $p=0,0001$ для мозгового слоя аллотрансплантата) и положительно коррелировала с соотношением протеинурия/креатинурия ($0,33$, $p=0,0021$ для коркового слоя аллотрансплантата и $0,28$, $p=0,0105$ для мозгового слоя аллотрансплантата), но оставалась статистически значимой только в случаях со стабильной функцией. Цифры жесткости АТП оказались значительно более высокими в случаях с дисфункцией по сравнению с пациентами со стабильной функцией, но для того, чтобы метод стал дополнительным инструментом для оценки пациентов с трансплантатом почки, необходимы более обширные исследования [23].

Группа исследователей Huang X., Nie F. с соавторами ретроспективно проанализировали цифры жесткости паренхимы 54 пациентов с почечным аллотрансплантатом (пациенты были разделены на две группы: стабильная группа ($n=44$) и группа CR (хроническое отторжение почечного аллотрансплантата (CR) ($n=10$)) и получили статистически значимую разницу в жесткости паренхимы между стабильной группой ($16,2\pm 1,2$ кПа) и группой CR ($33,9\pm 6,6$ кПа) ($p=0,027$).

Чувствительность составила 90%, а специфичность — 81,8% при дифференциации стабильной группы от группы CR (пороговое значение 2; $p=0,000$). В итоге пришли к выводу о том, что ультразвуковая эластография сдвиговой волной в сочетании с микрососудистой визуализацией может помочь дифференцировать стабильно функционирующий почечный аллотрансплантат от хронического отторжения АТП, что имеет потенциальную прикладную ценность в диагностике дисфункции почечного аллотрансплантата [24].

Gonçalves L.M., Forte G.C. с соавторами отмечают связь между жесткостью коры трансплантированной почки, оцененной с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волной, и индексом резистентности. Они обследовали 55 пациентов с АТП, из которых у 9 (16,4%) RI был определен как аномальный ($\geq 0,79$), а у 46 (83,6%) RI был определен как нормальный ($< 0,79$). Средний возраст был выше в группе с аномальным RI, чем в группе с нормальным RI ($68,0\pm 8,6$ лет против $42,6\pm 14,1$ лет; $p < 0,001$), как и средняя скорость сдвиговой волны ($2,6\pm 0,4$ м/с против $2,2\pm 0,4$ м/с; $p = 0,013$) [25].

Проведя проспективное исследование по оценке полезности ультразвуковой сдвиговолновой эластографии (SWE) как неинвазивного метода, для точного выявления и потенциальной оценки степени тяжести фиброза почечного аллотрансплантата, а также оценки его воспроизводимости для пользователя Early H.M., Cheang E.C. с соавторами указывают, что медианные значения показателей сдвиговолновой соноэластографии мозгового вещества достигли статистической значимости ($p=0,04$) в связи с фиброзом. При этом для каждого увеличения единицы медианного значения жесткости мозгового вещества вероятность фиброза увеличивалась примерно на 20%. Не было обнаружено статистической значимости для средних значений коркового, медианного коркового или среднего медулярного SWE ($P = 0,32$, $0,37$ и $0,06$ соответственно) в связи с фиброзом [26].

Chhajjer G., Arunachalam V.K. с соавторами с помощью ультразвуковой эласто-

графии сдвиговой волной, проведя оценку жесткости почечного аллотрансплантата 172 пациентам, дополнив исследование последующей биопсией, указывают на значительную корреляцию между оценкой по Банффу и средним значением жесткости с коэффициентом корреляции 0,665 ($p < 0,001$). При этом коэффициенты корреляции интерстициального фиброза и атрофии канальцев со средним значением жесткости составили 0,667 и 0,649 соответственно ($p < 0,001$). Авторы сделали заключение о том, что жесткость паренхимы почек значительно коррелирует с гистопатологическим фиброзом, и что сдвиговая эластография может использоваться в качестве суррогатного маркера для раннего выявления фиброза почек [27].

Проведя сравнение соноэластографии сдвиговой волной, магнитно-резонансной эластографии, микрососудистого кровотока 25 пациентам с АТП, среди которых функциональный АТП [FCT], $n=14$; с хронической дисфункцией АТП [DYS], $n=11$, Marticorena Garcia S.R., Guo J. с соавторами получили следующие результаты: FCT показал более высокую скорость сдвиговой волны, чем DYS, как в коре, так и в пирамидах (кора, FCT: $3,75 \pm 0,82$ м/с против DYS: $2,79 \pm 0,73$ м/с, $p=0,0002$; пирамида, FCT: $2,89 \pm 0,46$ м/с против DYS: $2,39 \pm 0,34$ м/с, $p=0,044$). Пороговые значения 3,265 м/с для коркового вещества, 2,535 м/с для пирамид и 2,985 м/с для комбинированной паренхимы, с чувствительностью для обнаружения дисфункции почечного аллотрансплантата 72,7%, 77,8% и 90,9% и специфичностью 71,4%, 78,6% и 85,7% [28].

По данным работы Stock K.F., Klein B.S. с соавторами выявлена значимая положительная корреляция между средними значениями эластографии технологией Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) и степенью фиброза (коэффициент корреляции Спирмена (r_s) = +0,465; $p=0,026$). Тем не менее, не было получено значимой корреляции между средними значениями ARFI и резистивными индексами в АТП (r_s = +0,034; $p=0,904$); была установлена

корреляция между средними значениями индекса резистентности почки и степенью фиброза (r_s = +0,563; $p=0,015$) [29].

Исследование М.Г. Тухбатуллина с соавторами показало, что ультразвуковая эластография сдвиговой волной имеет высокую диагностическую значимость при оценке состояния почечного трансплантата как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения. Цифры жесткости паренхимы трансплантированной почки, полученные при помощи ультразвуковой эластографии сдвиговой волной, составили $26,14 \pm 1,50$ кПа в 1-й группе (со стабильной функцией АТП); $28,75 \pm 0,76$ кПа ($p=0,0099$) во 2-й группе (группа пациентов с повышенным уровнем креатинина); уровень креатинина в 1-й группе соответствовал $143,3 \pm 11,9$ мкмоль/л; во 2-й группе — $161,8 \pm 9,0$ мкмоль/л ($p=0,268$), с коэффициентом корреляции креатинина и жесткости паренхимы $r=0,452$ в 1-й группе и $r=0,375$ во 2-й группе, что является статистически значимым [30].

Работы других зарубежных исследователей говорят о том, что жесткость почечной паренхимы, измеренная с помощью транзиентной эластографии, отражает интерстициальный фиброз. Но, учитывая факт, что неоднородная морфологическая структура почек может влиять на измерения, предлагаются другие методы для оценки скорости сдвиговой волны в почках у реципиентов почечного трансплантата, такие как эластография ARFI и эластография 2D-сдвиговой волны.

В Государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» с февраля 2023 по март 2024 года проведено ультразвуковое исследование почек, дополненное эластографией сдвиговой волной, 20 пациентам.

Исследования проводились на ультразвуковом сканере MINDRAY DC-80, оснащенном различными видами эластографии, в том числе и эластографией сдвиговых волн; с применением конвексного датчика с диапазоном частот 1–6 МГц. Статистическую обработку полученных данных прово-

дили с помощью статистических программ Statistica 10,0. Учитывая, что распределение в группах было отлично от нормального, для оценки результатов проведенного исследования применяли непараметрические статистические методы, данные рассчитывали в виде медианы (Q_1 ; Q_3), различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили пациенты с почечным трансплантатом (($n=14$): мужчин — 6, женщин — 8), вторую (контрольную) группу представили пациенты, не имеющие в анамнезе патологии мочевыделительной системы (($n=6$): мужчин — 2, женщин — 4). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту: в группе с почечным трансплантатом медиана возраста составила 45,5 (38,0; 51,0) года; в контрольной — 41,5 (38,0; 48,0) года ($p > 0,05$).

Ультразвуковая диагностика почек с соноэластографией сдвиговой волной была выполнена всем пациентам с целью определения возможностей ультразвуковой эластографии сдвиговой волной при исследовании пациентов с нативными почками и с почечным трансплантатом. Исследование проводили в 2D-режиме, дополненном эластографией сдвиговой волной, которая позволила оценить жесткость паренхимы почек. В результате значение медианы жесткости паренхимы почек пациентов контрольной группы составило 7,83 (7,48; 8,1) кПа; паренхимы почечного трансплантата — 13,9 (10,4; 20,27) кПа ($p < 0,05$). Вышеприведенные данные указывают на то, что жесткость паренхимы почек несколько выше у пациентов с почечным трансплантатом. Учитывая малое количество исследований с применением сдвиговолновой соноэластографии, описанных в мировой научной литературе, для интерпретации полученных данных необходимо большее количество исследований.

Выводы:

1. Неинвазивная диагностика дисфункции почечного аллотрансплантата является актуальной проблемой в мире и Республике Беларусь.

2. Ультразвуковая диагностика с эластографией сдвиговой волной является перспективным дополнительным неинвазивным методом диагностики.

3. Для того, чтобы метод ультразвуковой диагностики с эластографией сдвиговой волной стал дополнительным инструментом для оценки почечного трансплантата, необходимы более обширные исследования.

Библиографический список

1. Transplant-observatory [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.transplant-observatory.org/>. – Date of access: 16.02.2024.
2. Руммо, О.О. Инновационные перспективы развития службы органной трансплантации в Республике Беларусь / О.О. Руммо // Инновац. технологии в медицине. – 2013. – № 1. – С. 111-120.
3. Швецов, М.Ю. Это должен знать каждый! Для чего нужны почки и как они работают? Как проверить состояние почек? Отчего возникают болезни почек? Как сохранить почки здоровыми? / М.Ю. Швецов // Почки и здоровье: науч.-популяр. прил. к журн. «Нефрология». – 2011. – Т. 15, №1. – С. 3-32.
4. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes / M. Tonelli [et al.] // Am J Transplant. – 2011. – Vol. 11, №10. – P. 2093-2109.
5. Kidney Transplantation in the Context of Renal Replacement Therapy / T.E. Pesavento [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2009. – Vol. 4, №12. – P. 2035-2039.
6. Острое отторжение в ранние сроки после трансплантации почки / Н.В. Шмарина [и др.] // Трансплантология. – 2012. – № 1-2. – С. 15-19.
7. Прогноз выживаемости почечного трансплантата: иммунологический риск и тип отторжения / М. С. Храброва [и др.] // Нефрология. – 2015. – Т. 9, №14. – С. 41-50.
8. Étude des étiologies spécifiques de perte des greffons rénaux : place du rejet médié par les anticorps et approche en population [Identifying the specific causes of kidney allograft loss: A population-based study] / C. Lohéac // Nephrol Ther. – 2018. – Vol. 14, suppl. 1. – P. S39-S50.
9. Identifying specific causes of kidney allograft loss / Z. M. El-Zoghby [et al.] // Am J Transplant. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 527-535.
10. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study / M. Naesens [et al.] // Transplantation. – 2014. – Vol. 98, №4. – P. 427-435.
11. Трансплантация почки, наличие трансплантированной почки, отмирание и отторжение трансплантата почки. Клинические рекомендации / Рос. трансплантол. о-во. – М., 2020. – 95 с.
12. A 2018 reference guide to the banff classification of renal allograft pathology / C. Roufosse [et al.] // Transplantation. – 2018. – Vol. 102, №11. – P. 1795-1814.

13. Significance of the Banff borderline biopsy / E.J. Schweitzer [et al.] // *Am. J. of Kidney Dis.* – 1996. – Vol. 28, №4. – P. 585-588.
14. A retrospective analysis of complication and adequacy rates of ultrasound-guided native and transplant non-focal renal biopsies / C. Ferguson [et al.] // *Abdom Radiol.* – 2018. – Vol. 43, №8. – P. 2183-2189.
15. Percutaneous Ultrasound-Guided Kidney Transplant Biopsy Outcomes: From the Nephrologist to the Radiologist Standpoint / A. D. Mattiazzi [et al.] // *Kidney360.* – 2022. – Vol. 3, №10. – P. 1746-1753.
16. Complications and adequacy of transplant kidney biopsies: A comparison of techniques / B.W. Plattner [et al.] // *J Vasc. Access.* – 2018. – Vol. 19, №3. – P. 291-296.
17. Федорук, А. М. Ультразвуковые образы нехирургических осложнений трансплантации почки / А. М. Федорук // *Мед. новости.* – 2017. – № 12. – С. 35-38.
18. Ultrasound elastography: review of techniques and clinical applications / R.M.S. Sigrist [et al.] // *Theranostics.* – 2017. – Vol. 7, №5. – P. 1303-1329.
19. Физические основы эластографии печени / В.А. Изранов [и др.] // *Вестн. Балт. федер. ун-та им. И. Канта. Сер.: Естеств. и мед. науки.* – 2019. – № 2. – С. 69-87.
20. Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications / M.S. Taljanovic [et al.] // *Radiographics.* – 2017. – Vol. 37, №3. – P. 855-870.
21. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, Update 2017 (Long Version) / C.F. Dietrich [et al.] // *Ultraschall in der Med.* – 2017. – Vol. 38, №4. – P. e16-e47.
22. Renal allograft dysfunction: evaluation with shear-wave sonoelastography / N.P. Ghonghe [et al.] // *Radiology.* – 2018. – Vol. 288, №1. – P. 146-152.
23. Shear-wave elastography variability analysis and relation with kidney allograft dysfunction: a single-center study / S.D. Bolboacă [et al.] // *Diagnostics.* – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 41.
24. Application value of shear-wave elastography combined with monochrome superb microvascular imaging in renal allograft chronic rejection / X. Huang [et al.] // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 2022. – Vol. 82, №4. – P. 303-311.
25. Shear wave elastography and Doppler ultrasound in kidney transplant recipients / L. M. Gonçalves [et al.] // *Radiol. Bras.* – 2022. – Vol. 55, №1. – P. 19-23.
26. Utility of shear wave elastography for assessing allograft fibrosis in renal transplant recipients: a pilot study / H.M. Early [et al.] // *J. of Ultrasound in Med.* – 2018. – Vol. 37, №6. – P. 1455-1465.
27. Elastography: a surrogate marker of renal allograft fibrosis – quantification by shear-wave technique / G. Chhajaj [et al.] // *Pol. J. of Radiol.* – 2021. – Vol. 86. – P. e151-e156.
28. Comparison of ultrasound shear wave elastography with magnetic resonance elastography and renal microvascular flow in the assessment of chronic renal allograft dysfunction / S. R. Marticorena Garcia [et al.] // *Acta Radiol.* – 2018. – Vol. 59, №9. – P. 1139-1145.
29. ARFI-based tissue elasticity quantification in comparison to histology for the diagnosis of renal transplant fibrosis / K.F. Stock [et al.] // *Clin. Hemorheol. and Microcirc.* – 2010. – Vol. 46, №2-3. – P. 139-148.
30. Ультразвуковая эластография сдвиговой волной в оценке состояния почечного трансплантата / М.Г. Тухбатуллин [и др.] // *Соврем. технологии в медицине.* – 2017. – Т. 9, №4. – С. 131-136.

N.I. Timofeeva, E.G. Zhuk

SHEAR WAVE ULTRASOUND ELASTOGRAPHY IN ASSESSING THE STIFFNESS OF THE RENAL ALLOGRAFT PARENCHYMA (LITERATURE REVIEW)

This article provides a review of current literature data on the use of shear wave ultrasound elastography in assessing the condition of the renal allograft. Currently, kidney transplantation is the most complete method of replacing the lost function of one's own kidneys, providing the highest quality of life, but it is associated with the risk of rejection. Rejection of a transplanted kidney leads to severe organ dysfunction. Today, the gold standard for diagnosing renal transplant dysfunction is histological examination of a biopsy specimen, but biopsy, being an invasive diagnostic method, has its limitations, contraindications and complications. Therefore, the emergence of an accessible and non-invasive method for assessing the function of a renal graft is relevant.

Key words: *ultrasound; elastography, shear wave ultrasound elastography, transplantation, renal allograft*

Поступила 20.09.2024

УДК 611.131:611.018.74:[576.32/.36+
576.385]:616.131-008.331.1]-092.9
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-37-43

Т.Э. Владимирская, И.Э. Адзериho,
А.М. Устемчук

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО АПОПТОЗА В ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЯХ КРЫС С МОНОКРОТАЛИНИНДУЦИРОВАННОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание. Апоптоз эндотелиальных клеток (ЭК) и их устойчивость к программированной гибели играют решающую роль в патогенезе ЛАГ. Предполагается, что соотношение белков Bcl-2 и Bax может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу. В статье приведены результаты исследования апоптоза ЭК легочных артерий в динамике развития монокроталин-индуцированной ЛАГ.

Апоптоз — важный фактор ремоделирования артерий при ЛАГ. При развитии ЛАГ активация апоптотической гибели ЭК достигает максимальных значений через 1 месяц от начала эксперимента; через 2 месяца после введения крысам монокроталина (МКТ) наблюдается переход апоптоза в некроз и снижение апоптического индекса.

Ингибирование антиапоптотических механизмов на ранних стадиях ЛАГ ведет к нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. Апоптоз ЭК характеризуется уменьшением экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Bax.

Таким образом, соотношение про- и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 играет значительную роль в развитии патологических изменений легочных артерий у крыс с ЛАГ.

Ключевые слова: апоптоз, легочная артериальная гипертензия, монокроталин, Bcl-2, Bax

Введение

Легочная гипертензия — это синдром, при котором происходит постепенное повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [1, 2], что приводит к гипертрофии правых отделов сердца и развитию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов.

Легочная гипертензия — тяжелое, быстро прогрессирующее заболевание. Все формы ЛАГ на конечной стадии имеют общую гистологическую картину и обычно характеризуются появлением интимальных повреждений, таких как концентрический фиброз интимы и плексиформные поражения. В дальнейшем присоединяется развитие дилатации легочных артерий и некротизирующего артериита, после чего заболева-

ние носит тяжелый, необратимый, быстро прогрессирующий характер течения [3].

Возможные патологические механизмы заключаются во взаимодействии между генетической предрасположенностью и факторами риска, которые индуцируют изменения различных типов клеток (гладкомышечных, эндотелиальных, лейкоцитов и тромбоцитов), сосудов и экстрацеллюлярного матрикса. Дисбаланс между тромбогенными, митогенными, провоспалительными, вазоконстрикторными факторами и антикоагулянтными, антимиотическими, вазодилаторными механизмами может инициировать и поддерживать такие взаимодействующие процессы, как вазоконстрикция, пролиферация, тромбоз и воспаление в легочном сосудистом русле [4].

В соответствии с современными представлениями, наиболее ранним изменением, происходящим при развитии ЛАГ, является повреждение эндотелиальных клеток (ЭК), что приводит к эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция — прогрессирующее нарушение структуры и функции эндотелия, характеризующееся дисбалансом между факторами, обеспечивающими местные процессы регуляции тонуса сосудов, гемостаза, пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку [6]. ЭК, вследствие своего уникального положения на границе между циркулирующей кровью и тканями, отличаются особенной уязвимостью при действии разнообразных патогенных факторов, находящихся в системном и местном кровотоке. Именно эндотелиоциты первыми встречаются с продуктами обмена веществ и ксенобиотиками, которые вызывают повреждение внутренней выстилки сосудов [6, 7].

Предполагается, что апоптоз ЭК и их устойчивость к запрограммированной гибели должны играть решающую роль в патогенезе ЛАГ. Дисбаланс между гибелью и пролиферацией клеток происходит на каждой стадии ремоделирования легочных капилляров, но не ограничивается только ЭК [5]. Несмотря на обширные исследования, не выяснено, когда адекватный защитный механизм апоптотической гибели переходит в неконтролируемый процесс, затрагивающий гладкомышечные и эндотелиальные клетки. [8].

Предполагается, что соотношение белков Bcl-2 и Вах может быть главной детерминантой клеточной способности к апоптозу. В здоровых клетках большая часть Вах находится в цитозоле, но при индукции апоптоза Вах становится связанным с митохондриальной мембраной [9]. Соотношение между антиапоптотическими (Bcl-2) и проапоптотическими (Вах) белками определяет, будет ли клетка жить или умрет [10, 11].

Монокроталиновая модель ЛАГ сегодня наиболее полно дает представление о современных патогенетических механиз-

мах развития легочной гипертензии. По литературным данным описаны различные дозы используемого монокроталина (МКТ) (40–100 мг/кг) и период наблюдения (от 3 до 8 недель) в зависимости от целей исследования [12, 13, 14].

Цель работы — исследовать апоптоз ЭК легочных артерий в динамике развития МКТ ЛАГ.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили на 48 взрослых белых беспородных крысах-самцах одного возраста и массой 250–300 г с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных (Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях).

Формирование модели ЛАГ проводили путем подкожно введения МКТ крысам в дозе 60 мг/кг.

Компоновку по группам наблюдения проводили в зависимости от массы тела. Индивидуальная идентификация животных: окраска различных участков шерстного покрова спиртовым раствором пикриновой кислоты.

Были сформированы следующие группы: I — срок наблюдения 2 недели, n=10; II — срок наблюдения 4 недели, n=10; III — срок наблюдения 6 недель, n=10; IV — срок наблюдения 8 недель, n=10; V — контрольная группа (n=8), животным этой группы вводили эквивалентный объем 0,9% раствора NaCl подкожно в область холки.

Раствор МКТ получали путем растворения кристаллов МКТ (Sigma, Германия) в подогретом до 30°C 0,9% растворе NaCl. МКТ вводили крысам в дозе 60 мг/кг массы тела подкожно в область холки в 1,0 мл раствора.

По истечении срока наблюдения животных (опытных и контрольных групп) выводили из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики (в соответствии со

стандартами GLP) на фоне внутрибрюшинного тиопенталового наркоза из расчета 1 мл 5% тиопентала натрия на 100 грамм веса животного.

Развитие ЛАГ подтверждали гистопатологическими и морфометрическими исследованиями.

Для гистопатологического исследования у крыс забирали ткань легкого. Из готовых парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) уровней экспрессии молекулярно-биологических маркеров проведено с использованием моно- и поликлональных антител Bcl-2, Вах (Thermo Fisher Scientific, Abcam). Количественную оценку экспрессии биомаркеров выполняли с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии Aperio Image Scope 12.3.3 (Leica, Германия).

Для выявления апоптоза клеток сосудов легких использовали коммерческий набор TACS XL DAB In Situ Apoptosis Detection Kit (Trevigen, США). Апоптотический индекс (АИ) вычислялся по TUNEL-позитивным эндотелиоцитам при увеличении 1000 (в 5 полях зрения).

Анализ данных выполняли с использованием пакета статистической программы «Statistica 10.0» (Version10-Index, StatSoft Inc., США). Сравнительный анализ количественных данных проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Вывод о статистической значимости делали при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

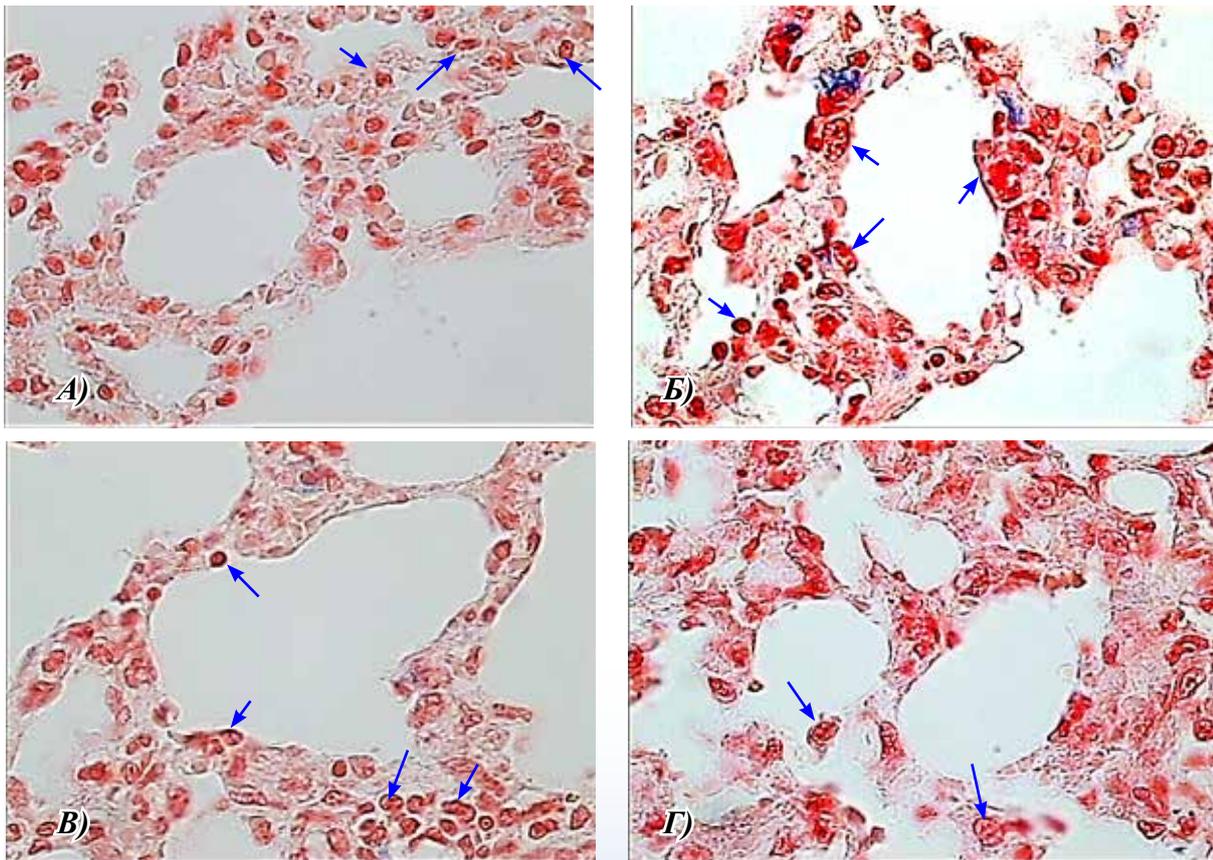
TUNEL — окрашивание выявило незначительное количество ЭК с признаками апоптотической гибели в сосудах легких I группы крыс (рисунок 1А). Пик активации данного процесса наблюдался у животных II группы (4 недели эксперимента). Апоптотический индекс клеток увеличивался в 5 раз (таблица 1, рисунок

1Б). После резкого подъема начиналось интенсивное ($p \leq 0,05$) снижение значений апоптотического индекса. В III группе крыс уровень апоптоза уменьшался в 1,6 раз по сравнению со II (рисунок 1 В, таблица 1), а в IV группе — в 2,3 раз относительно III (рисунок 1 Г, таблица 1).

При анализе уровня экспрессии Bcl-2 и Вах в микропрепаратах легких крыс с индуцированной МКТ гипертензией на ранних стадиях ЛАГ в цитоплазме ЭК клеток легочных артерий отмечалось выраженное гомогенное окрашивание с антителами к Вах (рисунок 2А). Неравномерное прокрашивание цитоплазмы ЭК с антителами к Вах отмечалось в интима крупной легочной артерии на поздней стадии развития ЛАГ. Окраска варьировала от умеренной до выраженной. Интенсивная экспрессия Вах наблюдалась в легочных капиллярах животных всех групп (рисунок 2Б). Активно экспрессировали Вах клетки воспалительного инфильтрата на ранних стадиях ЛАГ (рисунок 2В). Очагово отмечалась экспрессия Вах альвеолярными макрофагами. В гипертрофированной меди только единичные гладкомышечные клетки имели позитивно окрашенную цитоплазму с антителами к Bcl-2, в большинстве сосудов позитивно окрашивались гладкомышечные клетки интимы артериол с дилатацией и гипоплазией меди (рисунок 2Г). В артериолах с медиальной гипертрофией окрашивание с антителами к Bcl-2 в ЭК было слабо позитивным или негативным — окраши-

Таблица 1 — Выраженность апоптоза ЭК сосудов легких крыс с индуцированной МКТ легочной гипертензией (Ме (25-й; 75-й процентиль))

Группа	Кол-во (n)	АИ, %	Уровень p
I	10	1,84 (0,00; 3,25)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
II	10	5,26 (3,64; 7,28)	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
III	10	3,23 (2,38; 5,26)	$p_{3-4} < 0,05$
IV	10	1,39 (0,00; 1,74)	



А) — группа I; Б) — группа II; В) — группа III; Г) — группа IV.

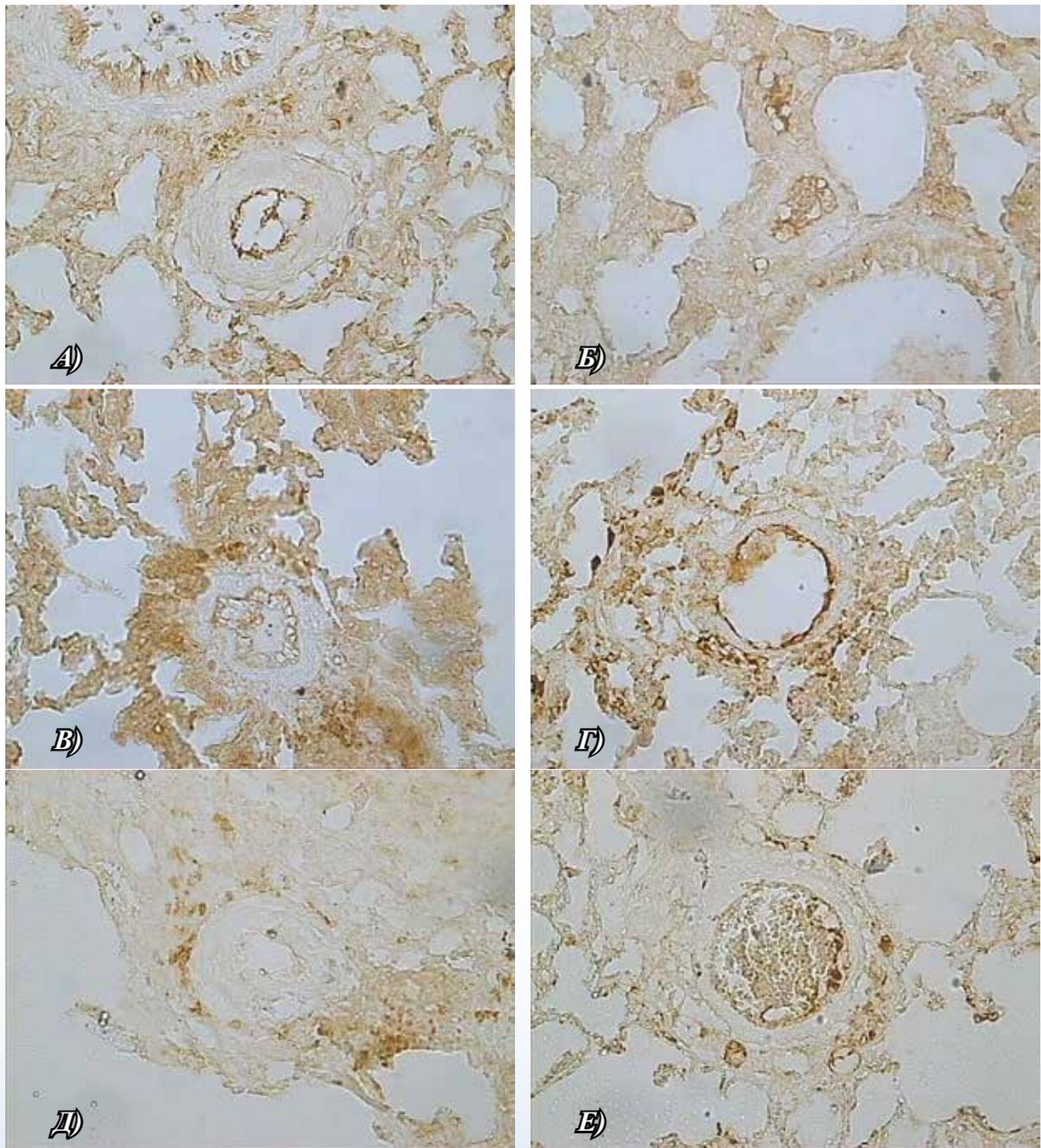
Рисунок 1 — Апоптоз в легких крыс с индуцированной монокроталином легочной гипертензией. TUNEL-окрашивание, $\times 1000$

вались, в основном, адвентициальные и гладкомышечные клетки (рисунок 2Д). Отмечались Vcl-2+ лейкоциты артериальных тромбов (рисунок 2Е).

Результаты количественного исследования экспрессии Vcl-2 и Вах в легочных сосудах при ЛАГ представлены в таблице 2.

Значительное уменьшение антиапоптотического белка Vcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Вах наблюдалось у крыс I группы. В этой же группе животных отмечался минимальный индекс выживаемости клеток (0,69 (0,36; 1,15)). В IV группе индекс выживаемости клетки приближался к единице (0,96 (0,72; 1,46)). Однако при прогрессировании поражений легочных артерий отмечалось увеличение экспрессии антиапоптотического белка Vcl-2, тогда как экспрессия проапоптотического фактора Вах достоверно не различалась у животных всех экспериментальных групп ($p > 0,05$).

Таким образом, соотношение про- и антиапоптотических белков семейства Vcl-2 играло значительную роль в развитии патологических изменений легочных артерий у крыс с ЛАГ. Преобладание Вах на ранних стадиях развития ЛАГ способствовало активации апоптотической гибели ЭК, вследствие чего повышалась уязвимость эндотелиальной выстилки для поражений воспалительного генеза. Высокая экспрессия антиапоптотического белка Vcl-2 на поздних стадиях развития ЛАГ (IV группа) в определенной мере способствовала работе компенсаторных механизмов, ограничивающих апоптоз, однако для ЭК это может являться неблагоприятным фактором, ведущим к прогрессированию фиброзных изменений интимы. При развитии ЛАГ ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза играет изменение синтеза антиапоптотического фактора Vcl-2 при относительно неизменном Вах. Уменьшение



А) — Выраженная экспрессия Вах в ЭК; Б) — Экспрессия Вах в ЭК капилляров; В) — Экспрессия Вах в клетках периваскулярного инфильтрата; Г) — Экспрессия Vcl-2 в интима и меди дилатированных артериол; Д) — Экспрессия Vcl-2 в адвентициальных клетках; Е) — Экспрессия Vcl-2 в лейкоцитах тромба. ИГХ-окрашивание с антителами к Вах (А, Б, В); Vcl-2 (Г, Д, Е), ×1000.

Рисунок 2 — Экспрессия Вах и Vcl-2 в легких крыс

Таблица 2 — Индексы экспрессии (%) Vcl-2 и Вах в легочных сосудах крыс с моделью ЛАГ (Ме (25%;75%))

	Группы				Уровень p
	I	II	III	IV	
VCL-2	18,38 (9,28; 23,85)	22,51 (15,09; 26,46)	20,28 (14,52; 29,02)	24,31 (20,87; 29,26)	$p_{1-4} \leq 0,01$ $p_{2-4} \leq 0,05$ $p_{3-4} \leq 0,05$
VAX	25,64 (18,2; 28,93)	24,14 (16,81; 30,77)	23,85 (18,3; 28,05)	25,7 (21,2; 34,66)	
VCL/VAX	0,69 (0,36; 1,15)	0,82 (0,58; 1,22)	0,78 (0,58; 1,15)	0,96 (0,72; 1,46)	$p_{1-4} \leq 0,05$

экспрессии Bcl-2 на ранних стадиях ЛАГ ведет к активации апоптотической гибели ЭК, нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. На поздних стадиях увеличение экспрессии Bcl-2 в ЭК ограничивает механизмы, противодействующие гиперплазии интимы и фиброзу.

Заключение

Апоптоз является важным фактором патологического ремоделирования артерий при ЛАГ. При развитии ЛАГ наблюдается активация апоптотической гибели ЭК, достигающая максимальных значений через 1 месяц после введения крысам МКТ; через 2 месяца эксперимента наблюдается переход апоптоза в некроз и снижение апоптотического индекса.

Ингибирование антиапоптотических механизмов на ранних стадиях ЛАГ ведет к нарушению проницаемости ЭК барьера и риску тромбообразования. Апоптоз ЭК характеризуется уменьшением экспрессии антиапоптотического Bcl-2 при достаточно высоком значении экспрессии проапоптотического белка Вах.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке новых подходов к патогенетической терапии ЛАГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. McLaughlin, V.V. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badash // Circulation. 2009. JACC. – 2009. – Vol. 53, No. – P.1573-619.
2. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я) // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 573-606.
3. Shunt Surgery, Right Heart Catheterization, and Vascular Morphometry in a Rat Model for Flow-

induced Pulmonary Arterial Hypertension / E. Diederik [et al.] // J Vis Exp. – 2017. – Vol. 120. – P. e55065.

4. Клименко, А.А. Легочная гипертензия: эволюция взглядов на классификацию и лечение / А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Твердова // Вестник РГМУ. – 2009. – №7. – С. 62-70.

5. The cancer paradigm of severe pulmonary arterial hypertension / P.R. Rai [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – Vol. 178 – P.558-564.

6. Афонасьева, Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.М. Афонасьева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 101-104.

7. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1(61). – С. 4-15.

8. Reed, J.C. Bcl-2 and the regulation of programmed cell death / J.C. Reed // J.Cell Biol. – 1994. – Vol. 124 (1-2). – P.1-6.

9. Hsu, Y.T. Cytosol-to-membrane redistribution of Bax and Bcl-X(L) during apoptosis / Y.T. Hsu, K.G. Wolter, R.J. Youle // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1997. – Vol.94, N 8. – P. 3668-3672.

10. Jan, R. Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics / R. Jan, G.E. Chaudhry // Adv Pharm Bull. – 2019. – Vol. 9, N 2. – P. 205-218.

11. Kale, J. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death / J. Kale, E.J. Osterlund, D.W. Andrews // Cell Death Differ. – 2018. – Vol. 25, N 1. – P. 65-80.

12. Increased oxidative stress and severe arterial remodeling induced by permanent high-flow challenge in experimental pulmonary hypertension / P. Dorfmueller [et al.] // Respiratory Research. – 2011. – Vol. 12(1). – P. e119

13. Резкое увеличение плотности тучных клеток в легких и перикарде при индуцированной монокроталином легочной гипертензии у крыс / И.Л. Ерохина [и др.] // Цитология. – 2011. – Т. 53, №1. – С. 39-43.

14. Jae, C.L. Therapeutic effect of prostaglandin E1 in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension rats / C.L. Jae // Anat Cell Biol. – 2017. – Vol. 50. – P. 60-68.

15. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure / R. Kurt [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2009. – Vol. 297 (6). – P.1013-1032.

T.Ye. Vladimirskaia, I.Ye. Adzeriho, A.M. Ustemchuk

**ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL APOPTOSIS IN THE
PULMONARY ARTERIES OF RATS WITH MONOCROTALINE-
INDUCED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe, rapidly progressing disease. Apoptosis of endothelial cells (EC) and their resistance to programmed death play a decisive role in the pathogenesis of PAH. It is assumed that the ratio of Bcl-2 and Bax proteins may be the main determinant of cellular ability to apoptosis. The article presents the results of a study of pulmonary artery EC apoptosis in the dynamics of monocrotaline-induced PAH development.

Apoptosis is an important factor in arterial remodeling in PAH. With the development of PAH, activation of apoptotic death of EC reaches its maximum values 1 month after the beginning of the experiment; 2 months after the introduction of monocrotaline (MCT) to rats, apoptosis transitions to necrosis and a decrease in the apoptotic index is observed.

Inhibition of anti-apoptotic mechanisms in the early stages of PAH leads to impaired permeability of the EC barrier and the risk of thrombosis. Apoptosis of EC is characterized by a decrease in the expression of the anti-apoptotic factor Bcl-2 with a fairly high expression value of the pro-apoptotic protein Bax.

Thus, the ratio of pro- and anti-apoptotic proteins of the Bcl-2 family plays a significant role in the development of pathological changes in the pulmonary arteries in rats with PAH.

Key words. *Apoptosis, pulmonary arterial hypertension, monocrotaline, Bcl-2, Bax.*

Поступила 19.09.2024

УДК 614.876:621.039.58
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-44-49

Н.Г. Власова^{1,2}, К.Н. Буздалкин¹,
Л.Н. Эвентова¹, А.Н. Матарас¹,
Г.Н. Евтушкова¹, Д.Б. Куликович²

РЕКОНСТРУКЦИЯ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ВНУТРЕННЕГО ОБЛУЧЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ И НЕПОЛНЫХ ДАННЫХ СИЧ-ИЗМЕРЕНИЙ

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

Проведен анализ 602 175 результатов оценки индивидуальных эффективных доз внутреннего облучения жителей Гомельской области, рассчитанных по результатам СИЧ-измерений содержания ¹³⁷Cs в организме в 2015–2023 годах. Для оценки годовой индивидуализированной дозы внутреннего облучения построены распределения индивидуальных доз внутреннего облучения в тех населенных пунктах региона, где накоплен достаточный объем результатов СИЧ-измерений. На их основе рассчитаны годовые индивидуализированные дозы внутреннего облучения. Сформирована база данных годовых индивидуализированных доз внутреннего облучения в 1 085 населенных пунктах за период с 2015 по 2023 г. Установлено, что даже в наиболее изученных районах области доля жителей, обследованных на спектрометрах излучения человека (СИЧ), не превысила 50%. Путем сравнительного анализа индивидуализированных и индивидуальных доз показано, что ошибка оценки индивидуализированной дозы внутреннего облучения варьирует до 76%, что объясняется множеством факторов, влияющих на процесс дозоформирования, и малыми величинами указанных доз в регионе. Ошибка оценки индивидуализированной дозы внутреннего облучения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений составила в среднем 44%.

Ключевые слова: индивидуализированная доза внутреннего облучения, населённый пункт, спектрометр излучения человека, реконструкция

Введение

Для проведения радиационно-эпидемиологических исследований «доза-эффект» необходимо располагать информацией о дозах облучения населения, накопленных на заданный момент времени. Методической основой реконструкции доз внутреннего облучения населения являются модели их формирования, представляющие собой, как правило, расчетные методы, подкрепляемые результатами инструментальных измерений.

Накопленные дозы облучения населения принято реконструировать по годовым индивидуализированным дозам в населенных пунктах — ввиду значительной вариабельности индивидуаль-

ных значений и малой информативности средних [1, 2]. Реконструкция любых (индивидуальных, средних, индивидуализированных, репрезентативного лица и т.д.) доз внутреннего облучения населения представляет особую сложность, поскольку они являются весьма переменными величинами. Разброс доз внутреннего облучения жителей населенного пункта достигает двух порядков величины. Вариабельность дозы внутреннего облучения — следствие разнообразия радиозоологических и социально-демографических условий проживания, социально-поведенческих особенностей жителей различных населенных пунктов, восприятия ими фактора радиационной

опасности. При построении моделей необходимо вводить параметры, которые количественно описывают устойчивые во времени факторы, наиболее влияющие на процесс формирования дозы внутреннего облучения.

Международная комиссия по радиологической защите в 1990 году рекомендовала для расчета индивидуализированных доз использовать возрастные группы, которые были сформированы по усредненным антропометрическим данным [3]. Ранее выполненные исследования выявили различия в формировании дозы внутреннего облучения в зависимости от таких демографических факторов, как пол и возраст [4]. Выбор этих факторов был обусловлен тем, что в Государственном регистре лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС и других радиационных аварий (далее — Госрегистр), имеется только эта индивидуальная информация.

Цель исследования — оценить индивидуализированные дозы внутреннего облучения в 2015–2023 гг. в населенных пунктах, информация о жителях которых содержится в Госрегистре, с целью расчета накопленных доз при радиационно-эпидемиологических исследованиях.

Материал и методы исследования

При реконструкции индивидуализированных доз внутреннего облучения использовались результаты, полученные ранее в ходе исследований, проведенных в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в рамках Государственных программ Республики Беларусь по преодолению последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС на 2002–2005 гг. и на период до 2010 года, а также на 2011–2015 гг. и на период до 2020 года.

В исследованиях проанализированы 602 175 результатов СИЧ-измерений 2015–2023 гг. в населенных пунктах, информация о жителях которых хранится в Госрегистре (таблица 1). Индивидуализированная доза внутреннего облучения

реконструирована в соответствии с действующей инструкцией по применению метода реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения [5].

К сожалению, результаты СИЧ-измерений неполны и часто не могут служить основой для оценки индивидуализированных внутренних доз облучения.

Результаты исследования

По состоянию на 2024 год лица, включенные в Госрегистр, проживают в 6 190 населенных пунктах (далее — НП) шести областей Республики Беларусь и г. Минска. Из них в 5 105 НП по состоянию на 2015 год плотность загрязнения территории ^{137}Cs менее 37 кБк/м² (1 Ки/км²). Поэтому из 6 190 НП индивидуализированная доза внутреннего облучения реконструирована для жителей 1 085 населенных пунктов.

Проведен анализ 602 175 результатов оценки индивидуальных эффективных доз внутреннего облучения жителей 21 района Гомельской области и г. Гомеля, рассчитанных по результатам СИЧ-измерений содержания ^{137}Cs в организме в 2015–2023 годах (таблица 2).

Установлено, что даже в наиболее изученных районах (Брагинский, Наровлянский и Чечерский районы Гомельской области) доля жителей, обследованных на СИЧ, не превысила 50% (таблица 2;

Таблица 1 — Объём данных СИЧ-измерений в Гомельской области за период с 2015 по 2023 год

Год	Количество населённых пунктов	Количество СИЧ-измерений
2015	1032	65534
2016	1146	76917
2017	1107	80233
2018	1073	75640
2019	1098	80357
2020	894	57141
2021	794	53373
2022	866	58136
2023	764	54844

Таблица 2 — Численность жителей и доля обследованных на СИЧ в Гомельской области за период с 2015 по 2023 год

Район	Численность жителей	Доля с обследованием на СИЧ, отн.ед.
Брагинский	12 497	0,46
Б.-Кošелевский	31 352	0,24
Ветковский	17 624	0,16
Гомель	510 459	0,01
Гомельский	70 561	0,02
Добрушский	36 697	0,18
Ельский	15 339	0,29
Житковичский	34 957	<0,01
Жлобинский	101 166	0,02
Калинковичский	57 871	<0,01
Кормянский	14 154	0,26
Лельчицкий	25 101	0,10
Лоевский	11 930	0,04
Мозырский	127 829	0,02
Наровлянский	10 717	0,43
Октябрьский	14 197	<0,01
Петриковичский	27 702	<0,01
Речицкий	98 823	0,04
Рогачевский	54 179	0,09
Светлогорский	80 974	<0,01
Хойникский	19 615	0,25
Чечерский	14 768	0,32

численность жителей в районах приведена по последним имеющимся данным — на 04.10.2019 г.). Следует отметить, что обследованию на СИЧ подлежат только граждане, проживающие в НП, входящих в Перечень населенных пунктов и объектов, находящихся в зонах радиоактивного загрязнения, утверждаемого Постановлением Совета Министров Республики Беларусь. Обследование на СИЧ проводится согласно инструкции о порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий, утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь №28 от 16.03.2010. Жители условно чистых районов обследуются на СИЧ по собственной инициативе или при посещении медицинских учреждений на территории радиоактивного загрязнения и других организаций.

Результаты оценки индивидуальных эффективных доз облучения жителей 1 085 населенных пунктов Гомельской области, рассчитанных по результатам СИЧ-измерений содержания ¹³⁷Cs в организме в 2015–2023 годах, внесены в базу данных MS Access со специально разработанными SQL-запросами и макросами. С их помощью построены распределения дозы внутреннего облучения в населенных пунктах с достаточным объемом данных СИЧ-измерений для оценки индивидуализированной дозы внутреннего облучения за каждый год периода с 2015 по 2023 г.

На первом этапе реконструкции выбрана информация по годам проживания лица в населенном пункте и построены для каждого населенного пункта по два распределения годовой дозы внутреннего облучения — для мужчин и для женщин. На втором этапе для расчёта индивидуализированной дозы внутреннего облучения за каждый год в каждом населенном пункте проживания рассчитывалось значение дозы, соответствующее квантилю распределения дозы для соответствующей возрастной группы (учитывался возраст индивида в каждом году). Значения квантилей распределения дозы представлены в таблице 3.

В результате реконструкции индивидуализированных доз сформирована база данных индивидуализированных доз облучения на основе СИЧ-измерений в 2015–2023 гг. для лиц населенных пунктов Гомельской области.

Проведено сравнение реконструированных индивидуализированных доз внутреннего облучения с рассчитанными по СИЧ-измерениям. Для сравнения

Таблица 3 — Значения квантилей распределения для соответствующих половозрастных групп [5]

Пол	Возрастная группа			
	0–6 лет	7–17 лет	18–59 лет	60 лет и старше
Женщины	25	40	67	78
Мужчины	28	45	70	79

Таблица 4 — Реконструированные индивидуализированные дозы внутреннего облучения за 2015 год*

Населенный пункт	Пол	Возраст, лет	Индивидуализированная доза, рассчитанная по методике [5], мЗв/год	Доза, рассчитанная по СИЧ-измерениям, мЗв/год	Ошибка оценки, %
Буда-Кошелево	ж	6	0,007	0,013	46
		12	0,008	0,021	62
		16		0,012	33
		16		0,019	58
		25		0,026	65
		26	0,009	0,028	68
		44		0,028	68
		46		0,026	65
		47		0,034	74
		58	0,009	0,031	71
		62		0,022	59
		71		0,030	70
	76	0,033	73		
	м	3	0,007	0,014	50
		3		0,015	53
		6		0,012	42
		17	0,007	0,012	42
		26	0,008	0,034	76
37		0,022		64	
49		0,029		72	
Бабичи Чечерского района	ж	4	0,008	0,012	33
		5		0,011	27
		6		0,010	20
		7	0,009	0,010	10
		7		0,020	55
		14		0,009	0
		37	0,018	0,032	44
		40		0,034	47
		43		0,034	47
		44		0,030	40
		46		0,020	10
		51		0,025	28
		56	0,018	0	
		62	0,026	0,030	13
		65		0,018	44
	78	0,032		19	
	76	0,018		0	
	м	5	0,008	0,012	33
		6		0,010	20
		6		0,011	27
		16	0,010	0,026	62
		16		0,030	67
37		0,011	0,020	45	
62		0,018	0,024	25	
74			0,035	49	
76	0,018		0		

* Примечание: приведены не все жители НП, принявшие участие в измерениях содержания ¹³⁷Cs в организме на СИЧ, по которым реконструировались индивидуализированные дозы внутреннего облучения. При анализе приведенных данных следует учитывать, что в организмах значительной доли жителей содержание ¹³⁷Cs ниже минимально детектируемой активности, которая соответствует годовой эффективной дозе внутреннего облучения 0,004÷0,008 мЗв в зависимости от массы тела.

выбраны жители НП, относящиеся к различным половозрастным группам. В таблице 4 в качестве примера представлены результаты сравнения индивидуализированных доз внутреннего облучения жителей двух населенных пунктов Гомельской области с рассчитанными по СИЧ-измерениям за 2015 год, в которых отклонения максимальны.

В результате сравнительного анализа реконструированных индивидуализированных доз внутреннего облучения с дозами, рассчитанными по результатам СИЧ-измерений содержания радионуклидов в организме, установлено, что ошибка оценки варьирует до 76%, что вполне объяснимо, учитывая множество факторов, влияющих на процесс дозоформирования, и малую величину самих доз облучения. Средняя ошибка оценки составила 44%.

Заключение

Проведен анализ 602 175 индивидуальных эффективных доз внутреннего облучения жителей Гомельской области, рассчитанных по результатам СИЧ-измерений содержания ^{137}Cs в организме в 2015–2023 годах. Для оценки годовой индивидуализированной дозы внутреннего облучения построены распределения индивидуальных доз внутреннего облучения в тех населенных пунктах Гомельской области, где накоплен достаточный объем результатов СИЧ-измерений. На их основе рассчитаны годовые индивидуализированные дозы внутреннего облучения. Сформирована база данных годовых индивидуализированных доз внутреннего облучения в 1 085 населенных пунктах за период с 2015 по 2023 г.

Установлено, что даже в наиболее изученных районах доля жителей, обследованных на СИЧ, не превысила 50%.

Путем сравнительного анализа индивидуализированных и индивидуальных доз показано, что ошибка оценки индивидуализированной дозы внутреннего облучения достигает 76%, что объясняется множеством факторов, влияющих на процесс дозоформирования, и малыми величинами указанных доз в регионе. Средняя ошибка оценки индивидуализированной дозы внутреннего облучения населения в условиях неопределенности и неполных данных СИЧ-измерений составила 44%.

Библиографический указатель

1. Реконструкция среднegrupповых и коллективных накопленных доз облучения жителей населенных пунктов Беларуси, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС: метод. указ. / В.Ф. Миненко, С.С. Третьякевич, С.В. Трофимик, Т.С. Кухта. – Минск, 2002. – 24 с
2. Реконструкция средней (индивидуализированной) накопленной в 1986–1995 гг. эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году: метод. указ. 2.6.1.2004-05 (Дополнение № 2 к МУ 2.6.1.579- 96). – Москва, 2005. – 28 с.
3. Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides: Part I: A report of Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection. Publication 56. International Commission on Radiological Protection. – Oxford: Pergamon Press, 1990. – 122 p.
4. Власова, Н.Г. Метод индивидуализации дозы внутреннего облучения населения, проживающего на загрязненной территории, при недостатке или отсутствии данных / Н.Г. Власова, Е.А. Дрозд // «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности», научно-практический журнал. – 2019. – № 1(21). – С. 51-55.
5. Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включенных 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. – 10 с.

N.G. Vlasova, K.N. Buzdalkin, L.N. Eventova, A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova, D.B. Kulikovich

**RECONSTRUCTION OF INDIVIDUALIZED RADIATION DOSES
UNDER CONDITIONS OF UNCERTAINTY AND INCOMPLETE OF
WHOLE-BODY Γ -SPECTRUM ANALYZER MEASUREMENT DATA**

The analysis of 602 175 results of the assessment of individual effective doses of internal radiation of residents of the Gomel region, calculated based on the results of whole-body γ -spectrum analyzer (WBSA) measurements of the content of ^{137}Cs in the body in 2015-2023, was carried out. To estimate the annual individualized dose of internal radiation, distributions of individual doses of internal radiation in those settlements of the Gomel region where there is a sufficient volume of WBSA measurement results are constructed. On their basis, the annual individualized doses of internal radiation are calculated. A database of annual individualized doses of internal radiation in 1 085 settlements for the period from 2015 to 2023 has been formed. It was found that even in the most studied areas, the proportion of residents surveyed for WBSA did not exceed 50%. By comparative analysis of individualized and individual doses, it was shown that the error in estimating the individualized dose of internal radiation varies up to 76%, which is explained by many factors affecting the dose formation process and the small values of these doses in the region. The error in estimating the individualized dose of internal radiation under conditions of uncertainty and incomplete WBSA measurement data averaged 44%.

Key words: *individualized dose of internal radiation, settlement, human radiation spectrometer, reconstruction*

Поступила 30.09.2024

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫХ ДОЗ ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО НА РАДИОАКТИВНО-ЗАГРЯЗНЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ

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

Сравнительный анализ применяемых методов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на загрязнённой радионуклидами территории в следствие аварии на ЧАЭС, показал, что консервативные подходы реконструкции доз негативно сказываются на прогнозе последних в целом. Предлагаемый новый метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения методически согласуется со своими аналогами, 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 позволяет выполнить реконструкцию индивидуализированных доз внешнего облучения за каждый исследуемый год с минимальной ошибкой. Корреляционный анализ показал, что между модельными оценками нового метода и данными индивидуального дозиметрического контроля наблюдается высокая корреляционная связь (коэффициент корреляции Спирмена варьирует от 0,77 до 0,85; $p < 0,05$), при этом средняя ошибка оценки доз с использованием нового метода ~ в 4 раза ниже, чем у его аналогов.

Ключевые слова: *доза внешнего облучения, индивидуальный дозиметрический контроль, индивидуализированная доза, реконструкция, группа профессиональной занятости*

Введение

Для проведения исследований медико-биологических последствий аварии на ЧАЭС и оценки эффектов радиационного воздействия на здоровье человека и популяции в целом необходимо уделять особое внимание реконструкции индивидуализированных доз облучения, поскольку наличие или отсутствие эффектов может быть доказано путем проведения радиационно-эпидемиологических исследований, а оценка эффектов не может быть получена без знания индивидуальных доз облучения [1].

Для обеспечения проведения такого рода исследований необходимо применять адекватные методические подходы реконструкции доз облучения, так как большинство методик базируются исключительно на прямых факторах дозоформирования и не учитывают социально обусловленное

поведение индивида, что приводит к неоднозначности оценки последней, поскольку именно индивид и его социально-демографические параметры — «ведущий фактор» дозоформирования [2-3].

Индивидуальный дозиметрический контроль (далее — ИДК) с точки зрения точности и надежности является лучшим способом получения информации о дозе облучения людей. Однако на практике сложно собрать данные о дозах облучения лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС, за весь послеаварийный период [4-6]. В таких ситуациях реконструкция доз осуществляется с применением соответствующих методик [7-11], которые, в большинстве случаев, являются сверхконсервативными и не соответствуют задаче индивидуализации доз, поскольку ошибки оценочных параме-

тров могут достигать 300% и более [12-13]. Консерватизм заключается в том, что при реконструкции доз не учитывается социально-обусловленное поведение индивида.

Ранее было статистически обосновано и доказано, что индивидуальная доза внешнего облучения зависит не только от плотности загрязнения радионуклидами территории проживания и жизнедеятельности индивида, но и от профессиональной занятости, пола и возраста индивида в совокупности [14-16].

Вышеизложенное определяет необходимость прогнозной оценки доз с использованием статистического моделирования, в связи с чем разработан новый метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории [17]. В основе этого метода — уравнение, полученное методом множественной линейной регрессии, которое учитывает как прямой фактор дозоформирования (плотность поверхностного загрязнения территории населенного пункта (далее — НП) по ^{137}Cs), так и косвенные факторы (профессиональную занятость, пол и возраст индивида) и тем самым позволяет отойти от консервативной оценки.

Цель исследования — провести реконструкцию индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на загрязненной радионуклидами территории, с применением различных методических подходов, тем самым показав преимущество нового метода перед остальными.

Материал и методы исследования

Материалами исследования явились «База данных накопленных эффективных доз облучения жителей населенных пунктов Республики Беларусь», рег. свидетельство №5870900638 от 21.05.2009, «База данных плотности загрязнения территории населенных пунктов Республики Беларусь радионуклидами цезия, стронция и плутония по состоянию на 1986 год», рег. свидетельство №58709000639 от 20.05.2009.

Для проведения сравнительного анализа была сформирована референсная выборка (225 человек) лиц молодого и среднего возраста по классификации Всемирной организации здравоохранения [18], проживающих в 2005 и 2006 гг. в населенных пунктах Костюковичского, Краснопольского, Славгородского и Чериковского районов Могилевской области, находящихся на территории с примерно одинаковым уровнем загрязнения по ^{137}Cs .

Выбор исследуемого временного периода обусловлен тем, что для корректного проведения ИДК необходимо соблюдать ряд условий, в том числе и плотность поверхностного загрязнения ^{137}Cs выше 444 кБк/м² [19], в связи с чем не всегда есть возможность выполнения данной трудоемкой процедуры.

Выборка сформирована с учётом представительности по типу профессиональной занятости сельского населения и по полу и возрасту, что статистически обосновано оказывает влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения [6, 16].

Реконструкция индивидуализированных доз внешнего облучения жителей из референсной выборки проведена по 4 методикам.

1. «Методические основы прогноза уровней облучения населения от радионуклидов цезия при постоянном проживании на территориях, загрязнённых в результате аварии на ЧАЭС» [9] (далее — Метод 1).

Прогнозирование годовых доз облучения за исследуемый период проведено по модели, учитывающей радиоактивный распад и заглупление радионуклидов цезия со временем, с учетом реального соотношения активности ^{134}Cs и ^{137}Cs на 1988 г. по формуле 1.

$$\text{Доза}_{\text{внеш.}}(t) = d_0(1988) \cdot (0,7e^{-0,3t} + 0,3e^{-0,028t}) \quad (1)$$

где:

$\text{Доза}_{\text{внеш.}}$ — годовая доза внешнего облучения за исследуемый год, мЗв/год;

d_0 — годовая доза в 1988 г., равная 0,28(137σ), мЗв/год;

t — время (лет) с 1988 г., $t \geq 2$;

$^{137}\sigma$ — плотность поверхностного загрязнения ^{137}Cs , Ки/км².

2. «Получение индивидуальных накопленных доз с использованием содержащихся в региональной базе данных доз облучения населения». Методические указания. МУ 2.6.1.3295-15 [10] (далее — Метод 2).

Индивидуализированная годовая эффективная доза внешнего облучения (далее — ИГЭД) жителя населенного пункта за исследуемый год определялась как произведение средней годовой эффективной дозы (далее — СГЭД) внешнего облучения в населенном пункте, в котором проживает индивид в исследуемом году, на фактор учета доли времени его проживания в НП исследуемого года, на коэффициент-поправку на социальный статус данного жителя и на тип дома, в котором проживает данный житель в НП в оцениваемом году. В качестве СГЭД внешнего облучения в НП в расчётном году используется среднее для данного НП за исследуемый год значение годовой эффективной дозы внешнего облучения. Расчет можно осуществить по формуле 2.

$$\text{ИГЭД}_{\text{внеш}} = \text{СГЭД}_{\text{внеш}} \cdot \alpha \cdot \beta \quad (2)$$

где:

$\text{ИГЭД}_{\text{внеш}}$ — индивидуализированная годовая эффективная доза внешнего облучения за исследуемый год, мЗв/год;

$\text{СГЭД}_{\text{внеш}}$ — средняя годовая эффективная доза внешнего облучения в НП, где проживает индивид, мЗв/год;

α — фактор учета доли времени проживания индивида в НП исследуемого года (определяется из дополнительных данных, представленных в соответствии с разделом 3 МУ);

β — поправка на социальный статус индивида (значения данного коэффициента зависят от типа населенного пункта, типа профессиональной группы и типа строения, в котором проживает индивид, согласно разделу 5 МУ).

3. «Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения, включенных в Государственный

регистр лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий». Инструкция по применению [11] (далее — Метод 3).

Индивидуализация доз внешнего облучения определялась по уравнению 3.

$$E^{\text{ext}} = \text{KF}_{s,i} \cdot \sigma \cdot k_3 \quad (3)$$

где: E^{ext} — индивидуализированная доза внешнего облучения за исследуемый год, мЗв/год.;

$\text{KF}_{s,i}$ — коэффициент перехода от величины средней плотности загрязнения по ^{137}Cs территории населённого пункта типа s к средней годовой дозе внешнего облучения жителей НП (дозовый коэффициент), мЗв·год⁻¹/кБк·м⁻²;

σ — плотность загрязнения территории НП по ^{137}Cs в исследуемом году, кБк·м⁻²;

k_3 — коэффициент индивидуализации, отн. ед.

4. «Метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории вследствие аварии на ЧАЭС» [17] (далее — Метод 4).

Реконструкция доз с применением нового метода основана на статистической модели множественной линейной регрессии, которая описывается уравнением 4.

$$E_i^{\text{ext}} = K_{\text{reduce}_j} \cdot e^{(b_i + [k_{1_i} \cdot \ln(\frac{\sigma}{\sigma_0})] + [k_{2_i} \cdot G] + [k_{3_i} \cdot A])} \quad (4)$$

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

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

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

σ — плотность загрязнения территории по ^{137}Cs 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 дозы внешнего облучения для j -того типа НП, отн. ед.

Выявленные ранее группы профессиональной занятости [6, 16-17] в сформированной референсной выборке представлены следующим образом: ГПЗ 3 — служащие административного аппарата, дозиметрист, врач, фельдшер, лаборант и санитарка; ГПЗ 4 — агроном, водитель, животновод, зоотехник, рабочий, тракторист, механизатор; ГПЗ 5 — полевод.

Статистическая обработка данных проводилась методами прикладной статистики с использованием MS Excel и программного пакета для статистического анализа Statistica 12.0 (StatSoft, USA). Для данных, распределение которых отлично от нормального, в качестве описательных статистик рассчитывали медиану, нижний и верхний квартили индивидуальной/индивидуализированной дозы внешнего облучения. Сила линейной корреляционной связи между двумя выборками определялась непараметрическим тестом Спирмена (r_s). Согласованность методов определялась коэффициентом конкордации Кендалла (W ; p) [20]. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования

Для проведения сравнительного анализа реконструированных индивидуализированных доз внешнего облучения с данными ИДК были оценены основные параметры распределения индивидуальной дозы внешнего облучения жителей референсной выборки в целом и по группам профессиональной занятости, которые представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлен результат сравнительного анализа реконструированных индивидуализированных доз внешнего облучения с данными ИДК по четырем анализируемым методам.

Как видно из таблицы 2, реконструированные индивидуализированные дозы внешнего облучения по Методам 1–3 суще-

ственно отличаются от данных ИДК, при этом средняя ошибка оценки лежит в интервале от 40 до 60%. Дозы, реконструированные по Методу 4 напротив, имеют высокую корреляционную связь с данными ИДК, а ошибка оценки \sim в 4 раза ниже, чем у аналогов, указанных выше, и лежит в интервале 9–10%. Снижение ошибки обусловлено учетом информативных фактор-признаков, которые наряду с прямым фактором дозоформирования (плотность поверхностного загрязнения территории НП по ^{137}Cs) оказывают влияние на формирование индивидуальной дозы внешнего облучения. Из результата анализа видно, что попытки учесть дополнительные «косвенные» факторы дозоформирования обеспечивают снижение ошибки оценки доз Методами 2 и 3, но Метод 4 — более прогрессивен, что обеспечивает более корректную оценку.

Для оценки адекватности нового метода (Метод 4) были оценены параметры распределения индивидуальной дозы внешнего облучения в группах профессиональной занятости по данным ИДК и проведен сравнительный анализ реконструированных индивидуализированных доз внешнего облучения в соответствующих группах профессиональной занятости по сформированной выборке. Результат сравнительного анализа представлен в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, учет информативных фактор-признаков и классификация жителей НП, которые были подвержены радиационному воздействию после аварии на ЧАЭС, по совокупности информативных фактор-признаков обеспечивает снижение ошибки оценки доз, которая обусловлена отходом от консервативных подходов. Метод 1 — чистый консервативный подход и из результата анализа видно, что ошибка оценки варьирует от 50 до 56% по выборке и от 33 до 79% — в группах профессиональной занятости. Методы 2 и 3 — более прогрессивны в этом плане, поскольку содержат попытки учесть социально обусловленное поведение индивидов, но классификация лишь на две группы про-

Таблица 1 — Статистические параметры референсной выборки по данным ИДК

Параметр	Доза внешнего облучения, мЗв/год			
	По выборке в целом	По группам профессиональной занятости		
		ГПЗ 3	ГПЗ 4	ГПЗ 5
2005 год				
Медиана	0,26	0,25	0,27	0,29
Нижний квартиль	0,23	0,21	0,23	0,24
Верхний квартиль	0,30	0,26	0,30	0,31
2006 год				
Медиана	0,21	0,24	0,21	0,24
Нижний квартиль	0,20	0,23	0,20	0,24
Верхний квартиль	0,28	0,25	0,28	0,30

Таблица 2 — Параметры распределения реконструированных доз внешнего облучения и сравнение их с параметрами распределения данных ИДК

Параметр	Индивидуализированная доза внешнего облучения, мЗв/год**				
	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Метод 4	ИДК
2005 год					
Медиана	0,31	0,38	0,20	0,26	0,26
Нижний квартиль	0,02	0,37	0,01	0,22	0,23
Верхний квартиль	0,45	0,39	0,29	0,31	0,30
Коэффициент корреляции Спирмена (r) *	0,50	0,53	0,51	0,77	-
Ошибка оценки, %	56	46	41	10	-
2006 год					
Медиана	0,22	0,37	0,14	0,22	0,21
Нижний квартиль	0,02	0,32	0,01	0,21	0,20
Верхний квартиль	0,44	0,38	0,25	0,28	0,28
Коэффициент корреляции Спирмена (r) *	0,56	0,46	0,57	0,77	-
Ошибка оценки, %	50	56	43	9	-

* — при сравнении с данными ИДК; $p < 0,05$;

** — для удобства восприятия реконструированные индивидуализированные дозы внешнего облучения представлены с точностью до сотых.

фессиональной занятости и базовый расчет от СГЭД (Метод 2) не соответствуют задаче индивидуализации доз, хотя ошибка оценки варьировала в ГПЗ от 37 до 72%. Метод 3 демонстрирует достаточно неплохой результат, но не учитывает профессиональной занятости, что сказывается на ошибке оценки доз, которая варьирует в диапазоне от 18 до 45%. Предлагаемый Метод 4 позволяет учесть косвенные факторы дозоформирования в полном объеме, что делает его более прогрессивным. При этом ошибка оценки лежит в интервале от 6 до 11%, что ~ 4 раза меньше по сравнению с аналогами.

Проведенный сравнительный анализ демонстрирует, что предлагаемый новый метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения полностью согласуется с рассмотренными выше методическими указаниями и инструкцией по применению (коэффициент конкордации Кендалла для 2005 и 2006 гг. $W=0,70$ и $W=0,72$ соответственно; $p < 0,001$), но, учитывая дозоформирующие факторы, позволяет отойти от консервативных подходов и средних оценочных параметров и с высокой точностью реконструировать индивидуализированные дозы внешнего облучения жителей, постоянно проживающих на

Таблица 3 — Параметры распределения реконструированных доз внешнего облучения и сравнение их с данными ИДК в группах профессиональной занятости

Параметр	Индивидуализированная доза внешнего облучения в группах профессиональной занятости, мЗв/год**																								
	ГПЗ 3				ГПЗ 4				ГПЗ 5																
	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Метод 4	ИДК	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Метод 4	ИДК	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Метод 4	ИДК	Метод 1	Метод 2	Метод 3	Метод 4	ИДК					
	2005 год																								
Медиана	0,45	0,29	0,26	0,27	0,25	0,31	0,38	0,20	0,25	0,27	0,31	0,38	0,20	0,25	0,27	0,31	0,38	0,20	0,25	0,27	0,31	0,38	0,20	0,27	0,29
Нижний квартиль	0,24	0,28	0,14	0,24	0,21	0,02	0,37	0,01	0,22	0,23	0,16	0,37	0,01	0,22	0,23	0,16	0,37	0,11	0,26	0,26	0,24	0,24	0,24	0,26	0,24
Верхний квартиль	0,45	0,29	0,26	0,27	0,26	0,45	0,39	0,29	0,31	0,30	0,38	0,39	0,29	0,31	0,30	0,38	0,39	0,23	0,30	0,30	0,31	0,31	0,30	0,30	0,31
Коэффициент корреляции Спирмена (r)*	0,57	0,50	0,61	0,78	-	0,55	0,58	0,65	0,76	-	0,34	0,35	0,41	0,77	-	0,34	0,35	0,41	0,77	-	-	-	0,77	-	-
Средняя ошибка оценки, %	79	72	18	11	-	55	44	43	10	-	43	37	39	9	-	43	37	39	9	-	-	-	9	-	-
	2006 год																								
Медиана	0,44	0,29	0,25	0,27	0,24	0,22	0,37	0,14	0,22	0,21	0,30	0,38	0,19	0,22	0,21	0,30	0,38	0,19	0,22	0,26	0,24	0,24	0,26	0,24	
Нижний квартиль	0,44	0,29	0,25	0,26	0,24	0,02	0,32	0,01	0,21	0,20	0,30	0,38	0,19	0,21	0,20	0,30	0,38	0,19	0,21	0,25	0,24	0,24	0,25	0,24	
Верхний квартиль	0,44	0,29	0,25	0,27	0,25	0,44	0,40	0,28	0,29	0,29	0,30	0,38	0,19	0,29	0,29	0,30	0,38	0,19	0,29	0,29	0,30	0,30	0,29	0,30	
Коэффициент корреляции Спирмена (r)*	0,43	0,44	0,51	0,78	-	0,46	0,52	0,66	0,78	-	0,40	0,50	0,40	0,78	-	0,40	0,50	0,40	0,78	0,85	-	-	0,85	-	-
Средняя ошибка оценки, %	79	20	18	11	-	49	59	45	9	-	33	45	33	6	-	33	45	33	6	6	-	-	6	-	-

* — при сравнении с данными ИДК; $p < 0,05$;

** — для удобства восприятия реконструированные индивидуализированные дозы внешнего облучения представлены с точностью до сотых.

радиоактивно загрязнённой территории, за каждый послеаварийный год.

Заключение

Сравнительный анализ методических подходов реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения населения, проживающего на загрязнённой радионуклидами территории, показал, что применение консервативных подходов оценки доз облучения увеличивает ошибку оценки последних. Для обеспечения адекватности оценки индивидуализированных доз внешнего облучения необходимо учитывать социальные и демографические особенности индивида. Новый метод реконструкции доз внешнего облучения, который учитывает вышеизложенные факторы, не противоречит рассмотренным выше методам, но позволяет более точно оценить индивидуализированные дозы внешнего облучения, снижая оценку ошибки ~ в 4 раза, в сравнении с рассмотренными аналогами.

Библиографический список

1. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes // Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group «Health». – Geneva: WHO Press; 2006. – 182 p.
2. Skryabin, A.M. 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.
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. Матарас, А.Н. Методический подход оценки индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на ЧАЭС / А.Н. Матарас, Л.Н. Эвентова, Ю.В. Висенберг, Н.Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – Т. 40, №2. – С. 91-96.
5. Muller, H. Ecosys-87: A Dynamic Model for Assessing Radiological Consequences of Nuclear Accidents / H. Muller, G. Prohl // Health Physics. – 1993. – Vol. 63, No 3. – P. 232-252.
6. 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.
7. Реконструкция средней (индивидуализированной) накопленной эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов Российской Федерации, подвергшихся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году : Методические указания (Дополнение 2 к МУ 2.6.1.579-96). – Москва.: Роспотребнадзор, 2005. – 11 с.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Метод реконструкции индивидуализированных накопленных доз облучения включенных 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.
12. 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.
13. Effective doses due to external irradiation from the Chernobyl accident for different population groups of Ukraine /I. Likhariov [et al.] // Health Physics. – 1996. – Vol. 70, No 1. – P. 87-98.
14. 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.
15. 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.
16. Куликович, Д.Б. Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязнен-

ных территорий по совокупности информативных фактор-признаков / Д.Б. Куликович, Н.Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т. 20, №1. – С. 123-130.

17. Куликович, Д.Б. Метод реконструкции индивидуализированных доз внешнего облучения лиц, проживающих на загрязненной радионуклидами территории вследствие аварии на ЧАЭС / Д.Б. Куликович, Н.Г. Власова, Ю.В. Висенберг, Б.К. Кузнецов // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2024. – № 1. – С. 46-57.

18. Козлова, О.А. Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной струк-

туры населения в контексте демографического старения / О.А. Козлова, О.О. Секички-Павленко // AlterEconomics. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 442-463.

19. Методика выполнения измерений индивидуальных доз с помощью термолюминесцентного дозиметрического комплекта на основе детекторов Al O, для решения задач прикладного ИДК. Методические рекомендации. – Москва.: ИБФ МЗ СССР, инв. № Б-5454, 1991. – 28 с.

20. Мастицкий, С.Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R / С.Э. Мастицкий, В.К. Шитиков. – Москва: ДМК Пресс, 2015. – 496 с.

D.B. Kulikovich

COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS FOR RECONSTRUCTION OF INDIVIDUALIZED EXTERNAL EXPOSURE DOSES TO POPULATION LIVING IN A RADIOACTIVELY CONTAMINATED TERRITORY

A comparative analysis of the applied methods for reconstructing individualized external exposure doses for population living in an area contaminated with radionuclides as a result of the Chernobyl accident showed that conservative approaches to dose reconstruction have a negative impact on the prognosis of the latter in general. The proposed new method for reconstructing individualized external exposure doses is methodologically consistent with its analogues, but at the same time it allows taking into account not only the direct dose-forming factor (contaminated density), but also indirect factors in the aggregate (occupation, gender and age), which, in turn, makes it possible to reconstruct individualized external exposure doses for each year under research with minimal error. Correlation analysis showed that there is a high correlation between the model estimates of the new method and the data of individual dosimetric control (Spearman's correlation coefficient varies from 0,77 to 0,85; $p < 0,05$), while the average dose estimation error using the new method ~ 4 times lower than that of its analogues.

Key words: *external exposure dose, individual dosimetric control, individualized dose, reconstruction, occupational group*

Поступила 24.06.2024

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА РЕСПОНДЕНТОВ ГОМЕЛЬСКОЙ И ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТЕЙ ОТНОСИТЕЛЬНО НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ УСТРОЙСТВ (ВИДОВ СВЯЗИ)

¹ГНУ «Институт социологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь;

²ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь

Исследования показывают, что нынешний уровень знаний и осведомленности о природе радиочастотных электромагнитных полей и их воздействии на окружающую среду и здоровье человека невысок, в связи с чем возникает критическая и неотложная необходимость просвещения общественности по этому вопросу.

С целью последующей разработки методического обеспечения по социально-психологической реабилитации и адаптации населения к условиям действия ионизирующего и неионизирующего излучений проведено социологическое исследование в Гомельской (загрязненная радионуклидами территория) и Витебской (условно чистая территория) областях, в ходе которого изучено мнение жителей относительно того, какие устройства (виды связи) они и члены их семей используют в повседневной жизни, а также выявлены самооценки населения своих знаний в вопросах безопасного использования различных технических устройств и видов связи.

Социологический опрос проведен в феврале — марте 2022 года среди различных групп населения Гомельской и Витебской областей (N=1180, $\Delta=\pm 4,0\%$ при доверительной вероятности 95,0%), выделенных по типу населенного пункта (город/село), полу (мужской/женский), возрасту (16–29 лет; 30–49 лет; 50 лет и старше), уровню образования (базовое, общее среднее; ПТО, ССО; высшее) и виду занятости (учащийся, студент; работающий; пенсионер неработающий; пенсионер работающий; веду домашнее хозяйство; предприниматель, фермер, самозанятый; безработный). Методика исследования — систематизация и обобщение полученных в ходе социологического опроса данных.

Выявлено, что подавляющее большинство респондентов, независимо от пола, возраста, уровня образования и места жительства (город/село) пользуется достаточно обширным перечнем устройств (видов связи). При общих схожих тенденциях использования различных устройств (видов связи) респондентами Витебской области гораздо чаще, чем Гомельской используются приборы дистанционного контроля, наблюдения, управления, а в Гомельской области — чаще используются мобильный телефон без доступа к интернету, а также мобильная связь стандарта 4G.

При этом значительная часть респондентов исследуемых регионов не в полной мере осведомлена о том, что при неправильном использовании (расстояние от человека при эксплуатации, время эксплуатации и т.п.) различные устройства (виды связи) могут оказывать негативное влияние на здоровье человека.

Ключевые слова: электромагнитное поле, источники электромагнитного излучения, мобильная связь стандартов GSM, 3G, LTE, 5G, социологический опрос, оценки и мнения населения

Введение

За последнее столетие окружающая среда человека претерпела существенные изменения. Интенсивное развитие электротехники, радио, телевидения, средств свя-

зи, электротранспорта и т.д. привело к глобальному электромагнитному (ЭМ) загрязнению. Даже в домашних условиях, в быту за относительно небольшой период времени к существующим ЭМ источникам (элек-

тропроводка, холодильники, радиопередающие устройства, телевизоры, пылесосы, стиральные машины) добавилось немало новых широко распространенных искусственных источников ЭМ излучения, при работе которых возникают электромагнитные поля (ЭМП) различной интенсивности. Достаточно назвать такие излучающие приборы и системы, как компьютеры и их мониторы, СВЧ-печи, мобильные телефоны и смартфоны. Значительный вклад в ЭМ загрязнения вносит мобильная (сотовая) связь, а также высокоскоростной интернет, которые приобрели всеобщий характер. Считается, что за последние 10–15 лет уровень ЭМП в наших квартирах увеличился в 5–6 раз. Фактически человек постоянно находится в условиях действия нового фактора окружающей среды — антропогенного ЭМ загрязнения. ЭМП окружают нас всюду, но мы этого излучения не видим и не чувствуем, так как оно не обнаруживается органами чувств человека, чем усугубляется опасность его воздействия [1].

Owolabi J. и его коллеги в 2021 году опубликовали результаты проведенного ими исследования, отметив, что нынешний уровень знаний и осведомленности о природе радиочастотных ЭМП и их воздействии на окружающую среду и здоровье человека невысок, в связи с чем возникает критическая и неотложная необходимость просвещения общественности по этому вопросу [2].

С целью последующей разработки методического обеспечения по социально-психологической реабилитации и адаптации населения к условиям действия ионизирующего и неионизирующего излучений проведено социологическое исследование в Гомельской (загрязненная радионуклидами территория) и Витебской (условно чистая территория) областях, в ходе которого изучено мнение жителей относительно того, какие устройства (виды связи) они и члены их семей используют в повседневной жизни, а также выявлены самооценки населения своих знаний в вопросах безопасного использования различных технических устройств и видов связи.

Материал и методы исследования

Социологический опрос был проведен в феврале — марте 2022 года среди различных групп населения Гомельской и Витебской областей (N=1180, $\Delta=\pm 4,0\%$ при доверительной вероятности 95,0%), выделенных по типу населенного пункта (город/село), полу (мужской/женский), возрасту (16–29 лет, 30–49 лет, 50 лет и старше), уровню образования (базовое, общее среднее; ПТО, ССО; высшее) и виду занятости (учащийся, студент, работающий, пенсионер неработающий, пенсионер работающий, веду домашнее хозяйство, предприниматель, фермер, самозанятый, безработный). Методика исследования — систематизация и обобщение полученных в ходе социологического опроса данных.

Результаты исследования

В ходе проведения социологического опроса жителей Гомельской (загрязненная радионуклидами территория) и Витебской (условно чистая территория) областей респондентам задавался вопрос о том, какие устройства (виды связи) они и члены их семей используют в повседневной жизни. Для выбора было предложено 16 вариантов ответа:

1. спутниковая антенна;
2. радиоприемник;
3. радиотелефон;
4. приборы дистанционного контроля, наблюдения и управления (видеокамеры, пульта и т.п.);
5. радио-няня, детские товары с пультом управления;
6. беспроводной доступ к интернету (Wi-Fi и др.);
7. мобильный телефон без доступа к интернету;
8. мобильный телефон с постоянным доступом к интернету;
9. умные часы-браслеты с интернет-связью, с GPS;
10. беспроводные наушники, микрофоны и иная гарнитура;
11. мобильная связь стандарта GPS;
12. мобильная связь стандарта 3G;

13. мобильная связь стандарта 4G;
14. мобильная связь стандарта 5G;
15. другие;
16. не использую ничего из перечисленного.

Результаты исследования показали, что подавляющее большинство респондентов, независимо от пола, возраста, уровня образования и места жительства (город/село) пользуется достаточно обширным перечнем устройств (видов связи). Особенно это касается мобильных телефонов с постоянным доступом к интернету (рисунок 1).

Данные, представленные на рисунке 1, демонстрируют, что в уровне использования населением определенных устройств и видов связи наблюдаются некоторые региональные различия. Так, респонденты Гомельской области гораздо чаще, чем Витебской отмечали использование в повседневной жизни беспроводного доступа к интернету (Wi-Fi и др.), мобильного телефона без доступа к интернету и радиотелефона, а в Витебской жители чаще, чем в Гомельской используют приборы дистанционного контроля, наблюдения и управления (видеокамеры, пульта и т.п.) и мобильный телефон с постоянным доступом к интернету. По остальным позициям различия находятся в диапазоне ошибки выборки и статистически не значимы.

Отметим также, что наблюдаются региональные различия в распределении ответов респондентов в зависимости от типа населенного пункта их проживания (город/село). В Гомельской области горожане чаще сельчан (различия превышают значение ошибки выборки) используют мобильную связь стандарта 4G, беспроводные наушники, микрофоны и иную гарнитуру, мобильный телефон без доступа к интернету, умные часы-браслеты с интернет-связью, с GPS, а также радиотелефон. В Витебской области городские жители чаще сельских используют более широкий перечень устройств и видов связи — мобильный телефон с постоянным доступом к интернету, беспроводной доступ к интернету (Wi-Fi и др.), мобильную связь стандарта 4G, мобильную связь стандарта 3G, беспроводные наушники,



Рисунок 1 — Уровень использования различных устройств (видов связи) респондентами Гомельской и Витебской областей, в %

микрофоны и иную гарнитуру, радио-няню, детские товары с пультом управления и радиотелефон (рисунок 2).

Относительно уровня использования различных устройств и видов связи в определенных возрастных категориях можем отметить следующее: для обоих исследуемых регионов характерна закономерность — чем моложе респонденты, тем чаще они используют мобильную связь с постоянным доступом к интернету, беспроводной доступ к ин-

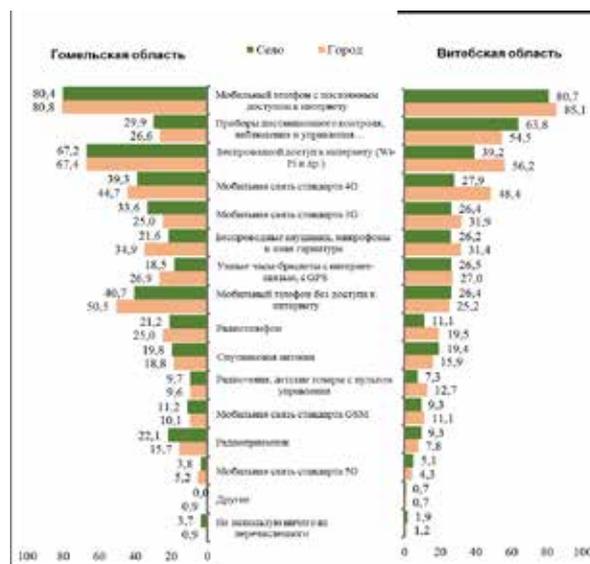


Рисунок 2 — Уровень использования различных устройств (видов связи) респондентами Гомельской и Витебской областей, распределение по типу населенного пункта проживания, в %

тернету (Wi-Fi), а также такие современные аксессуары, как радио-няня, детские товары с пультом управления, умные часы-браслеты с интернет-связью и GPS, беспроводные наушники, микрофоны и иную гарнитуру. В свою очередь среди старшего поколения немного чаще встречаются те, кто пользуется радиоприемниками и мобильными телефонами без доступа к интернету.

В контексте проведенного исследования особого внимания заслуживают данные об уровне осведомленности опрошенных по вопросам безопасного для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в повседневной жизни. Анализ полученных в ходе исследования данных позволяет констатировать, что значительная часть населения исследуемых регионов не владеет информацией об установленных нормах и рекомендуемых правилах безопасного для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в быту. В наибольшей степени это зафиксировано среди жителей Гомельской области, которая относится к категории загрязненных техногенными радионуклидами регионов Беларуси. В сравнении с «условно чистой» Витебской областью соотношение

уровня неосведомленности составляет практически 2:1 (таблица 1).

Различия в уровне неосведомленности респондентов в зависимости от типа населенного пункта проживания (город/село) и пола по большинству перечисленных устройств незначительны и находятся в диапазоне ошибки выборки ($\pm 4,0\%$).

В разрезе возрастных групп наиболее неосведомленными в данных вопросах являются лица 50 лет и старше: количество респондентов, затруднившихся с оценкой безопасности предложенных видов технических устройств и видов связи здесь на 5–15% больше, чем в других возрастных группах.

Анализ данных в разрезе групп населения, выделенных по образованию, показал, что прослеживается достаточно логичная тенденция — чем ниже уровень образования в группе, тем больше в ней неосведомленных респондентов.

Достаточно велики различия и в зависимости от типа занятости: количество неосведомленных по данным вопросам респондентов на 10–20% больше среди неработающих опрошенных, чем среди работающих.

Еще один момент, который по-нашему мнению заслуживает внимания в контексте

Таблица 1 — Численность респондентов, затруднившихся с оценкой безопасности для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в повседневной жизни, распределение по типу населенного пункта проживания, в %

Перечень устройств и видов связи	Витебская область			Гомельская область		
	всего	город	село	всего	город	село
Спутниковая антенна	12,1	10,4	16,7	43,5	46,1	35,8
Радиоприемник	11,8	11,8	11,9	18,2	19,2	15,4
Радиотелефон	13,2	13,8	11,4	17,5	17,9	16,2
Приборы дистанционного контроля, наблюдения и управления (видеокамеры, пульта и т.п.)	11,5	10,8	13,3	35,1	36,5	31,1
Радио-няня, детские товары с пультом управления	15,5	14,5	18,2	38,7	40,1	34,5
Беспроводной доступ к интернету (Wi-Fi и др.)	11,3	9,1	16,9	21,9	21,3	23,7
Мобильный телефон без доступа к интернету	7,1	6,2	9,8	10,3	10,9	8,4
Мобильный телефон с постоянным доступом к интернету	6,6	5,8	8,6	12,0	13,0	9,4
Умные часы-браслеты с интернет-связью, с GPS	13,4	11,7	18,0	34,0	34,0	33,7
Беспроводные наушники, микрофоны и иная гарнитура	12,0	10,6	15,7	36,3	34,7	40,9
Мобильная связь стандарта GSM	20,8	21,7	18,6	37,0	36,3	39,0
Мобильная связь стандарта 3G	18,9	19,7	16,9	36,4	36,6	35,9
Мобильная связь стандарта 4G	17,9	18,3	16,9	34,9	34,9	34,9
Мобильная связь стандарта 5G	21,0	22,2	18,1	39,0	39,0	39,1

данной статьи, — уровень осведомленности населения о новых технологиях сотовых связей. В ходе опроса респондентам было предложено высказать свое отношение к данным технологиям. Результаты исследования показали, что более 1/3 опрошенных в обоих регионах вообще не знакомы с информацией по данной теме (таблицы 2, 3).

По данным таблицы 2 можно судить о том, что 45,3% респондентов Витебской области в целом совершенно не знакомы с новыми технологиями сотовых связей GSM, 3G, LTE и 5G. Однако, если рассматривать распределение ответов на вопрос в разрезе социально-демографических категорий, то можно отметить следующее:

- на уровень осведомленности респондента по вопросу данных технологий влияет его место жительства — среди горожан существенно меньше неосведомленных, чем среди сельчан;
- различия в оценках своей осведомленности у женщин и мужчин укладываются в диапазон ошибки выборки и не являются статистически значимыми;
- в возрастных группах выделяются респонденты старше 50 лет, среди которых наибольшее количество (57,5%) тех, кто

ничего не знает по данной теме. Различия показателей в старшей возрастной группе от показателей в младшей (16–29 лет) и средней (30–49 лет) составляют около 20%;

- по уровню полученного образования также наблюдаются существенные различия. В числе тех, кто имеет только общее (либо базовое) среднее образование более половины (53,9%) не знакомы с новыми технологиями, а в группах с более высоким уровнем образования таких респондентов около 40%.

В Гомельской области ситуация несколько иная (таблица 3):

- в целом по области неосведомленных по рассматриваемому вопросу 34,9%;
- различия в уровне осведомленности между горожанами и сельчанами не существенны (в диапазоне ошибки выборки);
- среди женщин данного региона гораздо больше, чем среди мужчин неосведомленных по вопросу сотовой связи форматов GSM, 3G, LTE и 5G;
- как и в Витебской области выделяются респонденты старше 50 лет, среди которых наибольшее количество (53,1%) тех, кто ничего не знает по данной теме. Но на Гомельщине наблюдаются существенно большие

Таблица 2 — Уровень осведомленности респондентов Витебской области о новых технологиях сотовых связей GSM, 3G, LTE и 5G, в %

	Ничего не знаю по данной теме	Знаю о данных технологиях, но мнение свое еще не составил(а)	Знаю о данных технологиях, и меня беспокоит их возможное негативное влияние на здоровье людей	Знаю о данных технологиях, но считаю, что беспокойство об их возможном негативном влиянии на здоровье людей совершенно необоснованно
Всего по области	45,3	34,0	8,3	12,4
По типу населенного пункта:				
Город	41,9	35,9	9,2	13,0
Село	54,5	28,8	6,1	10,6
По полу:				
Мужчины	42,9	33,6	8,9	14,6
Женщины	47,3	34,3	7,9	10,6
По возрасту:				
16–29 лет	37,1	38,6	6,7	17,6
30–49 лет	36,2	41,5	8,6	13,7
50 лет и старше	57,5	25,2	9,1	8,3
По уровню образования:				
Базовое/среднее общее	53,9	28,8	8,3	9,0
ПТО/ССО	40,1	37,0	7,1	15,7
Высшее	41,3	36,6	10,8	11,4

Таблица 3 — Уровень осведомленности респондентов Гомельской области о новых технологиях сотовых связей GSM, 3G, LTE и 5G, в %

	Ничего не знаю по данной теме	Знаю о данных технологиях, но мнение свое еще не составил(а)	Знаю о данных технологиях, и меня беспокоит их возможное негативное влияние на здоровье людей	Знаю о данных технологиях, но считаю, что беспокойство об их возможном негативном влиянии на здоровье людей совершенно необоснованно
Всего по области	34,9	42,2	7,9	15,1
По типу населенного пункта:				
Город	34,9	43,1	6,7	15,2
Село	34,7	39,5	11,1	14,6
По полу:				
Мужчины	29,4	45,1	7,9	17,7
Женщины	39,4	39,7	7,9	12,9
По возрасту:				
16–29 лет	15,6	58,3	5,7	20,5
30–49 лет	28,1	47,4	7,5	17,0
50 лет и старше	53,1	27,3	9,7	10,0
По уровню образования:				
Базовое / среднее общее	43,1	37,2	5,1	14,6
ПТО/ССО	32,0	45,3	8,7	14,0
Высшее	26,7	44,6	11,0	17,8

различия в количестве неосведомленных в иных возрастных группах. В частности, разница между младшей возрастной группой (16–29 лет) и средней (30–49 лет) составляет 12,5%, а отрыв от старшей и вовсе 37,5%;

- по уровню полученного образования также наблюдаются существенные различия. В категории тех, кто имеет только общее (либо базовое) среднее образование незнакомых с новыми технологиями 43,1%, в группе со средним специальным или профессионально-техническим образованием — уже 32,0%, а с высшим — 26,7%.

Заключение

Анализ данных, полученных в ходе проведения социологического опроса, позволяет констатировать наличие некоторых закономерностей:

- респонденты в Гомельской области гораздо ниже, чем в Витебской оценивают свою осведомленность по вопросам безопасности для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в повседневной жизни. На наш взгляд, подобную ситуацию можно объяснить перенасыщенностью информа-

ционного поля региона информацией о различных видах излучений и их влиянии на окружающую среду и здоровье человека, что приводит к ситуации, когда респонденты уже не могут определить, обладают ли они самыми необходимыми знаниями;

- чем выше уровень образования респондента, тем выше его самооценка осведомленности по вопросам безопасности для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в повседневной жизни. Причем данная закономерность наблюдается как в загрязненных районах, так и в «условно чистых»;

- чем моложе респондент, тем больше он осведомлен в вопросах безопасности для здоровья человека использования различных технических устройств и видов связи в повседневной жизни;

- восприятие и понимание сути понятий из рассматриваемой области гораздо выше у респондентов, отличающихся широким кругом общения (работающие в больших коллективах, учащиеся и студенты) и обладающих большими возможностями в получении информации по данной тематике.

Таким образом, можно констатировать о необходимости проведения дифференцированной информационно-просветительской и другой профилактической работы с населением по вопросам безопасного использования различных технических устройств и видов связи с учетом региона проживания граждан (проживающие на «условно чистых» и загрязненных радионуклидами территориях), а также с учетом социально-демографических (пол, возраст, образование) и территориальных (регион

и тип населенного пункта) характеристик представителей целевой аудитории.

Библиографический список

1. Верещако, Г.Г. Влияние электромагнитного излучения мобильных телефонов на состояние мужской репродуктивной системы и потомства / Г.Г. Верещако. – Минск: Беларуская наука, 2015. – 190 с.
2. Owolabi, J. Perceptions and experiences about device-emitted radiofrequency radiation and its effects on selected brain health parameters in Southwest Nigeria / J. Owolabi, O.S. Ilesanmi, A. Luximon-Ramma // Cureus. – 2021. – Vol. 13, № 9. – P. e18211. <https://doi.org/10.7759/cureus.18211>.

E.V. Martischenkova, N.D. Puzan, G.Z. Gutseva, I.A. Cheshik

THE RESULTS OF THE SURVEY OF RESPONDENTS OF THE GOMEL AND VITEBSK REGIONS REGARDING THE MOST COMMONLY USED DEVICES (TYPES OF COMMUNICATION) IN EVERYDAY LIFE

Research shows that the current level of knowledge and awareness about the nature of radio frequency electromagnetic fields and their impact on the environment and human health is low, and therefore there is a critical and urgent need to educate the public on this issue.

In order to further develop methodological support for socio-psychological rehabilitation and adaptation of the population to the conditions of ionizing and non-ionizing radiation, a sociological study was conducted in the Gomel (radionuclide-contaminated territory) and Vitebsk (conditionally clean territory) regions, during which the opinion of residents was studied as to which devices (types of communication) they and their family members use in everyday life, and also revealed self-assessments of the population of their knowledge in the safe use of various technical devices and types of communication.

The sociological survey was conducted in February-March 2022 among various population groups of the Gomel and Vitebsk regions (N=1180, $\Delta=\pm 4,0\%$ with a confidence probability of 95,0%), identified by type of settlement (city/village), gender (male/female), age (16-29 years, 30-49 years, 50 years and older), the level of education (basic/general secondary; vocational-technical/secondary-specialized; higher) and the type of employment (student, student; working; non-working pensioner; working pensioner; running a household; entrepreneur, farmer, self-employed; unemployed). The research methodology is the systematization and generalization of the data obtained during the sociological survey.

It was revealed that the vast majority of respondents, regardless of gender, age, level of education and place of residence (city / village), use a fairly extensive list of devices (types of communication). With general similar trends in the use of various devices (types of communication), respondents in the Vitebsk region more often than in the Gomel region use remote monitoring, surveillance, and control devices, but in the Gomel region – more often use mobile phone without Internet access, as well as mobile communication of standard 4G.

At the same time, a significant part of the respondents of the studied regions are not fully aware that with improper use (distance from a person during operation, operating time, etc.), various devices (types of communication) can have a negative impact on human health.

Key words: *electromagnetic field, sources of electromagnetic radiation, mobile communication of GSM, 3G, LTE, 5G standards, sociological survey, assessments and opinions of the population*

Поступила 11.09.2024

МЕТОДОЛОГИЯ ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКИ РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОБИЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ

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

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

Разработана новая методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории, отличающаяся набором новых методов оценки основных параметров радиационной обстановки, объединенных общей целью, новыми едиными подходом и принципами. Цель ее разработки — обеспечить оценку *in situ* плотности загрязнения территории, объемной активности приземного слоя атмосферы, активности источников γ -излучения и вклада различных радионуклидов в AMBIENTНЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ мощности дозы в условиях радиологической аварии. Методология направлена на извлечение максимума информации об уровнях загрязнения указанных объектов из аппаратурной линии γ -спектра. И основана на новых принципах: получение всей необходимой исходной информации и результатов оценки *in situ*, оперативно и без выхода персонала на загрязненную территорию из защищенного салона транспортного средства. Разработаны и внедрены методические рекомендации для выполнения независимой экспресс-оценки радиационной обстановки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения с применением мобильной лаборатории радиационного контроля.

Ключевые слова: методология, активность, источник, γ -спектрометр, *in-situ*

Введение

Методология независимой экспресс-оценки радиационной обстановки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения с применением мобильной лаборатории радиационного контроля (далее — МЛРК) разработана в рамках подпрограммы «Научное обеспечение эффективной и безопасной работы Белорусской атомной электростанции и перспективных направлений развития атомной энергетики» Государственной программы «Наукоемкие технологии и техника» на 2021–2025 годы (Мероприятие 13 «Выполнение работ по оказанию научно-технической поддержки Министерству по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности») и представлена в методических рекомендациях для выполнения независимой экспресс-оценки радиационной обстанов-

ки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения (далее — Методические рекомендации).

В комплекте с мобильными лабораториями для проведения радиационного контроля обычно поставляется эксплуатационная документация, включающая порядок проведения оценки радиационной обстановки и анализа полученных данных [1]. В документах, как правило, подробно изложены организационные аспекты использования и обслуживания мобильных лабораторий, приводятся рекомендуемая организационная структура эксплуатирующего подразделения, функциональные обязанности персонала, список терминов и определений, формы для регистрации результатов проведенных измерений и контроля качества оборудования, программного обеспечения. Приведенные подходы и методы выполнения измерений соответ-

ствуют рекомендациям Международного агентства по атомной энергии (далее — МАГАТЭ) [2] и учтены авторами [3, 4]. Указанные «традиционные» методы выполнения измерений были апробированы и проанализированы. В результате выявлен ряд существенных недостатков.

Цель исследования — разработать новую методологию проведения независимой экспресс-оценки радиационной обстановки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения с применением МЛРК.

Материал и методы исследования

Объектами исследования являлись γ -спектры и результаты γ -спектрометрических измерений активности эталонных источников с различной геометрией. Методы исследования — γ -спектрометрический и математическое моделирование.

МЛРК представляет собой программно-аппаратный комплекс спектрометрического оборудования, размещенный на базе автомобиля. В исследованиях использовалась мобильная лаборатория, укомплектованная двумя боковыми сцинтилляционными NaI(Tl) спектрометрами с размерами кристалла 7,62×7,62 см и одним передним LaBr₃(Ce) спектрометром с размером кристалла 2,54×2,54 см, помещенными в свинцовые коллиматоры толщиной 5 см, а также переносным γ -спектрометром высокого разрешения с полупроводниковым детектором.

Результаты исследования

В результате проведенных исследований предложен подход, позволяющий исключить недостатки традиционных методов и получить количественные характеристики основных радиационных параметров *in-situ* с приемлемой неопределенностью. Подход апробирован 36 лет назад для измерения параметра, наиболее важного для построения долгосрочных прогнозов радиационной обстановки, — плотности загрязнения территории [5, 6]. Соответствующая методика картирования и измерения

плотности загрязнения γ -излучающими радионуклидами в полевых условиях без отбора образцов грунта одобрена Межведомственной Комиссией по дозиметрическим измерениям при АН СССР (заседание № 40, 16 мая 1989 года, Институт атомной энергии имени Курчатова, г. Москва).

Указанный подход развит при разработке новой методологии *in-situ* измерений без отбора проб для оценки основных параметров радиационной обстановки — плотности загрязнения территории (Бк·м⁻²), активности источников γ -излучения (Бк), объемной активности приземного слоя атмосферы (Бк·м⁻³) и вклада различных радионуклидов в AMBIENTНЫЙ эквивалент мощности дозы (мкЗв·ч⁻¹) с применением мобильной лаборатории. Методические рекомендации, содержащие описываемую методологию, разработаны в соответствии с базовыми принципами и подходами, приведенными в рекомендациях МАГАТЭ [2, 7-9].

Установлено, что основными недостатками методов измерений, рекомендуемых для использования при оценке параметров радиационной обстановки, в том числе с использованием мобильных лабораторий [1, 2], являются:

- автоматически не учитывается распределение радионуклидов по профилю почвы при оценке плотности загрязнения территории (Бк·м⁻²) *in-situ*. Соответственно, при движении мобильной лаборатории средняя плотность загрязнения не определяется. Предполагается, что радионуклиды по профилю почвы могут быть распределены либо экспоненциально, либо равномерно. Масштабные работы по картированию территории, загрязненной в результате аварии на Чернобыльской АЭС, показали [5], что оператор не может знать, как на данном участке территории радионуклиды распределены по профилю почвы. Даже во время выпадений на указанной территории проводились

- агротехнические и строительные операции. В дальнейшем — защитные мероприятия и другие события, нарушающие верхний пахотный горизонт почвы. Этот факт всячески затушевывается, несмотря на то, что может приводить к ошибкам измерения на порядок величины;
- объемная активность воздуха определяется путем отбора проб аэрозолей воздуха с последующей спектрометрией фильтров. В полевых условиях γ -спектрометрическим методом установить активность, осажденную на фильтре, возможно только в узком диапазоне уровней загрязнения приземного слоя атмосферы: при низких и высоких уровнях загрязнения воздуха соотношение полезного сигнала к фону, соответственно — от природных источников и окружающей атмосферы, не позволяет получить результат с приемлемой неопределенностью. Установить надежную свинцовую защиту для блока детектирования в автомобиль проблематично. Кроме того, при нахождении МЛРК в радиоактивном облаке не представляется возможным обеспечить достаточную герметичность отсека, в котором установлен детектор. Поэтому фильтры с отобранными пробами аэрозолей обычно необходимо доставлять в лабораторию, где и проводятся измерения;
 - *in situ* устанавливается только изотопный состав источников γ -излучения, количественно их активности в полевых условиях не определяются. Предназначенное для таких расчетов программное обеспечение поставляется с γ -спектрометрическими комплексами опционально и в условиях внешнего санкционного давления на Беларусь недоступно. Кроме того, область его применения ограничена;
 - не предусмотрена оценка *in situ* парциального вклада различных радионуклидов в мощность дозы внешнего облучения, что не позволяет оперативно прогнозировать ее динамику в аварийных условиях. Кроме того, в острый период аварии исключительно важно располагать информацией о вкладах, например, ^{131}I и ^{137}Cs , чтобы оценить долю короткоживущих радионуклидов, в основном инертных радиоактивных газов;
 - зонирование *in situ*, т.е. картирование территории по уровням радиоактивного загрязнения в целях принятия решений о защитных мерах и построения долгосрочных прогнозов радиационной обстановки, должно проводиться по плотности загрязнения территории, однако в силу перечисленных выше причин проводится только по показаниям дозиметра.
- Таким образом, в подавляющем большинстве возможных чрезвычайных ситуаций с ионизирующим излучением не исключается процедура отбора проб, а значит — выхода персонала из автомобиля в условиях радиационной аварии с разгерметизацией защищенного салона с очищенным воздухом. Результаты лабораторных испытаний отобранных проб доступны спустя нескольких часов или суток после доставки проб в аккредитованную лабораторию, подготовки проб к анализу и выполнения измерений, зачастую весьма затратных. Кроме того, исключается возможность оперативно перепроверить результаты измерений, более детально изучить участок территории, на которой выявлен высокий градиент значений параметров радиационной обстановки.
- Предлагаемая ниже методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории радиационного контроля, в том числе в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения, включает набор методов оцен-

ки основных параметров радиационной обстановки, объединенных общей целью, едиными подходом и принципами.

Целью является количественная оценка и оперативный прогноз радиационной безопасности исследуемой территории в условиях радиологической аварии. Общим подходом является извлечение максимума информации об уровнях загрязнения окружающей среды из аппаратурной линии спектра, общими принципами — получение исходной информации и результатов оценки *in situ*, т.е. в полевых условиях на месте проведения набора спектра, оперативно (в течение нескольких минут) и, при возможности, под защитой бортовых систем жизнеобеспечения.

Набор компьютерно-ориентированных методов экспресс-оценки включает расчет по аппаратурной линии бортовых блоков детектирования γ -излучения плотности загрязнения территории ($\text{Бк}\cdot\text{м}^{-2}$), активности источников γ -излучения (Бк), объемной активности приземного слоя атмосферы ($\text{Бк}\cdot\text{м}^{-3}$) и вклада различных радионуклидов в AMBIENTНЫЙ эквивалент мощности дозы ($\text{мкЗв}\cdot\text{ч}^{-1}$). Для обеспечения оперативности получения результатов все расчеты автоматизированы путем разработки специального программного обеспечения. Необходимость отбора проб в условиях радиологической аварии устранена. При этом возможности бортового измерительного оборудования должны использоваться максимально.

Для удовлетворения перечисленных требований к измерениям активности источников с различной геометрией, значения соответствующих калибровочных факторов, или при известных эффективностях регистрации, геометрических факторов, должны быть предварительно определены. Это возможно, так как любой загрязненный радионуклидами объект можно представить в виде точечных источников, в общем случае неравномерно распределенных по его объему. При измерениях *in situ* и энергиях γ -квантов более 40 кэВ всегда имеется возможность расположить кристалл блока детектирования таким образом относительно источников, чтобы поле

γ -излучения внутри кристалла можно было считать равномерным.

Флюенс фотонов будет пропорционален числу частиц, приходящих от источника через элементарную (единичную) площадку, центр которой находится в объеме кристалла блока детектирования. При этом площадка должна быть расположена перпендикулярно к регистрируемым фотонам. Если элементарная площадка имеет форму диска, то его окружность при различных ориентациях диска опишет элементарную полусферу. Распространение излучения от одного точечного источника можно описать с помощью расстояния до источника r и телесного угла $d\Omega$ в направлении его расположения (единичного вектора) Ω (рисунок 1).

Если проинтегрировать дифференциальное энергетическое и угловое распределение флюенса фотонов $F(r, E, \vartheta, \varphi)$ с энергией в интервале $E \div E+dE$, пересекающих перпендикулярно расположенную элементарную площадку, по объему загрязненного радионуклидами объекта, то получим энергетическое распределение флюенса частиц.

Например, если проинтегрировать $F(r, E, \vartheta, \varphi)$ по полупространству, то получим энергетическое распределение флюенса частиц от приземного слоя атмосферы, окружающего мобильную лабораторию радиационного контроля или переносной блок детектирования:

$$F(E) = \iiint_{000}^{\infty\pi\pi} F(r, E, \vartheta, \varphi) dr d\vartheta d\varphi, \quad (1)$$

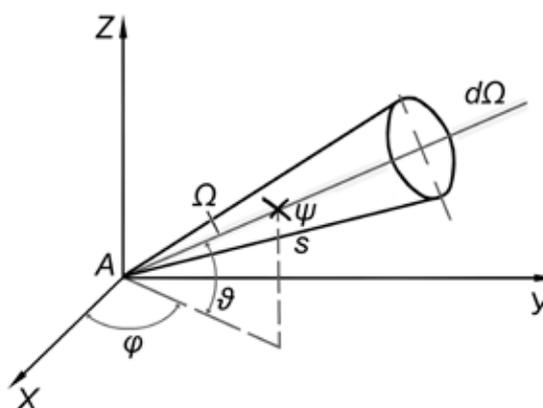


Рисунок 1 — Поле излучения от точечного источника

В заданном поглощающем изотропном полупространстве дифференциальное распределение $F(r, E, \vartheta, \varphi)$ не зависит от углов и обратно пропорционально квадрату расстояния до источника:

$$F(r, E, \vartheta, \varphi) = \frac{\eta_e \cdot A_v}{r^2} \cdot T \cdot e^{-\mu_a(E) \cdot r}, \quad (2)$$

где: A_v — объемная активность радионуклида, Бк·м⁻³;

η_e — квантовый выход при рассматриваемой энергии;

T — продолжительность экспозиции, с;

$\mu_a(E)$ — линейный коэффициент ослабления в воздухе, м⁻¹.

Если проинтегрировать выражение (1), учитывая (2), то получим энергетическое распределение флюенса нерассеянных γ -квантов от воздуха приземного слоя атмосферы, загрязненного радионуклидами:

$$F(E) = \iiint_{0 \ 0 \ 0}^{\infty \ \pi \ \pi} \left\{ \frac{\eta_e \cdot A_v}{r^2} \cdot T \cdot e^{-\mu_a(E) \cdot r} \right\} \cdot dr d\vartheta d\varphi = 2\pi \cdot \frac{\eta_e \cdot A_v}{\mu_a} \cdot T, \quad (3)$$

Из выражения (3) следует, что объемная активность равна

$$A_v = \frac{\mu_a \cdot F(E)}{2\pi \cdot \eta_e \cdot T}, \quad (4)$$

В энергетическом диапазоне от 40 до 3000 кэВ распределение флюенса как рассеянных, так и нерассеянных γ -квантов, мож-

но увидеть в виде аппаратной линии спектра на экране γ -спектрометра. Известные искажения в форму кривой флюенса вносятся лишь разрешением и эффективностью регистрации неидеального блока детектирования (рисунок 2). В γ -спектрометрии известно, что флюенс $F(E)$ пропорционален интегралу по аппаратной линии спектра в области энергий $(E-dE, E+dE)$, где величина $dE(E)$ определяется разрешением блока детектирования при энергии E .

На аппаратной линии спектра (рисунок 2) видны фотопики полного поглощения фотонов, расположенные на постаменте, сформированном частицами, рассеянными по пути следования к детектору и в самом детекторе.

Интерес в данном случае представляет только «чистая» площадь фотопика, т.е. интеграл за вычетом площади под пиком, так как она пропорциональна флюенсу нерассеянных γ -квантов и объему детектора:

$$F(E) = \frac{N_{i,0}}{\varepsilon_i(E) \cdot V}, \quad (5)$$

где: $N_{i,0}$ — «чистая» площадь фотопика полного поглощения i -го радионуклида в спектре (здесь и далее под «чистой» площадью фотопика полного поглощения подразумевается значение интеграла в границах фотопика из которого вычтено зна-

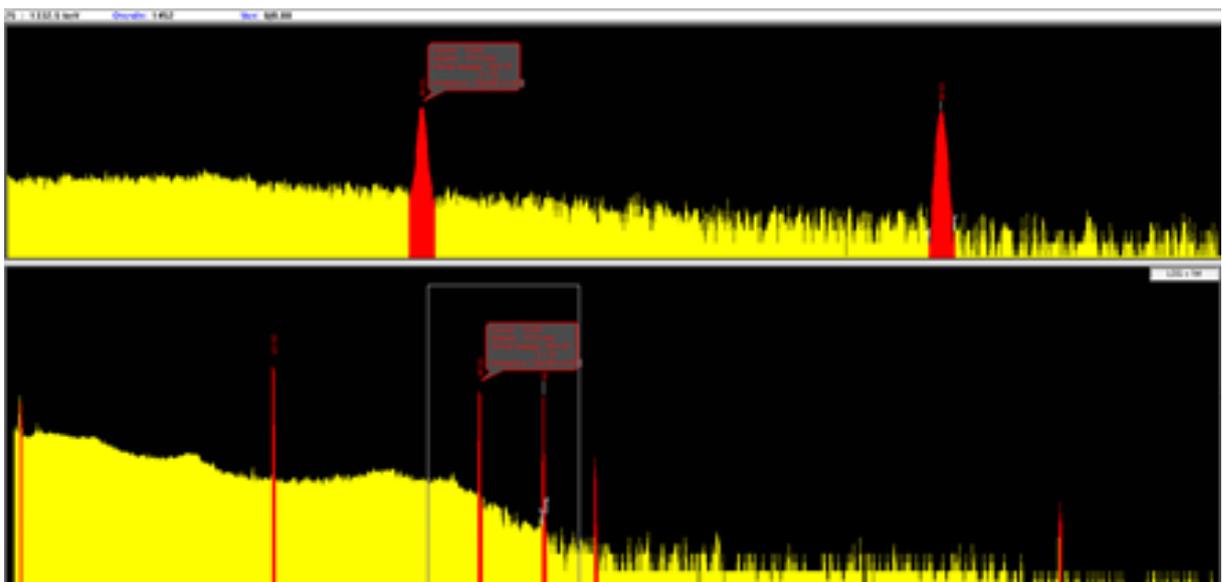


Рисунок 2 — Аппаратурная линия γ -спектра полупроводникового блока детектирования от точечных источников ^{137}Cs и ^{60}Co , природных радионуклидов

чение «постамент»), т.е. площади «трапеции», над которой расположен фотопик);

$\varepsilon_i(E)$ — эффективность регистрации материала кристалла блока детектирования, м³;

V — объем кристалла блока детектирования, м³.

Подставляя выражение (5) в (4), получим расчетную формулу для оценки объемной активности воздуха приземного слоя атмосферы:

$$A_v = \frac{\mu_a \cdot N_{i,0}}{2\pi \cdot \eta_e \cdot \varepsilon_i(E) \cdot V \cdot T}, \quad (6)$$

Методы измерений плотности загрязнения территории и активности источников приведены в [10] и [11] соответственно. В γ -спектрометрии при расчёте активности источника, в том числе объемной активности и плотности поверхностного загрязнения, принято использовать калибровочный фактор (коэффициент):

$$A_i = c_i \cdot \frac{(N_{i,0} - N_{i,p})}{T}, \quad (7)$$

где: A_i — загрязнение объекта i -ым радионуклидом, Бк, Бк·м⁻³ или Бк·м⁻²;

c_i — калибровочный фактор соответствующей размерности;

$N_{i,p}$ — площадь фотопика в отсутствии исследуемого источника (фон);

T — «живое» (за вычетом времени на обработку сигналов) время набора спектра, с.

При *in-situ* измерениях уровней загрязнения радионуклидами приземного слоя атмосферы и территории, а также определения активности обнаруженных источников ионизирующего излучения, значение $N_{i,p}$ в выражении (7) всегда равно нулю. Доаварийный уровень загрязнения объектов указанным радионуклидом априори неизвестен и при расчётах считается ничтожно малым.

Сравнивая выражение (6), полученное теоретически, с выражением (7), принятым в практике γ -спектрометрии, можно заключить, что в общем случае при оценке загрязнения объекта i -ым радионуклидом по одной γ -линии калибровочный фактор c_i равен обратной величине произведения квантового выхода η_e , внутренней эффективности регистрации детектора $\varepsilon(E)$ при энергии указанных фотонов, а также гео-

метрического фактора $g_i(E)$, который зависит от распределения i -го радионуклида в источнике, размера и формы источника, расположения его относительно детектора и рассеивающих свойств материалов и сред, расположенных в источнике и между источником и детектором:

$$c_i = \frac{1}{\eta_e \cdot \varepsilon(E) \cdot g_i(E)}, \quad (8)$$

Таким образом, для того, чтобы измерять активности источников, необходимо предварительно определить значение соответствующего калибровочного фактора, или, при известной эффективности регистрации, геометрического фактора. В γ -спектрометрии процедура определения $\varepsilon(E)$ называется калибровкой блока детектирования по эффективности регистрации и проводится, как правило, при $g_i(E)=1$. Процедура определения $g_i(E)$ при известной $\varepsilon(E)$ называется определением поправочного коэффициента на геометрию источника.

В рамках исследований были разработаны и внедрены Методические рекомендации, где в соответствующих главах предлагаются методы определения калибровочных и геометрических факторов для оценки уровней загрязнения различных объектов. Методические рекомендации включают порядок действий персонала МЛРК при калибровках блоков детектирования для измерений *in-situ* плотности загрязнения радионуклидами приземного слоя атмосферы и территории, а также определения активности обнаруженных источников ионизирующего излучения.

В большинстве случаев основными дозоформирующими радионуклидами в выбросе являются γ -излучатели, что позволяет использовать полевые (*in-situ*) методы экспресс-оценки с точностью, вполне приемлемой для поставленных целей. Достоверность оценки средних значений при этом выше, так как смягчаются эффекты как рельефа местности, приводящие к неопределённости скорости осаждения радионуклидов, так и микрорельефа почвы, при-

водящие к значительной дисперсии результатов анализа проб, отобранных буром [12].

Общеизвестно, что оперативная информация об уровнях загрязнения территории в случае радиационной аварии является основой построения долгосрочных прогнозов ожидаемых доз внешнего и внутреннего облучения населения, планирования защитных мер. Соответственно, представляют интерес и экспресс-методы определения указанных параметров, исключающие отбор проб, их доставку и подготовку, лабораторные процедуры.

Заключение

Разработаны Методические рекомендации для выполнения экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории радиационного контроля, которые являются дополнением к эксплуатационной документации, поставляемой в комплекте с указанным оборудованием. Методические рекомендации предназначены для использования специалистами в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности, эксплуатирующими мобильную лабораторию радиационного контроля при проведении независимой экспресс-оценки радиационной обстановки в зоне воздействия объектов использования атомной энергии и источников ионизирующего излучения с применением указанного оборудования.

Методические рекомендации отличаются от «штатной» документации тем, что построены на новой методологии экспресс-оценки, характеризующейся набором новых методов оценки основных параметров радиационной обстановки, объединенных общей целью, новыми едиными подходом и принципами. Целью разработки новой методологии являлась количественная оценка и оперативный прогноз радиационной безопасности исследуемой территории в условиях радиологической аварии. Методология направлена на извлечение максимума информации об уровнях загрязнения окружающей среды и активности источников ионизирующего излуче-

ния из аппаратурной линии γ -спектра. Методология основана на новых принципах: получении всей необходимой исходной информации и результатов оценки *in situ*, оперативно и без выхода персонала на загрязненную территорию из защищенного салона транспортного средства.

Набор новых компьютерно-ориентированных методов экспресс-оценки включает расчет по аппаратурной линии бортовых блоков детектирования γ -излучения: плотности загрязнения территории, активности источников γ -излучения, объемной активности приземного слоя атмосферы и вклада различных радионуклидов в AMBIENT эквивалент мощности дозы. Для обеспечения оперативности получения результатов все расчеты автоматизированы путем разработки специального программного обеспечения. Максимально использованы возможности бортового оборудования, что позволяет устранить необходимость отбора проб в условиях радиологической аварии.

Новая методология, разработанные методические рекомендации и программное обеспечение позволяют выполнять измерения перечисленных выше параметров радиационной обстановки в соответствии с критериями оценки радиационного воздействия, установленными Гигиеническим нормативом, утвержденным постановлением Совета Министров Республики Беларусь 25.01.2021 №37. Разработанные методы измерений обеспечивают проведение оперативного радиационного контроля в случае возникновения нештатных ситуаций радиационного характера и уточнение радиационной обстановки в соответствии с требованиями к проведению измерений с учетом фазы аварии, установленными Нормами и правилами по обеспечению ядерной и радиационной безопасности «Безопасность атомных электростанций в случае ядерной и (или) радиологической аварийной ситуации. Требования к планированию и обеспечению радиационного мониторинга», утвержденными постановлением МЧС Республики Беларусь 12.04.2017 №11. Работа выполнена с уче-

том международно-признанных подходов в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности.

Библиографический указатель

1. Procedures for Using the Belarusian Mobile Radiation Monitoring Laboratory. Work report of Component E. Prepared by SSTC NRS. Final technical editing by J. Lahtinen (STUK), 3.10.2019. – RISKAUDIT, EU, 2019. – 60 p.

2. Руководство по мониторингу при ядерных или радиационных авариях / Международное агентство по атомной энергии IAEA-TECDOC-1092/R. – Вена, 2002. – 311 с.

3. Буздалкин, К.Н. Мониторинг ожидаемых доз облучения спасателей в случаях пожаров на территории радиоактивного загрязнения / К.Н. Буздалкин, Е.К. Нилова, А.Б. Кухтевич // Чрезвычайные ситуации: образование и наука. – 2015. – № 10(2). – С 61-64.

4. Буздалкин, К.Н. Уточнённые карты загрязнения трансурановыми элементами белорусского сектора зоны отчуждения Чернобыльской АЭС / К.Н. Буздалкин, Н.Г. Власова // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2019. – № 2(22). – С. 24-29.

5. Буздалкин, К.Н. Автоматизированный мобильный комплекс контроля радиационной обстановки / К.Н. Буздалкин, Ю.М. Жученко, Л.А. Чунихин // Вісник Львів.ун-ту. Серія фіз. – 2010. – Вип.45. – С. 86-92.

6. Bouzdalkin, K. Calibration factor as a function of gamma spectrum Compton plateau used for field spectrometry / K. Bouzdalkin // Measurements of radionuclides after the Chernobyl accident: abstract of XXVII SCI Pre-Symposium (Bergen, Norway, 6-8 June 1991) / Bergen. – 1991. – P. 63.

7. Радиационная защита и безопасность источников излучения: Международные основные нормы безопасности. Общие требования безопасности, часть 3 / Международное агентство по атомной энергии № GSR Part 3. – Вена, 2015. – 477 с.

8. Generic Models for Use in Assessing the Impact of Discharges of Radioactive Substances to the Environment / IAEA Safety Reports Series No.19. Vienna: IAEA, 2001. – 229 p.

9. Programmes and systems for source and environmental radiation monitoring / IAEA Safety Reports Series No. 64. – Vienna: IAEA, 2010. – 232 p.

10. Нилова, Е.К. Геометрический фактор для оценки плотности загрязнения почвы *in-situ* / Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – № 2(30). – 2023. – С.54-61.

11. Нилова, Е.К. Оценка активности удаленных источников γ -излучения / Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин, В.Л. Самсонов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – № 1(31). – 2024. – С.55-61.

12. Методика крупномасштабного агрохимического и радиационного обследования почв сельскохозяйственных земель Республики Беларусь / И.М. Богдевич [и др.]. – Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т почвоведения и агрохимии. – Минск, 2020. – 45 с.

Е.К. Nilova, K.N. Buzdalkin

METHODOLOGY FOR EXPRESS ASSESSMENT OF THE RADIATION SITUATION USING A MOBILE LABORATORY

A new methodology for express assessment of the radiation situation using a mobile laboratory has been developed. It characterized by a set of new methods for assessing the main parameters of the radiation situation, united by a common goal, new unified approach and principles. The purpose of developing the new methodology was to ensure *in-situ* assessment of the density of contamination of the territory, the volumetric activity of the surface layer of the atmosphere, the activity of gamma radiation sources and the contribution of various radionuclides to the ambient equivalent of dose rate under conditions of a radiological accident. The methodology is aimed at extracting maximum information about the contamination levels of specified objects from the instrument line of the gamma spectrum. The methodology is based on new principles – on obtaining all the necessary initial information and *in situ* assessment results, promptly and without personnel entering to the contaminated area from the protected interior of the vehicle. Methodological recommendations have been developed and implemented to perform an independent express assessment of the radiation situation in the area of exposure to nuclear facilities and ionizing radiation sources using a mobile radiation monitoring laboratory.

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

Поступила 20.08.2024

ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОЙ ОБСТАНОВКИ И ВНЕШНЕГО ОБЛУЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ЛЕСНОГО ХОЗЯЙСТВА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РАБОТ В I И II ЗОНАХ РАДИОАКТИВНОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

ФГБУ «Всероссийский НИИ радиологии и агроэкологии
НИЦ «Курчатовский институт», г. Обнинск, Россия

Выполнены прогнозные расчеты динамики плотности загрязнения почвы ^{137}Cs и мощности эквивалента амбиентной дозы на примере 100 лесных кварталов с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 50 до 550 кБк/м² и дозы внешнего облучения работников при выполнении лесохозяйственных работ. Показано, что за временной период с 2024 по 2064 г. основное количество лесных кварталов будет относиться к I зоне радиоактивного загрязнения, в течение этого времени прогнозируется уменьшение количества кварталов в Ib подзоне и увеличение в Ia. К 2084 г. половина лесных кварталов перейдет в категорию условно незагрязненных территорий. В период с 2024 по 2084 г. прогнозируется 4-кратное снижение межквартильного интервала мощности эквивалента амбиентной дозы на высоте 1 м и дозы внешнего облучения работающих в лесных насаждениях, обусловленного γ -излучением ^{137}Cs .

Ключевые слова: лесные насаждения, плотность загрязнения почвы, ^{137}Cs , зона радиоактивного загрязнения, мощность эквивалента амбиентной дозы, доза внешнего облучения, работники лесного хозяйства

В результате аварии на Чернобыльской АЭС более 2 млн. га лесов Республики Беларусь оказались загрязнены ^{137}Cs свыше 37 кБк/м² [1]. При этом в первые годы после аварии у работников лесного хозяйства формировались в 1,5–3 раза бóльшие дозы внешнего облучения относительно других профессий, что было обусловлено преобладанием радионуклидов в поверхностных почвенных слоях при низкой интенсивности миграции вглубь почвы [2–4]. Несмотря на то, что с момента аварии прошло почти 40 лет и площадь загрязненных лесов сократилась до 1,27 млн. га [1], проблема повышенного внешнего облучения работников лесного хозяйства не утратила актуальности [5–9]. Так, в 2007–2013 гг. на территориях лесхозов, находящихся в II и III зонах радиоактивного загрязнения, у 80% работающих в лесу формировалась доза внешнего облучения от 0,5 до 0,9 мЗв/год [5]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [6–9]. Таким об-

разом, для обеспечения радиационной безопасности работающих в лесу, важно не только установить существующие уровни внешнего облучения, но и спрогнозировать их на ближайшую перспективу для планирования лесохозяйственной деятельности.

Одним из способов прогноза дозы внешнего облучения работающих может стать ее расчет на основе дозовых коэффициентов, связывающих дозу с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs в лесных насаждениях [6, 7]. Следует указать, что оценка годовой дозы облучения может быть проведена только с учетом работы на участках с различными радиационными характеристиками, которые, в свою очередь, зависят от типа лесорастительных условий [10]. Дворником А.А. и Дворником А.М. [3] была разработана дозиметрическая модель внешнего облучения для работающих и населения в лесных насаждениях, учитывающая время пребывания, вид деятельности, лесоводственные характеристики насаж-

дения и миграцию ^{137}Cs в вертикальном профиле почвы, однако данная модель требует проведения специальных калибровочных исследований. Исходя из результатов исследований Куликовича Д.Б. и Власовой Н.Г. [8, 9] для прогнозирования внешнего облучения можно применять годовую дозу, нормированную на плотность загрязнения почвы с учетом профессиональной деятельности и пребывания в различных локациях населенного пункта. Таким образом, существующие расчетные методы определения дозы внешнего облучения базируются либо на статистическом анализе данных по закономерностям формирования радиационной обстановки [6-9], либо на применении достаточно сложных математических моделей [3]. Эффективным подходом к проведению прогнозирования внешнего облучения работающих является метод имитационного моделирования, позволяющий на основе принятого закона распределения смоделировать радиоактивное загрязнение лесных кварталов и на его основе спрогнозировать внешнее облучение работающих.

Цель исследования — выполнить прогнозную оценку радиационной обстановки в лесных кварталах в I и II зонах радиоактивного загрязнения и дозы внешнего облучения работников при проведении лесохозяйственных работ.

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужило условное лесничество, 100 лесных кварталов которого расположены в I и II зонах радиоактивного загрязнения. Предмет исследования — прогнозная оценка радиационной обстановки и формирование годовой дозы внешнего облучения работающих в лесных кварталах за временной период с 2024 до 2084 г.

В основу проведения модельных расчетов были приняты условия и допущения.

В 2024 г. для 100 лесных кварталов условного лесничества принято логнормальное распределение плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в диапазоне от 50 до 550 кБк/м². Указанное распределение

смоделировано с помощью генератора случайных величин (рисунок).

Динамику плотности загрязнения почвы ^{137}Cs каждого квартала рассчитывали с шагом 10 лет с 2024 по 2084 г. На каждом шаге определяли суммарную площадь условно незагрязненной территории (при плотности загрязнения радионуклидом <18 и 18–37 кБк/м²), в I зоне радиоактивного загрязнения с разделением на подзоны (37–74 и 74–185 кБк/м²) и во II зоне (185–555 кБк/м²).

Предполагали осуществление лесохозяйственных работ в лесных кварталах в течение 200 рабочих дней в году. Выбор лесного квартала, в котором выполняются работы в конкретный рабочий день, осуществляли с применением генератора случайных величин с равномерным распределением номеров кварталов от 1 до 100. Для оценки статистических показателей дозы внешнего облучения выполняли 30 генераций.

В течение рабочего дня принимали выполнение работ в течение 6 часов только в одном квартале, при этом допускали их проведение в одном и том же квартале на протяжении нескольких рабочих дней. В продолжительность работ не учитывали продолжительность переезда к лесному кварталу и обратно, обед, а также подготовительно-заключительные работы.

На протяжении года не учитывали проживание и пребывание в различных лока-

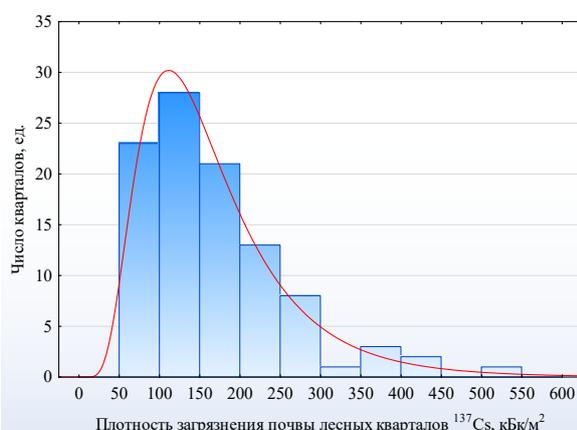


Рисунок — Плотность загрязнения почвы ^{137}Cs лесных кварталов условного лесничества

циях населенного пункта, сверхурочные и внеплановые работы, а также экранирование γ -излучения техникой, установившимся снеговым покровом и при выпадении атмосферных осадков.

Для каждого квартала в год прогнозирования рассчитывали мощность эквивалента амбиентной дозы внешнего γ -излучения ^{137}Cs на высоте 1 м над поверхностью почвы в виде произведения дозового коэффициента $1,28 \cdot 10^{-6}$ (мЗв/ч)/(кБк/м²) [6] на плотность загрязнения почвы ^{137}Cs . Дозовый коэффициент консервативно принимали неизменным в течение всего времени прогнозирования.

Дозу внешнего облучения при работе в лесных кварталах D^T определяли по формуле:

$$D^T = \sum_{t=1}^{200} (6 \cdot A_i^T \cdot DCF),$$

где 6 — продолжительность работ в течение рабочего дня в лесном квартале, часов; A_i^T — плотность загрязнения почвы ^{137}Cs в i -м квартале для года T , кБк/м²; DCF — дозовый коэффициент, (мЗв/ч)/(кБк/м²) [6].

При прогнозной плотности загрязнения почвы в квартале менее 37 кБк/м² расчет дозы внешнего облучения не проводили.

Для каждого года прогнозирования рассчитывали межквартильный интервал плотности загрязнения почвы лесных кварталов ^{137}Cs , мощности эквивалента амбиентной дозы на высоте 1 м и дозы внешнего облучения работающих.

Результаты исследования

В 2024 году межквартильный интервал плотности загрязнения почвы ^{137}Cs в лесных кварталах условного лесничества составит от 105 до 213 кБк/м² (таблица, рисунок), при этом менее чем в 5% из них активность превысит 300 кБк/м². Наибольшее количество кварталов относится к I зоне радиоактивного загрязнения с плотность загрязнения почвы ^{137}Cs от 74 до 185 кБк/м².

На протяжении времени прогнозирования (с 2024 по 2084 г.) будет происходить

снижение плотности загрязнения почвы за счет распада ^{137}Cs и, как следствие, перераспределение лесных кварталов по зонам радиоактивного загрязнения. Важно отметить сложность процессов перераспределения по зонам, что обусловлено широким спектром плотности загрязнения почвы лесных кварталов в пределах каждой зоны. В II зоне радиоактивного загрязнения будет происходить постоянное уменьшение количества по мере радиоактивного распада ^{137}Cs и перехода кварталов в I зону. Вместе с тем, если плотность загрязнения близка к граничной для данной зоны (например, 220 кБк/м²), то переход произойдет уже в течение 10 лет, но при большем содержании радионуклида (в частности, ~500 кБк/м²) — спустя 50 лет. При смоделированном распределении за период с 2024 по 2034 г. в I зону перейдет 11 кварталов, а с 2034 по 2044 г. — 12. После 2054 г. лесных насаждений во II зоне радиоактивного загрязнения практически не останется.

Более сложно формируется I зона радиоактивного загрязнения, поскольку с течением времени из нее одни кварталы переходят в категорию условно незагрязненных территорий, а другие — в эту зону из II. На протяжении 2034–2064 гг. в I зоне будет сосредоточено >70 лесных кварталов лесничества с динамичным перераспределением между ее подзонами: в 2034–2044 гг. ~60 будет находиться в Ib подзоне, а в 2064–2074 гг. ~50 — в Ia.

К 2084 г. половина лесных насаждений перейдет в категорию условно незагрязненных территорий, причем большая часть кварталов будет иметь плотность загрязнения почвы ^{137}Cs от 18 до 37 кБк/м².

В настоящей работе не учитывали варьирование плотности загрязнения почвы ^{137}Cs каждого лесного квартала, составляющим, в большинстве случаев, ~30% [10]. Поэтому часть лесного квартала может принадлежать к зоне с более жесткими ограничениями на режим пользования лесом. Соответственно, на таких локальных участках условно незагрязненной территории вероятно превышение допустимого

Таблица — Прогноз радиационных показателей в лесных кварталах условного лесничества

Показатель	Годы						
	2024	2034	2044	2054	2064	2074	2084
Межквартильный интервал плотности загрязнения почвы, кБк/м ²							
25% перцентиль	105	84	66	53	42	33	26
75% перцентиль	213	169	134	106	84	67	53
Распределение кварталов по зонам радиоактивного загрязнения							
Условно незагрязненная территория							
<18 кБк/м ²	0	0	0	0	0	3	11
18–37 кБк/м ²	0	0	3	14	21	29	39
I зона радиоактивного загрязнения							
37–74 кБк/м ² (Ia подзона)	14	21	29	37	48	49	42
74–185 кБк/м ² (Iб подзона)	55	59	60	45	30	19	8
II зона радиоактивного загрязнения							
185–555 кБк/м ²	31	20	8	4	1	0	0
Межквартильный интервал мощности эквивалента амбиентной дозы на высоте 1 м, обусловленного γ -излучением ¹³⁷ Cs, нЗв/ч							
25% перцентиль	135	107	85	67	54	42	34
75% перцентиль	272	216	171	136	108	86	68
Межквартильный интервал эффективной дозы внешнего облучения работающих в лесных кварталах за счет γ -излучением ¹³⁷ Cs, мЗв/год							
25% перцентиль	0,22	0,20	0,14	0,10	0,08	0,06	0,04
75% перцентиль	0,27	0,24	0,18	0,14	0,10	0,08	0,06

норматива по содержанию ¹³⁷Cs в лесных грибах из группы сильнонакапливающих и аккумуляторов. Это требует проведения радиометрического контроля пищевой продукции леса как при плотности загрязнения ¹³⁷Cs почвы 37–74 кБк/м², так и при меньших показателях загрязненности.

Прогнозируется 4-х кратное снижение межквартильного интервала мощности эквивалента амбиентной дозы на высоте 1 м над поверхностью почвы, обусловленного γ -излучением ¹³⁷Cs с 135–272 в 2024 г. до 34–68 нЗв/ч в 2084 г. (таблица). Полученные данные можно сопоставить с диапазоном мощности поглощенной дозы на высоте 1 м в наиболее типичных лесорастительных условиях, определяемых естественными источниками внешнего γ -излучения в диапазоне от 58 до 80 нГр/ч [11]. Таким образом, в 2024 г. техногенная составляющая радиационного фона может до 4 раз превосходить природную. При этом к 2084 г. в суммарной мощности дозы внешнего γ -излучения будут преобладать естественные источники излучения, а вклад ¹³⁷Cs

не превысит 40%. Принимая во внимание коэффициент вариации содержания естественных радионуклидов и радиоцезия в почве лесных насаждений 30%, а также основную относительную погрешность измерения ~20% [10, 11], вполне очевидна невозможность достоверного выделения вклада техногенной составляющей в суммарной мощности дозы. Отметим, что коэффициент вариации мощности дозы внешнего γ -излучения в лесных насаждениях составляет ~20% и связан с перекрытием полей ионизирующего излучения от локальных участков леса с различной плотностью загрязнения почвы ¹³⁷Cs [10]. Соответственно, можно говорить о выравненном характере внешнего облучения в пределах лесного квартала.

Межквартильный интервал дозы внешнего облучения работающих в лесных кварталах условного лесничества за счет γ -излучения ¹³⁷Cs составит в 2024 г. от 0,22 до 0,27 мЗв/год и уменьшится более чем в 4 раза к 2084 г. (таблица), что существенно меньше по сравнению с допустимыми уровнями облучения 1 мЗв/год [12, 13].

Выводы

1. В лесных кварталах условного лесничества в 2024 г. межквартильный интервал плотности загрязнения почвы ^{137}Cs составит от 105 до 213 кБк/м². В течение 2024-2064 гг. в I зоне радиоактивного загрязнения будет находиться >70% лесных кварталов. К 2084 г. половина кварталов перейдет в категорию условно незагрязненных с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 18 до 37 кБк/м².

2. Прогнозируется снижение межквартильного интервала мощности эквивалента амбиентной дозы на высоте 1 м над поверхностью почвы, обусловленного γ -излучением ^{137}Cs с 135–272 (2024 г.) до 34–68 нЗв/ч (2084 г.). При этом в 2024 г. основной вклад в суммарную мощность дозы внешнего γ -излучения определяет ^{137}Cs , а с 2084 г. — естественные источники ионизирующего излучения.

3. Межквартильный интервал дозы внешнего облучения работающих в лесных кварталах условного лесничества составит в 2024 г. от 0,22 до 0,27 мЗв/год с дальнейшим снижением более чем в 4 раза к 2084 г.

Библиографический указатель

1. 35 лет после черновобильской 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. Лес и Чернобыль (Лесные экосистемы после аварии на Чернобыльской АЭС, 1986-1994 гг.) / В.А. Ипатьев [и др.]; под ред. В.А. Ипатьева. – Минск: МНПП «Стенер», 1994. – 248 с.

3. Дворник, А.А. Пространственное распределение ионизирующего излучения в лесных насаждениях, загрязненных радионуклидами /

А.А. Дворник, А.М. Дворник // Весці Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі. Серыя біялагічных навук. – 2018. – Т. 63, №4. – С. 447-454.

4. Марадулин, И.И. Основы прикладной радиоэкологии леса / И.И. Марадулин, А.В. Панфилов, В.А. Шубин. – М.:ВНИИЛМ, 2001. – 224 с.

5. Карбанович, Л.Н. Контроль индивидуальных доз внешнего облучения работников лесного хозяйства / Л.Н. Карбанович, Е.В. Сермакшева, А.В. Домненкова // Лесное и охотничье хозяйство. – 2014. – №2. – С. 19-23.

6. Рамзаев, В.П. Оценка годовой эффективной дозы внешнего облучения в лесах юго-западных районов Брянской области России: 2015-2021 гг. / В.П. Рамзаев [и др.] // Радиационная гигиена. – 2022. – Т. 15, №3. – С. 58-71.

7. Рамзаев, В.П. Радиационная обстановка в молодом сосновом лесу, выросшем после Чернобыльской аварии / В.П. Рамзаев [и др.] // Радиационная гигиена. – 2023. – Т. 16, №1. – С. 40-51.

8. 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.

9. Куликович, Д.Б. Выявление однородных по дозе внешнего облучения групп жителей загрязненных территорий по совокупности информативных факторов-признаков / Д.Б. Куликович, Н.Г. Власова // Проблемы здоровья и экологии. – 2023. – Т.20, №1. – С. 123-130.

10. Переволоцкий, А.Н. Распределение ^{137}Cs и ^{90}Sr в лесных биогеоценозах / А.Н. Переволоцкий. – Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2006. – 255 с.

11. Переволоцкий, А.Н. О содержании ^{40}K , ^{226}Ra и ^{232}Th в лесных почвах Республики Беларусь / А.Н. Переволоцкий, Т.В. Переволоцкая // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2012. – Т. 54, №2. – С. 193-200.

12. О радиационной безопасности: Закон Республики Беларусь, 18 июня 2019 г., № 198-З // Национальный правовой интернет-портал Республики Беларусь, 26.06.2019. 2/2636.

13. Радиационный контроль. Объекты лесного хозяйства и рабочие места. Порядок проведения = Радиационный контроль. Объекты лесной гаспадаркі і рабочыя месцы. Парадак правядзення: ТКП 250-2010 (02080).

T.V. Perevolotskaya, A.N. Perevolotsky

ASSESSMENT OF THE RADIATION SITUATION AND EXTERNAL EXPOSURE OF FORESTRY WORKERS DURING WORK IN THE I AND II ZONES OF RADIOACTIVE CONTAMINATION

Predictive calculations of the dynamics of the ^{137}Cs soil pollution density and the ambient dose equivalent capacity were performed on the example of 100 forest blocks with a ^{137}Cs soil

pollution density from 50 to 550 kBq/m² and the dose of external irradiation of workers during forestry work. It is shown that during the time period from 2024 to 2064, the main number of forest blocks will belong to the I zone of radioactive contamination, during this time a decrease in the number of blocks in the Ib subzone and an increase in Ia is predicted. By 2084, half of the forest districts will be classified as conditionally uncontaminated territories. In the period from 2024 to 2084, a 4-fold decrease in the interquartile power interval of the equivalent ambient dose at a height of 1 m and the dose of external irradiation of workers in forest plantations caused by gamma radiation of ¹³⁷Cs is predicted.

Key words: *forest stands, soil pollution density, ¹³⁷Cs, radioactive contamination zone, ambient dose equivalent capacity, external radiation dose, forestry workers*

Поступила 26.09.2024

УДК 616.728.2-018-089.844-092.9
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-79-86

Д.В. Чарнаштан¹, Ю.В. Бондарева¹,
Ф.Н. Карпенко², М.П. Потапнев²,
Н.В. Чуешова³, Н.Н. Веялкина⁴,
Н.Г. Мальцева¹, Э.А. Надыров¹,
Д.А. Зиновкин¹, В.И. Николаев¹

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНОЙ БИОКОМПОЗИТНОЙ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ БЕСЦЕМЕНТНОГО БЕДРЕННОГО КОМПОНЕНТА ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

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

²ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Беларусь;

³ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь;

⁴ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Были изучены ранние морфологические особенности остеоинтеграции ножки бесцементного тотального эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс на фоне интрамедуллярной биокompозитной костной пластики. Биокompозит состоял из костного матрикса, извлеченного из костномозгового канала, и приготовленной ранее крысиной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов в соотношении 9:1. В контрольной группе имплантация ножки бесцементного тотального эндопротеза тазобедренного сустава проводилась традиционным способом без использования костнопластического биокompозита. Установлены статистически значимые морфологические параметры, свидетельствующие об оптимизации остеоинтеграции при использовании костнопластического биокompозита: меньшая площадь зоны повреждения костномозгового канала на 14-е сутки ($p < 0,001$), меньшая площадь грануляционной ткани на 7-е ($p < 0,001$) и 14-е сутки ($p < 0,001$) и более высокие показатели площади формирующейся костной ткани по периферии импланта на 7-е ($p < 0,001$) и 14-е сутки ($p < 0,001$) эксперимента. Полученные данные могут послужить экспериментальным обоснованием для внедрения в клиническую практику нового метода бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Ключевые слова: бесцементное эндопротезирование тазобедренного сустава, костная ткань, остеоинтеграция, лабораторные животные, эксперимент

Введение

Операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава является наиболее эффективным методом лечения дегенеративно-дистрофических изменений тазобедренного сустава и их последствий, так как позволяет в короткие сроки восстановить подвижность в суставе и опороспособность конечности [1, 2].

Ножка тотального эндопротеза тазобедренного сустава (ТЭТС) должна быть неподвижно закреплена в костномозговом ка-

нале бедренной кости, чтобы создать жесткую опору для имплантата. Бесцементную фиксацию осуществляют путем прессовой посадки ножки в канал. Начальным механизмом биологической фиксации имплантата является адгезия клеток. Затем происходит прямое врастание костной ткани в неровности и поры имплантата или образование новой кости из-за миграции и дифференцировки клеток костного ложа (остеоинтеграция) [3-4].

Несмотря на постоянную разработку новых улучшенных имплантатов, расша-

тывание компонентов эндопротеза на фоне остеолита остается серьезной проблемой и основной причиной ревизионных операций. Ревизионное эндопротезирование является более технически сложной, длительной и дорогостоящей операцией, частота выполнения которой составляет 10–15% от первичных операций [6–10]. Одной из причин развития нестабильности ножки эндопротеза является геометрия современных ножек и техника их имплантации, которая предполагает, что после их внедрения могут оставаться пространства, незаполненные костной тканью, то есть может возникать локальный костный дефицит. Это влияет на длительность сроков реализации остеоинтеграции имплантата и возможность проникновения продуктов износа эндопротеза в «зазор» кость-имплантат, которые индуцируют остеолит и как результат, возникает асептическая нестабильность ножки ТЭТС [10, 11]. В этой связи возникает необходимость экспериментальных исследований, направленных на поиск способов улучшения остеоинтеграции бесцементных ножек ТЭТС при первичной операции с использованием методов костной пластики. Основными требованиями, предъявляемыми к заместительному костно-пластическому материалу, являются: идентичность химического состава и архитектоники свойствам кости (зоне предполагаемой имплантации); моделируемость; резорбируемость, продленная во времени от 3 до 12 мес.; остеокондуктивность; остеоиндуктивность; возможность замещения органотипической костной тканью; адресная доставка и пролонгированное действие лекарственных средств в зоне дефекта [12]. Как видно из вышеизложенного, наиболее полно таким требованиям отвечают костные аутотрансплантаты, что обуславливает целесообразность разработки костно-пластического биокомпозита на основе аутогубчатой кости и плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, для интрамедуллярного введения в ложе ножки при первичном бесцементном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Цель исследования — оценить ранние морфологические особенности остеоинтеграции ножки бесцементного тотального эндопротеза тазобедренного сустава у лабораторных крыс на фоне интрамедуллярной биокомпозитной костной пластики.

Материал и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена на 40 крысах линии Wistar обоего пола весом $272,0 \pm 16,6$ г. Исследования на животных производились в выделенном отдельном боксе на базе вивария Института радиобиологии НАН Беларуси с соблюдением правил асептики и антисептики. Манипуляции на животных проводились с соблюдением принципов Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях [13].

Операции всем экспериментальным животным проводили в асептических условиях под воздействием воздушно-эфирного наркоза. Дефект костной ткани моделировался через хирургический доступ к проксимальному отделу бедренной кости с остеотомией в зоне большого вертела. Животным контрольной группы в костномозговой канал была имплантирована кистевая спица, покрытая диоксидом титана (аналог бесцементной ножки ТЭТС). Экспериментальной группе животных (основная группа) имплантацию проводили, используя интрамедуллярный костно-пластический биокомпозит. Последний был изготовлен из костного матрикса, извлеченного из костномозгового канала животного на момент к его хирургическому доступу, и приготовленной ранее крысиной плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (ПОРФТ) в соотношении 9:1. Получение ПОРФТ у лабораторных животных проводилось дооперационно по методу Yamaguchi R et al. (2012) в модификации Потапнева М.П. и др. (2018) [14, 15]. Полученную ПОРФТ расфасовывали по 0,25 мл в микроцентрифужные пробирки типа Эппендорф и хранили при -70°C до использования (срок хранения — до 4-х месяцев).

Животные выводились из эксперимента на 7 и 14 сутки (по 10 животных на каждый срок наблюдения для контрольной и основной групп), соотношение самок и самцов составило 6/4.

Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течении 24–36 часов, повергали декальцинации в течении 14 суток раствором ЭДТА. Проводка полученного материала производилась на тканевом процессоре Microm STP-120 («Thermo Scientific», Германия) по стандартному протоколу, далее материал заливали в парафин. На роторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные стекла и окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon Eclipse 50i. Подсчет параметров производили с использованием программы анализа изображения ImageJ.

При проведении морфометрического исследования были использованы следующие показатели репаративного остеогенеза: площадь костномозгового канала после установки экспериментального аналога ножки ТЭТС, площадь грануляционной ткани, площадь новообразованной кости. Все показатели были представлены в микрометрах от тестовой площади, которая составила 6839466 мкм².

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 8.0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Распределение количественных признаков показало их отличие от закона нормального распределения. В этой связи сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для сравнительной характеристики признаков использован

U-критерий Манна — Уитни. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$. При представлении числовых значений была использована медиана (Me), 25- и 75-й перцентиль: Me (25%, 75%).

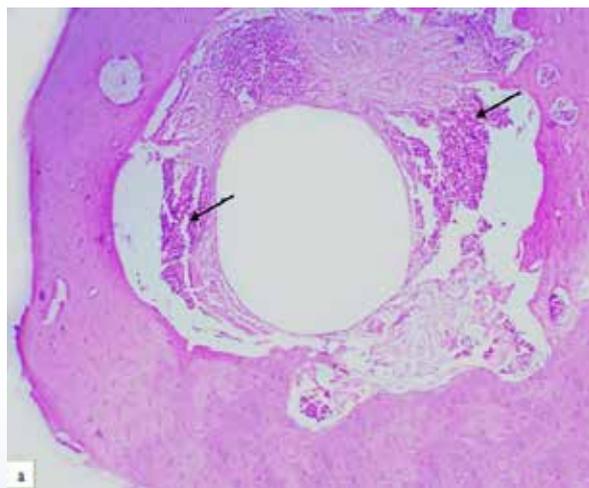
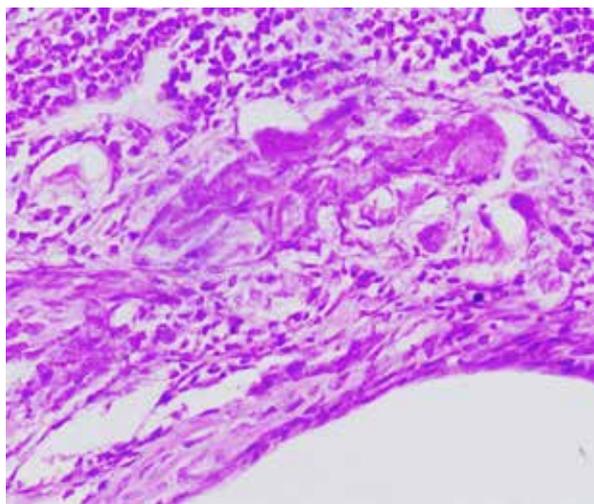
Результаты исследования

Гистологическое исследование

В контрольной группе животных на 7 сутки эксперимента по периферии аналога ножки бесцементного ТЭТС (имплантата) формировалась грануляционная ткань с морфологическими признаками воспаления и наличием отдельных очагов формирования грубоволокнистой костной ткани с тонкими костными трабекулами (рисунок 1А). В двух случаях из десяти у животных контрольной группы отмечались очаги выраженной лейко-лимфоцитарной инфильтрации с единичными некротизированными костными осколками с явлениями резорбции остеокластами (рисунок 1Б).

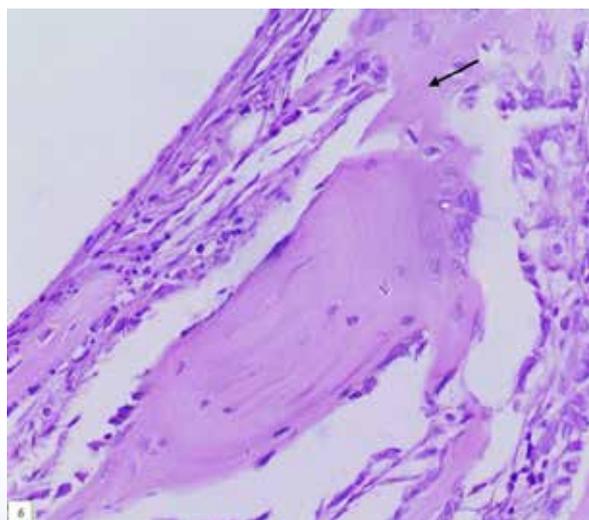
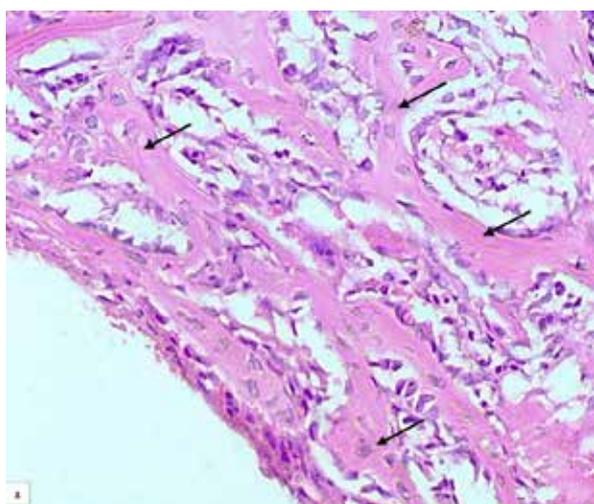
На 7 сутки эксперимента при гистологическом исследовании костей животных основной группы по периферии имплантата отмечалась созревающая грануляционная ткань, формировались многочисленные костные трабекулы, состоящие из формирующейся костной ткани, по периферии костных трабекул располагались остеобласты и отдельные остеокласты. При большом увеличении микроскопа ($\times 400$) в отдельных участках по периферии имплантата определялась тонкая прослойка соединительной ткани, содержащей большое количество фибробластов и очаги формирования незрелого костного матрикса в виде костных трабекул, на периферии которых располагались остеобласты (рисунок 2А).

Созревающая грануляционная ткань расположенная по периферии имплантата содержала костные осколки, которые не подвергались некрозу. Эти структуры снаружи были покрыты клетками остеобластического типа, по их периферии отмечалось формирование костного матрикса (рисунок 2Б). Некротизированные костные осколки практически отсутствовали. Следует отметить, что подобную формирующую



А — Грануляционная ткань с морфологическими признаками воспаления и наличием отдельных очагов формирования грубоволокнистой костной ткани (указано стрелкой). Увеличение: $\times 40$. Б — Формирование грубоволокнистой костной ткани, очаги выраженной лимфо-лейкоцитарной инфильтрации по периферии аналога имплантата (указано стрелками). Увеличение: $\times 40$. Окраска: гематоксилином и эозином.

Рисунок 1 — 7 сутки эксперимента. Контрольная группа животных



А — Очаги формирования костной ткани (указано стрелками). Б — Формирование костного матрикса по периферии костного осколка (указано стрелкой). Увеличение: $\times 400$. Окраска: гематоксилином и эозином.

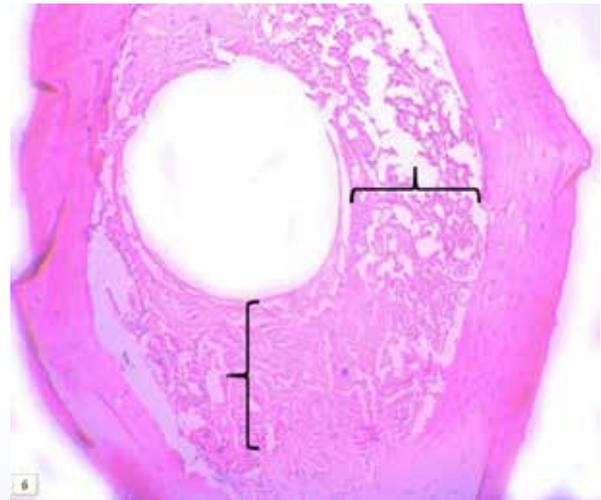
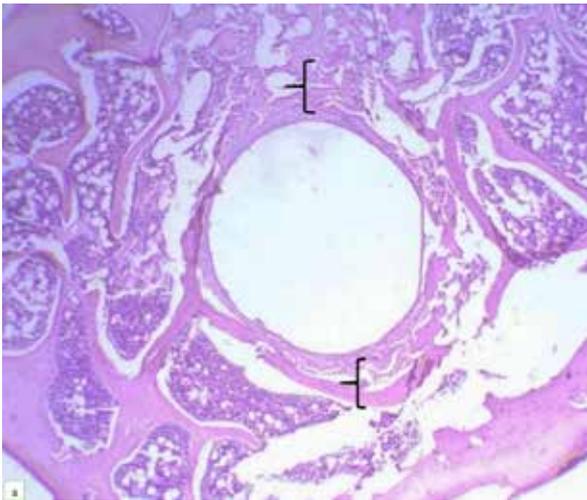
Рисунок 2 — 7 сутки эксперимента. Основная группа животных

щуюся костную ткань из костных осколков мы наблюдали только у животных основной группы на 7-е сутки наблюдения.

Морфометрическое исследование показало, что площадь зоны повреждения костно-мозгового канала на 7 сутки в контрольной и основной группе не отличались друг от друга ($p=0,398$). При этом площадь грануляционной ткани в контрольной группе была больше в 1,33 раза и составила 2493621,0 [2429682,0–2557560,0] $\mu\text{м}^2$, в основной группе — 1870347,0 [1838490,0–1922028,0] $\mu\text{м}^2$

($p=0,002$). Площадь зоны новообразованной кости в основной группе составила 715113,5 [686614,0–742637,5] $\mu\text{м}^2$, и была больше в 1,77 раза по сравнению с показателем контрольной группы — 403455,0 [399618,0–415603,0] $\mu\text{м}^2$ ($p < 0,001$).

На 14 сутки эксперимента в контрольной группе животных определялась грубоволокнистая соединительная ткань, которая формировала манжету по периферии имплантата. Костная ткань, окружающая имплантат содержала костные трабекулы,



А — Контрольная группа животных. Тонкий слой формирующейся костной ткани, окружающий имплантат (указано фигурными скобками). Б — Основная группа животных. Толстая формирующаяся фиброно-костная эндоостальная мозоль (указано фигурными скобками).

Увеличение: $\times 40$. Окраска: гематоксилином и эозином.

Рисунок 3 — 14 сутки эксперимента

которые формировали ячейки и расположенные внутри ячеек клеточные элементы, включающие клетки миелоидного и лимфоидного кроветворения, а также жировые клетки (рисунок 3А).

На 14 сутки эксперимента при гистологическом исследовании формирующейся костной ткани у основной группы животных определялась зрелая грануляционная ткань, формирующая структуры, напоминающие по своему строению фиброно-костную эндоостальную мозоль, окружающую имплантат, с небольшим количеством лимфоцитов; зоны некроза отсутствовали. Формировались костные балки с хорошо выраженными коллагеновыми волокнами. Грануляционная ткань, которая находилась между костными балками, имела очаги костномозгового кроветворения, которые располагались в созревающей грануляционной ткани (рисунок 3Б).

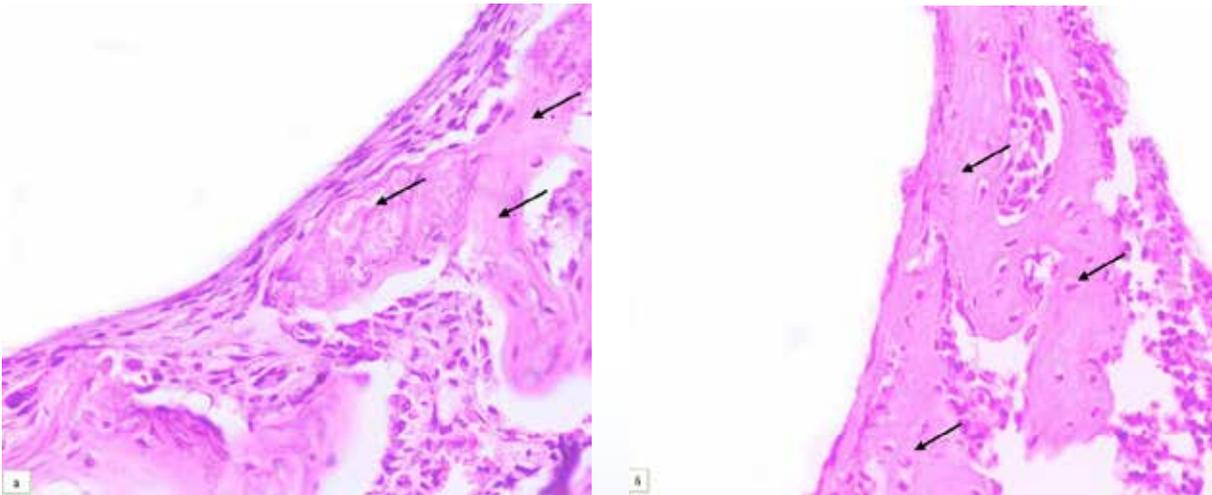
В контрольной группе при использовании большого увеличения микроскопа к соединительнотканной манжете прилегли участки формирования костного матрикса с расположенными внутри остеócитами, периферия включала остеобласты (рисунок 4А).

При большом увеличении микроскопа в основной группе определялись костные балки, представленные формирующейся

пластинчатой костной тканью. Поверхность балок, обращенная в сторону импланта, содержала клетки эндоста. В толще костных балок определялись остеócиты, расположенные в костных лакунах. Поверхность таких балок включала остеобласты, которые формировались из клеток незрелой грануляционной ткани (рисунок 4Б).

При морфометрическом исследовании на 14 сутки наблюдения в основной группе площадь зоны повреждения костно-мозгового канала была в 1,26 раза меньше и составляла 2577229,0 [2388150,0–3018756,0] μm^2 , в то время как в контрольной группе этот показатель составил 3252024,0 [2821957,0–3420302,0] μm^2 , ($p < 0,001$). Площадь грануляционной ткани в основной группе была в 2 раза меньше в сравнении с контролем — 1302172,0 [1101666,0–1547545,0] μm^2 против 2624172,0 [2465339,0–2795855,0] μm^2 соответственно ($p = 0,001$). Площадь зоны новообразованной кости значительно увеличивалась в обеих группах наблюдения, но при этом в основной группе животных она была более чем в 2 раза выше соответствующего показателя в контроле — 1336888 [1103714,0–1371698,0] μm^2 и 627852,0 [421786,0–712014,0] μm^2 соответственно ($p = 0,001$).

Проведенное гистологическое и морфометрическое исследование показало более



А — Контрольная группа животных. Очаги формирования незрелой костной ткани по периферии имплантата (указано стрелками). Б — Основная группа животных. Костные балки с формирующейся пластинчатой костной тканью (указано стрелками).

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 400$.

Рисунок 4 — 14 сутки эксперимента

высокую интенсивность формирования фибро-костной манжеты вокруг экспериментального аналога ножки ТЭТС в основной группе животных при использовании костно-пластического биокомпозита в сравнении с животными контрольной группы. Следует отметить, что в контрольной группе животных формирование фибро-костной манжеты протекало согласно классическим представлениям репаративного остеогенеза: дифференцирование клеток, их пролиферация, резорбция погибшей кости и новообразуемой кости при ее remodelировании, формирование органического внеклеточного матрикса и формирование зрелой пластинчатой костной ткани [12]. В то же время у животных основной группы при сохранении основных закономерностей репаративного остеогенеза резорбция костных осколков в биокомпозите и новообразуемой кости практически отсутствовала; имело место формирование костного матрикса из костных осколков биокомпозитного материала без формирования зон резорбции и некрозов костной ткани. Можно предположить, что ПОРФТ, входящая в состав биокомпозита, запускает процессы остеобластического остеогенеза без разрушения костной ткани.

Таким образом, на раннем этапе остеоинтеграции костной ткани установлено

гистомодулирующее влияние костно-пластического биокомпозита. Установлены статистически значимые морфологические параметры, свидетельствующие об оптимизации репаративного остеогенеза при использовании костно-пластического биокомпозита. К таковым относились: меньший процент площади зоны повреждения костно-мозгового канала на 14 сутки ($p < 0,001$), что свидетельствует о более высокой скорости заполнения пространств по периферии имплантата, не заполненных фибро-костной тканью; меньшая площадь грануляционной ткани на 7 ($p < 0,001$) и 14 сутки ($p < 0,001$) и более высокие показатели площади формирующейся костной ткани по периферии имплантата на 7 ($p < 0,001$) и 14 сутки ($p < 0,001$) эксперимента которые отражали более быструю трансформацию периферической грануляционной ткани в грубоволокнистую костную ткань.

Заключение

Полученные данные об особенностях остеоинтеграции костной ткани в экспериментальный аналог ножки ТЭТС с использованием костно-пластического биокомпозита, состоящего из аутокости и плазмы, обогащенной растворимыми факторами роста тромбоцитов, могут послужить экс-

периментальным обоснованием для внедрения в клиническую практику нового метода бесцементного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Источник финансирования: Исследование проведено в рамках выполнения задания НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить метод биокompозитной костной пластики при первичном бесцементном эндопротезировании тазобедренного сустава» (№ ГС 20230640 от 10.05.2023) ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» на 2023–2025 гг.

Библиографический список

1. Angelis, N. Lateral Ridge Augmentation Using an Equine Flex Bone Block Infused with Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor BB: A Clinical and Histologic Study / N. Angelis, M. Scivetti // *Int. J. Periodontics. Restorative Dent.* – 2011. Vol. 31(4). – P. 383-388.
2. Carlson, S.W. Not all cementless femoral stems are created equal but the results may be comparable. / S.W. Carlson, S.S. Liu, J.J. Callaghan // *Bone Joint J.* – 2017. – Vol. 99. – P.14-17.
3. Zhu, G. Advances in implant surface modifications to improve osseointegration / G. Zhu, G. Wang, J.J. Li // *Mater. Adv.* – 2021. – Vol. 2. – P. 6901-6927.
4. Руцкий, А.В. Аспекты остеоинтеграции бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава усиленной бесцементной фиксации / А.В. Руцкий, А.П. Маслов // *Инновационные технологии в медицине.* – 2013. – Т. 1, № 01. – С. 63-72.
5. Новые виды материалов для костной пластики в свете современных представлений о костных трансплантатах / И.А. Кирилова [и др.] // *Хирургия позвоночника.* – 2007. – № 2. – С. 66-70.
6. Пятилетние результаты применения керамических и керамополиэтиленовых пар трения при эндопротезировании тазобедренного сустава / В.Ю. Мурылев [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 89-97.
7. Иванцов, В.А. Клинический мониторинг ревизионного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов / В.А. Иванцов // *Медицинские новости.* – 2020. – №10. – С. 23-26.
8. Можно ли остановить остеолит перипротезной кости при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава на фоне остеопороза? / С.С. Родионова [и др.] // *Медицинский совет.* – 2023. – Т. 17, №6. – С. 282-288.
9. Бесцементные бедренные компоненты: история и современное состояние вопроса / И.И. Шубняков [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2020. – Т. 26, №2. – С. 160-179.
10. Isaacson, B. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review / B. Isaacson, S. Jeyapalina // *Orthopedic Research and Reviews.* – 2014. – Vol.6. – P. 55-65.
11. Брагина, С.В. Современные возможности ранней лабораторной диагностики перипротезного остеолита как предиктора развития асептической нестабильности эндопротеза тазобедренного сустава (обзор литературы) / С.В. Брагина // *Гений ортопедии.* – 2020. – Т. 26(2.). – С. 261-265. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-2-261-265
12. Кирилова, И.А. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления костной структуры / И.А. Кирилова // *Хирургия позвоночника.* – 2011. – № 1. – С.68-74.
13. Официальный перевод Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Электронный ресурс]. «Объединение специалистов по работе с лабораторными животными» (Rus-LASA). [дата обращения: 2023 июнь 4]. https://ruslasa.ru/wp-content/uploads/2017/06/Directive_201063_rus.pdf.
14. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor / R. Yamaguchi [et al.] // *Journal of surgical research.* – 2012 – Vol. 173, №. 2 – P. 258-266.
15. Плазма крови, обогащенная растворимыми факторами тромбоцитов: получение, стандартизация, медицинское применение / М.П. Потапнев [и др.] // *Здравоохранение.* – 2018 – № 10 (859). – С. 38-44.

D.V. Charnashtan, Yu.V. Bondareva, F.N. Karpenko, M.P. Potapnev, N.V. Chueshova, N.N. Vejalina, N.G. Mal'ceva, E.A. Nadyrov, D.A. Zinovkin, V.I. Nikolaev

PRECLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INTRAMEDULLARY BIOCOSMPOSITE BONE GRAFTING IN THE EARLY PERIOD AFTER IMPLANTATION OF CEMENTLESS FEMORAL COMPONENT OF HIP ARTHROPLASTY IN LABORATORY RATS

The early morphological features of osseointegration of the stem of cementless total hip replacement were studied in laboratory rats against the background of intramedullary biocomposite bone grafting. The biocomposite consisted of bone matrix extracted from the bone mar-

row canal and previously prepared rat plasma enriched with soluble platelet factors in a ratio of 9:1. In the control group, the implantation of the stem of cementless total hip replacement was performed in the traditional way without the use of bone-plastic biocomposite. Statistically significant morphological parameters indicating optimization of osseointegration when using the bone-plastic biocomposite were established: a smaller area of the bone marrow canal damage zone on the 14th day ($p<0,001$), a smaller area of granulation tissue on the 7th ($p<0,001$) and 14th days ($p<0,001$) and higher areas of forming bone tissue along the periphery of the implant on the 7th ($p<0,001$) and 14th days ($p<0,001$) of the experiment. The obtained data can serve as an experimental justification for introducing a new method of cementless hip arthroplasty into clinical practice.

Key words: *cementless hip arthroplasty, bone tissue, osseointegration, laboratory animals, experiment*

Поступила 19.09.2024

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ПЕЧЕНИ КРЫС-САМЦОВ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) признано, что электромагнитные поля радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ) являются одним из наиболее распространенных источников электромагнитного излучения и значимым фактором для здоровья человека, оказывая выраженное биологическое действие. Кроме того, окислительный стресс, вызванный гиперпродукцией свободных радикалов вследствие воздействия ЭМП РЧ, является фактором, провоцирующим развитие многих заболеваний, в частности — патологий печени, в том числе и у лиц пожилого возраста.

Впервые проведены исследования состояния антиоксидантной системы печени крыс-самцов на различных этапах постнатального развития (молодой, взрослый, при старении и предстарческий периоды) в условиях хронического воздействия ЭМП Wi-Fi-устройства (2,45 ГГц, ППЭ- $0,79 \pm 0,52$ мкВт/см², 24 ч/сутки, ежедневно) начиная с 50-дневного возраста и до достижения ими 24 месяцев.

В цитозольно-микросомальной фракции методом спектрофотометрии определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, а в гомогенате ткани определяли концентрацию белково-связанного глутатиона, сульфгидрильных групп белков, общих SH-групп, восстановленного глутатиона и продуктов окисления белков.

Выявленные изменения состояния антиоксидантной системы печени при хроническом воздействии ЭМП Wi-Fi-оборудования на организм в процессе старения свидетельствуют об активации глутатионзависимой системы у экспериментальных животных. Эти изменения проявляются в поддержании стабильно повышенного уровня восстановленной формы тиолов в ткани печени и являются адаптивной реакцией клеток на длительное пребывание организма под воздействием ЭМП от Wi-Fi-оборудования.

Ключевые слова: электромагнитное поле, Wi-Fi, крысы-самцы, печень, антиоксидантная система

Введение

С развитием передовых телекоммуникационных технологий и ростом числа пользователей беспроводной связи увеличивается электромагнитная (ЭМ) нагрузка на окружающую среду. Основной вклад в увеличение уровней ЭМ фона вносят радиотехнические объекты, к которым относятся и устройства беспроводной передачи данных — Wireless Fidelity (Wi-Fi). Несмотря на низкую интенсивность данного вида электромагнитного излучения (ЭМИ),

воздействие которого носит нетепловой характер [1], оно обладает высокой биологической активностью. Поэтому важно исследовать, понимать и отслеживать любые неблагоприятные последствия ЭМИ для человека, что является крайне необходимыми радиобиологическими критериями для определения предельно допустимых уровней и оценки опасности беспроводной сотовой связи для населения [2]. В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ, WHO — World Health

Organization) признано, что электромагнитные поля диапазона радиочастот (ЭМП РЧ) являются одними из наиболее распространенных источников электромагнитного излучения искусственного происхождения и значимым фактором для здоровья человека, оказывая на него выраженное биологическое действие [3].

Известно, что в основе многих заболеваний человека и животных лежат процессы изменения структурно-функциональных свойств белков, нуклеиновых кислот, биомембран и свободно-радикальные процессы окисления [4]. Протекание свободно-радикальных процессов вызывает особый интерес в связи с участием свободных радикалов в образовании утрачивающих свою биологическую роль модифицированных биомолекул, повреждении клеток и, как следствие, развитию различного рода нарушений. Интересным представляется изучение метаболической активности печени — органа, являющегося местом синтеза и обмена большого числа соединений, детоксификации продуктов метаболизма, а также синтеза жирных кислот, жиров, кетоновых тел, холестерина. Любая патология печени сопровождается оксидативным стрессом, который является основным фактором нарушения ее функций и структуры [5]. В исследованиях последних двух десятилетий накоплена огромная доказательная база о связи гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) и воздействием электромагнитного поля (ЭМП) устройств беспроводной связи (мобильный телефон, устройства Wi-Fi) [6], что, по нашему мнению, может негативно сказаться на антиоксидантной системе печени. В связи с чем печень является уникальным органом для объективной оценки механизмов биологической реализации в формировании патологических процессов в организме при воздействии низкоинтенсивного ЭМП РЧ. Учитывая тот факт, что воздействие ЭМП от источников беспроводной связи влияет на компенсаторные процессы, а также приводит к накоплению неблагоприятных биологических эффектов [7], представляется

актуальным анализ состояния антиоксидантной системы печени организма на различных этапах постнатального развития в условиях хронического воздействия ЭМП устройства Wi-Fi.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы явилось изучение состояния антиоксидантной системы печени крыс-самцов различных возрастных групп, подвергнутых хроническому воздействию электромагнитного поля оборудования Wi-Fi (2,45 ГГц).

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 96 белых крысах-самцах линии Вистар возрастом 50–52 сут и массой $160,1 \pm 1,4$ г. на начало эксперимента. Все животные были разделены на две группы: 1. Контроль ($n=48$) — животные, не подвергавшиеся воздействию ЭМП; 2. Животные ($n=48$), подвергавшиеся воздействию ЭМП устройства Wi-Fi с возраста 50 дней и до достижения ими 24-х месяцев. Выведение из зоны облучения и анализ состояния антиоксидантной системы печени проводили при достижении животными возраста 3-х, 6-, 9-, 12-, 18-ти и 24-х месяцев. Выбранные исследуемые возрастные периоды соответствуют таким возрастным категориям, как: молодой, взрослый, при старении и предстарческий организм.

Исследования проводились на базе vivария Государственного научного учреждения «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси» после одобрения Этическим комитетом данной организации (протокол заседания №3 от 24.02.2021 г.). Животные как контрольной, так и экспериментальных групп содержались в соответствии с принципами Нидежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT, ГОСТ 33044-2014) в условиях оптимальной внешней температуры ($21-23^{\circ}\text{C}$), циклов света/темноты (12/12 часов), бесперебойного электропитания, защиты от инфекций, окружающего шума и других факторов окружающей среды. Манипуляции на животных проводились

с соблюдением положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Directive 2010/63/EU).

Источником ЭМП являлся маршрутизатор Netis WF2780 (Netis SYSTEMS, China). Облучение проводилось на частоте 2,45 ГГц 24 час/день 7 дней в неделю. Роутер размещался в центральной части рабочей зоны (1,2×0,8 м), в которой находились 4 пластиковые клетки с животными. Расстояние от источника излучения (роутера) до клетки составляло 20 см. Во время облучения осуществлялся дистанционный контроль наличия электромагнитного поля. Плотность потока электромагнитной энергии (ППЭ) измерялась прибором ПЗ-41 (СКБ Питон, РФ) в 8 точках на расстоянии 20 см от источника облучения и составляла в среднем $0,79 \pm 0,52$ мкВт/см².

По окончании ЭМ воздействия животных контрольной (n=8) и экспериментальной (n=8) групп соответствующего возраста наркотизировали (эфирный наркоз), подвергали декапитации с последующей лапаротомией и экстирпацией печени, навески которой немедленно помещали в жидкий азот. Фракционирование ткани печени проводилось согласно Natarajan S.K. и др. (2006) [8]. Выделенный материал гомогенизировали на льду в 9-кратном объеме раствора фосфатно-солевого буфера (PBS, pH 7,4, Invitrogen) и центрифугировали с помощью рефрижераторной центрифуги Centurion K-220R при 600g в течение 5 минут и 4°C. Для получения цитозольно-микросомальной фракции полученный супернатант центрифугировали при 20000g в течение 20 минут и 4°C.

В цитозольно-микросомальной фракции ткани печени спектрофотометрическим методом определяли активности супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (Cat), глутатионпероксидазы (GPx), глутатионредуктазы (GR), глутатион-S-трансферазы (G-S-T), а в гомогенате ткани — концентрации глутатиона связанного с белком (G-SS-Pr), протеиновых сульфгидрильных

групп (Pr-SH), общих SH групп (T-SH) и восстановленного глутатиона (G-SH) [9-14]. Для расчета активности и содержания изучаемых показателей в гомогенате и цитозольно-микросомальной фракции ткани печени был определен общий белок по методу Лоури в модификации Петерсона [15]. Измерения интенсивности флуоресценции выполнялись на микропланшетном ридере Tecan Infinite M200 (Tecan Ltd., Швейцария) с использованием 96-луночных планшетов (Greiner Bio-One). Оптическую плотность в исследуемых образцах измеряли на микропланшетном ридере в Tecan Safire2 с использованием 96-луночных микропланшетов (Sarstedt). Измерение и анализ полученных данных проводили при помощи специализированного программного обеспечения Tecan Magellan (v.6.6).

Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами биологической статистики, используя пакеты программ Excel и GraphPadPrism 8.3. Значимость наблюдаемых отличий двух независимых групп по количественному признаку оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test). Данные представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей (25%–75%). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Антиоксидантная система (АОС), наряду с иммунной, относится к контролирующей системе гомеостаза, работа которой осуществляется постоянно. Анализ показателей, характеризующих состояние антиоксидантной системы печени крыс-самцов, подвергнутых хроническому воздействию ЭМП Wi-Fi, показал различную возрастную чувствительность изучаемой системы на воздействующий фактор.

Проведено исследование динамики изменения активности Cat и SOD, как одних из ключевых ферментов антиоксидантной системы (участвующих в элиминации перекиси водорода и вторичных радикалов,

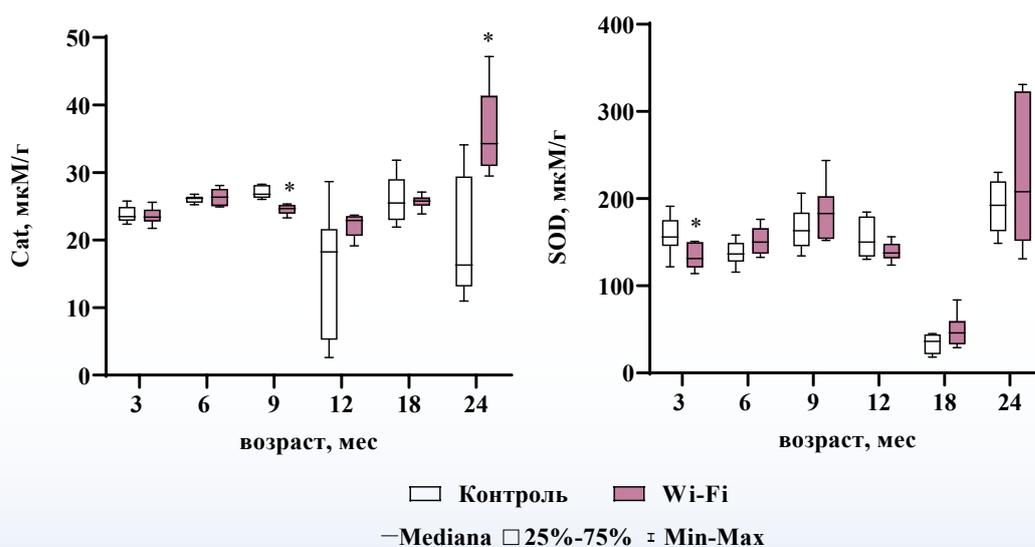


Рисунок — Активность каталазы (Cat) и супероксиддисмутазы (SOD) в цитозольно-микросомальной фракции ткани печени крыс-самцов в возрасте 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев, подвергнутых хроническому воздействию ЭМП устройства Wi-Fi

которые образуются во время окислительного стресса). Установлено, что хроническое воздействие ЭМП Wi-Fi на организм крыс-самцов в период раннего постнатального развития (3 месяца) приводит к статистически значимому снижению активности SOD — на 15,8% ($p=0,05$), тогда как у 6- и 9-ти месячных животных выявлено повышение активности данного фермента на 10,0 и 12,01% соответственно, но данное изменение не носило статистически значимого характера (рисунок).

Анализ ферментативной активности каталазы не показал значительных отклонений от контрольного уровня у молодых животных (в возрасте 3 и 6 месяцев), за исключением незначительного — на 7,3% ($p=0,03$) — падения его активности у более взрослой категории животных (9 месяцев). Выявленное повышение активности каталазы более чем в 2 раза ($p=0,03$) у животных предстарческого возраста (24 месяца) может указывать на активацию защитных функций организма адаптационного характера на чрезмерное образование активных форм кислорода и интенсификацию окислительного стресса (Таблица).

Центральную роль в антиоксидантной защите организма играет глутатионовая система, которая включает сам глутатион (G-SH) и глутатион связанного с белком (G-SS-Pr), а также глутатион-зависимые ферменты: глутатионпероксидазу (GPx), глутатионредуктазу (GR) и глутатион-S-трансферазу (G-S-T).

Изучаемый нами тиол/дисульфидный баланс играет важную роль в поддержании нормального антиоксидантного статуса организма. При увеличении генерации свободных радикалов происходит активация глутатионового звена антиоксидантной системы и смещение баланса в сторону образования небелковых тиолов посредством ускорения их синтеза из аминокислот, либо путем усиления конверсии окисленного глутатиона (G-SS-Pr) в восстановленный (G-SH) при помощи GR. Рассматривая реакцию глутатионзависимой антиоксидантной системы печени отмечено значительное повышение концентрации G-SH у облученных животных в возрасте 3 месяца — более чем в 3 раза ($p=0,02$). Тогда как у взрослых животных и при старении увеличение концентрации восстановленного глутатиона на 48,4%

Таблица — Активность глутатионовой антиоксидантной системы цитозольно-микросомальной фракции печени крыс-самцов в возрасте 3-х, 6-, 9-, 12-, 18-ти и 24-х мес, подвергнутых хроническому воздействию низкоинтенсивного ЭМП

	Показатели						
	GPx, Ед/мг белка	G-SH, мМ/г ткани	GR, Ед/мг белка	G-S-T, Ед/мг белка	G-SS-Pr, мМ/г ткани	Pr-SH, мМ/г ткани	T-SH, мМ/г ткани
3 месяца							
Контроль	0,34 (0,30; 0,43)	0,68 (0,54; 1,39)	3,43 (3,12; 3,85)	2,67 (2,40; 3,68)	0,82 (0,76; 0,92)	25,60 (24,03; 26,33)	26,38 (24,37; 28,67)
Wi-Fi	0,31 (0,29; 0,34)	2,08 (1,36; 2,36)*	4,01 (3,36; 5,47)	1,33 (0,96; 1,55)*	0,70 (0,64; 0,82)*	23,94 (22,63; 25,78)	25,69 (23,87; 28,11)
6 месяцев							
Контроль	0,31 (0,26; 0,44)	0,18 (0,17; 0,19)	3,52 (2,92; 4,25)	3,63 (2,81; 4,30)	0,85 (0,79; 0,88)	25,08 (23,46; 27,14)	25,26 (23,51; 27,32)
Wi-Fi	0,28 (0,12; 0,33)	0,30 (0,15; 0,85)	3,26 (2,73; 3,59)	3,17 (2,67; 3,69)	0,88 (0,72; 0,93)	25,11 (23,63; 26,78)	25,84 (24,26; 26,95)
9 месяцев							
Контроль	0,35 (0,25; 0,37)	0,28 (0,14; 0,38)	3,66 (2,90; 4,42)	2,33 (2,13; 3,06)	0,84 (0,76; 0,91)	23,02 (21,83; 25,98)	23,27 (22,28; 26,22)
Wi-Fi	0,29 (0,22; 0,36)	0,19 (0,16; 0,21)	3,48 (2,84; 4,26)	2,52 (1,80; 2,80)	0,81 (0,75; 0,90)	23,47 (22,35; 24,92)	23,65 (22,89; 25,10)
12 месяцев							
Контроль	0,18 (0,08; 0,20)	1,86 (1,38; 2,44)	4,26 (3,83; 5,90)	8,55 (8,28; 9,17)	1,00 (0,92; 1,16)	29,87 (27,81; 32,61)	31,28 (29,24; 35,10)
Wi-Fi	0,05 (0,02; 0,13)*	2,76 (2,44; 3,20)*	4,87 (2,59; 5,56)	8,04 (7,71; 8,85)	1,00 (0,87; 1,06)	29,22 (27,89; 30,18)	31,95 (30,62; 33,31)
18 месяцев							
Контроль	0,71 (0,68; 0,72)	0,34 (0,30; 0,49)	3,49 (1,85; 4,11)	16,88 (14,46; 19,01)	1,52 (1,31; 1,75)	30,73 (29,33; 31,84)	39,82 (37,42; 41,99)
Wi-Fi	0,81 (0,76; 0,86)	0,54 (0,47; 0,76)*	4,96 (3,06; 6,74)	17,14 (15,12; 18,99)	1,59 (1,54; 1,70)	28,38 (27,52; 30,42)	39,70 (38,66; 42,87)
24 месяца							
Контроль	0,79 (0,67; 1,09)	10,79 (7,56; 13,25)	9,45 (6,56; 11,20)	9,60 (8,22; 11,41)	1,47 (1,29; 1,77)	23,87 (22,64; 25,25)	35,63 (30,17; 38,96)
Wi-Fi	0,96 (0,72; 1,29)	13,68 (9,79; 14,65)	10,07 (8,40; 14,04)	9,91 (8,57; 12,50)	1,78 (1,57; 2,54)	22,90 (22,14; 23,64)	37,46 (34,13; 40,01)

Примечания: GPx — глутатионпероксидаза; G-SH — глутатион восстановленный; GR — глутатионредуктаза; G-S-T — глутатион-S-трансфераза; G-SS-Pr — глутатион связанный с белком; Pr-SH — прогеиновые сульфгидрильные группы; T-SH — общие SH группы; * — статистически значимые различия к группе Контроль при уровне значимости ≤0,05 (Mann-Whitney test).

($p=0,02$) и 58,8% ($p=0,03$) сопряжено со снижением активности GPx у 12-месячных животных (на 72,3% ($p=0,04$)) и близким к статистически значимому повышением его активности у животных при старении (на 14,1 % ($p=0,06$)).

Установлено, что хроническое воздействие ЭМП Wi-Fi приводит к снижению активности G-S-T у 3-месячных животных на 50,2% ($p=0,003$), что может сказаться в развитии деструктивных процессов в организме за счет накопления конечных продуктов перекисного окисления липидов вследствие уменьшения конъюгации их с GSH. У животных других возрастных категорий не установлено изменений ферментативной активности G-S-T от контрольного значения.

Известно, что базовым механизмом тиол-опосредованного окислительно-восстановительного (редокс) контроля в клеточном метаболизме является способность тиольных групп обратимо изменять свое редокс-состояние с последующим изменением конформационных, каталитических или регуляторных функций белка [4]. В нашем исследовании установлено вероятное смещение редокс-баланса в сторону восстановленной формы тиолов, произошедшее, однако, не за счет ферментативной конверсии (на что указывает отсутствие увеличения активности GP), а при помощи интенсификации синтеза из аминокислот предшественников. Кроме того, значительные количества глутатиона могут накапливаться из-за снижения его конъюгирования под действием G-S-T с различными субстратами [4-5].

Система глутатиона работает в связи с ферментативным звеном антиоксидантной системы, обеспечивающим быструю деактивацию активных форм кислорода органических и неорганических пероксидов в неопасные конечные продукты. В нашем исследовании не выявлено повышения активности ферментативного звена АОС, что может быть обусловлено достаточно высоким уровнем GSH в ткани печени, играющего роль ловушки для свободных радика-

лов, — вступает с ними в реакцию и окисляется с образованием GSSG. При этом отсутствие увеличения активности GR может указывать на преимущественный рост содержания GSH при помощи увеличения его синтеза, а не посредством конверсии из GSSG. Сниженная активность GPx, вероятно, обусловлена либо недостатком селена, входящего в активный центр фермента, либо снижением ее синтеза в результате подавления экспрессии генов [16].

В свою очередь в состоянии АОС ткани печени организма при его старении в условиях хронического воздействия ЭМП устройства Wi-Fi сохраняется напряжение, обусловленное образованием свободных радикалов, что подтверждается повышенным уровнем GSH. Повышение активности GPx может указывать на образование гидропероксидов липидов, в деактивации которых она принимает непосредственное участие.

К тому же, считается, что одним из маркеров формирования адаптивного ответа при хроническом воздействии низкоинтенсивного излучения (в отличие от кратковременного) является изменение процессов на транскрипционном уровне путем усиления транскрипции участков, содержащих антиоксидантные гены, в том числе γ -глутамилцистеинсинтазы (γ GCS) — лимитирующей синтез GSH, и на эпигенетическом уровне путем повышения уровня метилирования ДНК на промоторе γ GCS. Эти изменения в дальнейшем приводят к стабильно повышенному содержанию GSH, что может являться одним из механизмов радиоадаптации клетки к длительному воздействию ЭМП от оборудования Wi-Fi [16].

Заключение

Таким образом, выявленные изменения в состоянии антиоксидантной системы печени при хроническом воздействии ЭМП от оборудования Wi-Fi на организм при старении указывают на активацию глутатионзависимой системы у экспериментальных животных. Выявленные изменения проявляются в поддержании стабиль-

но повышенного уровня восстановленной формы тиолов в ткани печени и являются адаптивным ответом клеток на длительное нахождение организма в условиях воздействия ЭМП от оборудования Wi-Fi.

Библиографический список

1. Adair, E.R. Thermoregulatory responses to RF energy absorption / E.R. Adair, D.R. Black // *Bioelectromagnetics*. – 2003. – Vol. 24, №S6. – P. S17-S38.
2. Григорьев, Ю.Г. Сотовая связь и здоровье: электромагнитная обстановка, радиобиологические и гигиенические проблемы, прогноз опасности / Ю.Г. Григорьев, О.А. Григорьев. – М.: Экономика, 2016. – 574 с.
3. International Agency Research on Cancer (IARC) classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans // WHO. Press Release. Lyon, France. – 2011. – № 208. – P. 1-6.
4. Gutteridge, J.M.C. Free radicals in biology and medicine / J.M.C. Gutteridge, B. Halliwell. – Ed. 5th. – Oxford. : Oxford University Press, 2015. – 905 p.
5. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / H.L. Ha [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 16(48). – P. 6035-6043.
6. Effects of radiofrequency electromagnetic radiation emitted from a mobile phone base station on the redox homeostasis in different organs of Swiss albino mice / M. Zosangzuali [et al.] // *Electromagnetic Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 40, №3. – P. 393-407.
7. Grigoriev, Y. Methodology of Standards Development for EMF RF in Russia and by International Commissions: Distinctions in Approaches / Y. Grigoriev // *Dosimetry in Bioelectromagnetics*. Edited by Marko Markov. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Frankis Group, 2017. – P. 315-337.
8. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models / S.K. Natarajan [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2006. – Vol. 21, №6. – P. 947-957.
9. Сирота, Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы / Т.В. Сирота // *Биомедицинская химия*. – 2013. – Т. 59, №4. – С. 399-410.
10. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – №. 4. – С. 44-47.
11. Моин, В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // *Лаб. дело*. – 1986 г. – № 12. – С. 724-727.
12. Юсупова, Л.Б. О повышении точности определения активности глутатионредуктазы эритроцитов / Л.Б. Юсупова // *Лаб. дело*. – 1989. – № 4. – С. 19-21.
13. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R.H. Lindsay // *Analytical biochemistry*. – 1968. – Vol. 25. – P. 192-205.
14. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia / V. Witko-Sarsat [et al.] // *Kidney international*. – 1996. – Vol. 49, №5. – P. 1304-1313.
15. Peterson, G.L. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable / G.L. Peterson // *Analytical biochemistry*. – 1977. – Vol. 83, №2. – P. 346-356.
16. Калинина, Е.В. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов / Е.В. Калинина, Н.Н. Чернов, М.Д. Новичкова // *Успехи биологической химии*. – 2014. – Т. 54. – С. 299-348.

N.V. Chueshova, V.M. Schemelev, E.A. Shchurova, I.A. Cheshik

ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE LIVER OF MALE RATS AT DIFFERENT STAGES OF ONTOGENESIS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC EXPOSURE TO LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC FIELD

Currently, the World Health Organization (WHO) recognizes that radio frequency electromagnetic fields (RF EMF) are one of the most common sources of electromagnetic radiation and are significant factors for human health, having a pronounced biological effect. In addition, oxidative stress caused by hyperproduction of free radicals due to exposure to RF EMF is a factor that provokes the development of many diseases and, in particular, liver pathologies, including in the elderly.

For the first time, studies were conducted on the state of the antioxidant system of the liver of male rats at various stages of postnatal development (young, adult, aging and pre-senile periods) under conditions of chronic exposure to EMF from a Wi-Fi device (2,45 GHz, PD=

0,79±0,52 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, 24 h/day, daily) from the age of 50 days until they reach 24 months. In the cytosolic-microsomal fraction, the activity of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione-S-transferase was determined by spectrophotometry, and in the tissue homogenate, the concentration of protein-bound glutathione, sulfhydryl groups of proteins, total SH groups, reduced glutathione and protein oxidation products was determined.

The revealed changes in the state of the liver antioxidant system during chronic exposure to EMF from Wi-Fi equipment on the body during aging indicate activation of the glutathione-dependent system in experimental animals. The revealed changes are manifested in maintaining a stably elevated level of the reduced form of thiols in the liver tissue and are an adaptive response of cells to prolonged exposure of the body to EMF from Wi-Fi equipment.

Key words: *electromagnetic field, Wi-Fi, male rats, liver, antioxidant system*

Поступила 23.09.2024

УДК: 618.14-006.363-07-091.8
DOI: 10.58708/2074-2088.2024-2(32)-95-99

А.Ю. Захарко¹, А.С. Подгорная¹,
О.В. Мурашко¹, М.Ю. Жандаров¹,
А.Р. Ромбальская²

АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ МАТКИ С НЕОПРЕДЕЛЕННЫМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ (STUMP) В ГУ «РНПЦ РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

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

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

Статья посвящена анализу случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP), выявленных в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в период с 2017 по 2024 год. Удельный вес опухоли среди всех пациенток, прооперированных в обозначенный период по поводу лейомиомы, равен 0,38%. Средний возраст составил 43 (32–45) года. Клинические проявления заболевания и ультразвуковые характеристики опухоли идентичны лейомиоме матки. Патогистологические критерии STUMP сложны для выявления и редко устанавливались интраоперационно (20% случаев). За период наблюдения не выявлено случаев рецидивирования и метастазирования опухоли. Учитывая редкость опухоли, сложности предоперационной диагностики, отсутствовал единый протокол ведения пациентов.

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

Введение

STUMP — редкая и гетерогенная группа гладкомышечных опухолей с труднопрогнозируемым клиническим поведением.

Частоту возникновения STUMP трудно оценить. Среди женщин, перенесших гистерэктомию или миомэктомию по поводу предполагаемого диагноза лейомиомы, у 0,01% диагностируется STUMP [1, 2].

В настоящее время диагноз STUMP основан на критериях, одобренных ВОЗ в 2020 году, код ICD-O 8897/1 [3]:

- опухоли с очаговой или диффузной ядерной атипией без клеточного некроза и митотическим индексом 2–4 митоза/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 с количеством митозов более 6 на мм² (превышаю-

щее или равное 15 митотическим фигурам на 10 полей зрения высокого увеличения);

- опухоли с диффузной ядерной атипией и неопределённым митотическим индексом (обычно за счёт выраженного карioreксиса). В данном случае для определения митотического индекса может помочь фосфорилированный гистон H3 (PHH3).

Клиническая картина STUMP сопоставима с клинической картиной лейомиомы и диагноз обычно ставится после операции.

Большинство пациентов со STUMP не имеют осложнений после удаления опухоли.

По сравнению с саркомами, опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом имеют лучший прогноз. Однако у небольшой части пациентов может возникнуть рецидив, который способен привести к летальному исходу, поскольку биологический потенциал опухоли неопределен и рецидивы, малигнизация и метастазы возможны много лет спустя (средняя частота рецидивов — 11%, диагностированная в среднем через 51 месяц с момента первоначального диагноза). Было высказа-

но предположение, что рецидив более вероятен в более молодом возрасте [4].

Не существует надежных методов визуализации (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) для дифференциальной диагностики лейомиомы, STUMP и лейомиосаркомы. Для подтверждения правильного диагноза STUMP необходимо тщательное гистопатологическое исследование [5].

STUMP характеризуются медленным ростом, часто бессимптомным течением, при этом летальные случаи, вызванные этой опухолью, редки. Тем не менее, описаны случаи с быстрым неблагоприятным клиническим течением после появления метастазов [6].

Симптомы STUMP неспецифичны и аналогичны симптомам лейомиомы: обильные маточные кровотечения, боль, сдавление смежных органов, анемия [7].

Учитывая редкость возникновения STUMP и низкую частоту злокачественного потенциала, в настоящее время не существует стандартного руководства по лечению пациентов с этим заболеванием. Более того, поскольку случаи редки и труднодоступны для изучения, такие вопросы, как стратегия клинического ведения, выявление прогностических факторов и патогенез этого заболевания, остаются невыясненными. Мы собрали и проанализировали серию случаев STUMP в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», чтобы получить актуальную клиническую информацию.

Цель исследования – провести анализ клинических случаев гладкомышечных опухолей матки с неопределенным злокачественным потенциалом (STUMP).

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное описательное исследование пациентов с диагнозом STUMP, прооперированных в гинекологическом отделении учреждения с 2017 по июль 2024 года. Из 3 156 пациенток, прооперированных по поводу миомы матки (гистерэктомии, миомэктомии, в том числе гистерорезектоскопическим доступом), опухоли с

неопределенным злокачественным потенциалом выявлены у 12 человек (0,38%).

Результаты исследования

Медиана возраста составила 43 (32–45) лет (минимальный возраст — 26 лет, максимальный — 53 года), что согласуется с литературными данными [8]. 11 пациенток находились в репродуктивном и позднем репродуктивном возрасте, у одной женщины была менопауза в течение 1 года.

Акушерско-гинекологический анамнез: отсутствие беременности в анамнезе зафиксировано у 4 человек (33,3%), одна беременность была у 2 (16,7%) женщин, 2 беременности — у 3 (25%) пациенток, 3 — у 1 (8,3%), 4 беременности — у 2 (16,7%) женщин (рисунок 1).

У пяти (41,7%) пациенток не было родов в анамнезе, у 5 (41,7%) были одни роды, у 2 (16,7%) — двое родов (рисунок 2).

Медиана размера узлов равна 6,5 (8; 3) см, максимальный диаметр узла составил 27 см. У одной из пациенток диагностирован и гистологически подтвержден диффузный лейомиоматоз.

У 4 (33,3%) человек длительность предоперационного наблюдения за динамикой роста узла и клиническими проявлениями составила 1 год, у 2 женщин (16,7%) — 2 года, у 1 (8,3%) — 3 года, у 5 (41,7%) пациенток — более 5 лет. Наибольшая длительность динамического наблюдения составила 10 лет (рисунок 3).

У 10 (83,3%) женщин наблюдались аномальные маточные кровотечения (АМК), у 2 (16,6%) — болевой синдром и у 2 (16,6%) — нарушение функции тазовых органов. Только одна пациентка (8,3%) жалоб не предъявляла (рисунок 4).

Анемия легкой степени зафиксирована у 4 (33,3%) пациенток при поступлении в стационар для оперативного лечения.

Гормональную терапию в качестве предоперационной подготовки получали две женщины: одна из них принимала улипристала ацетат, вторая — агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. У одной из пациенток в течение 5 лет стояла левонор-

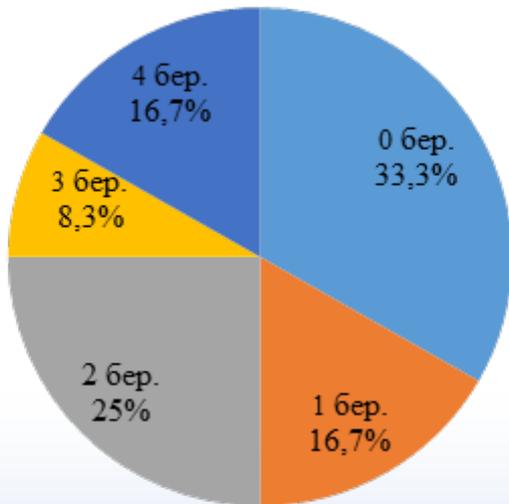


Рисунок 1 — Акушерско-гинекологический анамнез: количество беременностей

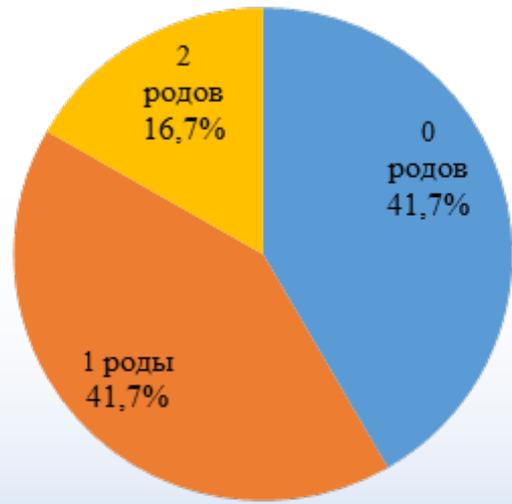


Рисунок 2 — Акушерско-гинекологический анамнез: паритет родов

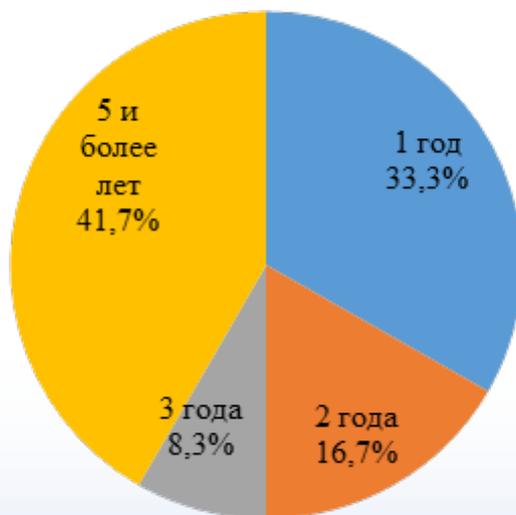


Рисунок 3 — Длительность предоперационного наблюдения



Рисунок 4 — Клинические проявления заболевания

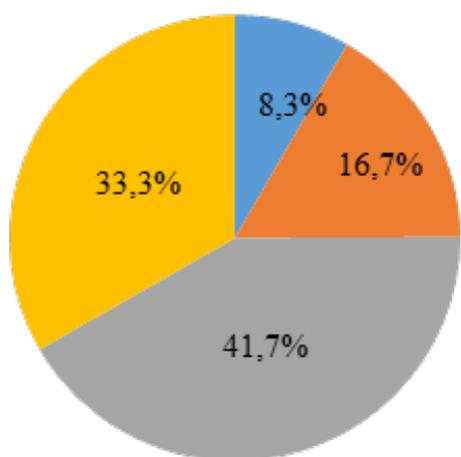
гестрелсодержащая внутриматочная система «Мирена» с целью лечения АМК.

Учитывая отсутствие надежных методов визуализации для дифференциальной диагностики лейомиомы, STUMP и лейомиосаркомы, на предоперационном этапе подозрений на пограничный или злокачественный характер опухоли не было. Объем оперативного лечения определялся клиникой заболевания, размерами и локализацией узлов, возрастом пациенток и на-

личием репродуктивных планов. Таким образом, у одной (8,3%) пациентки выполнена лапаротомия, тотальная гистерэктомия, у 2 (16,7%) — лапаротомия, субтотальная гистерэктомия, у 5 (41,7%) женщин — миомэктомия (у 4 лапаротомным доступом, у 1 — лапароскопическим), 4 (33,3%) — гистероскопическая резекция узла (рисунок 5).

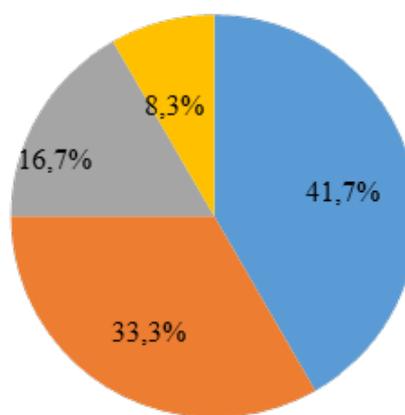
Интраоперационных осложнений у данных пациенток зафиксировано не было, послеоперационный период протекал без осложнений.

Срочное интраоперационное гистологическое исследование опухоли было проведено у 5 пациенток, из них у 4 диагно-



- ЛТ, тотальная гистерэктомия
- ЛТ, субтотальная гистерэктомия
- Миомэктомия
- ГРС, резекция узла

Рисунок 5 — Объем операции



- очаговая или диффузная ядерная атипия
- высокая митотическая активность
- некроз клеток
- легкая атипия с высокой митотической активностью

Рисунок 6 — Результаты патогистологического исследования

стирована простая клеточная лейомиома, и только у одной пациентки — эпителиодная лейомиома с неопределенным злокачественным потенциалом, что демонстрирует сложности установки патогистологического диагноза.

Согласно критериям, одобренным ВОЗ в 2020 году, у 5 (41,7%) пациенток ведущим патогистологическим критерием STUMP была очаговая или диффузная ядерная атипия, у 4 (33,3%) женщин — высокая митотическая активность, у 2 (16,7%) — некроз клеток, у одной (8,3%) пациентки — легкая атипия с высокой митотической активностью (рисунок 6).

Материалы патогистологического исследования были пересмотрены в условиях онкологического диспансера с использованием иммуногистохимического окрашивания. Диагноз STUMP подтвержден у 9 (75%) пациенток, у 3 (25%) женщин пограничный характер опухоли был исключен.

Принимая во внимание онконастороженность и отсутствие репродуктивных планов, 4 (33,3%) пациенткам выполнено повторное оперативное вмешательство, из них 3 — в объеме пангистерэктомии, 1 — тотальной гистерэктомии с сохранением яичников.

Все пациентки подлежали активному динамическому наблюдению, клиническо-

му осмотру и ультразвуковому исследованию органов малого таза и брюшной полости каждые 4–6 месяцев. За период наблюдения от 6 месяцев до 7 лет рецидивов опухоли выявлено не было. Однако следует отметить, что частота рецидивов очень неоднородна в разных исследованиях и может варьировать от 0 до 36% из-за сложной гистологической диагностики, ограниченного числа пациентов и различных периодов наблюдения. Согласно литературным данным, удельный вес местных рецидивов достигает 60%. Из отдаленных метастазов ведущее место занимают легкие (до 33%), брюшная полость, кости (15%) [6, 8].

У 4 (33,3%) пациенток имелись репродуктивные планы на момент хирургического лечения, однако по разным причинам ни одна из пациенток не забеременела.

Заключение

STUMP — редкая и гетерогенная группа опухолей с труднопрогнозируемым клиническим поведением. Удельный вес опухоли среди всех пациенток, прооперированных с 2017 по 2024 год по поводу лейомиомы матки в гинекологическом отделении ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», составил 0,38%. Клинические проявления заболевания и ультразвуковые характеристики опухоли были идентичны лейомиоме матки. Патогистологические критерии

STUMP сложны для выявления и редко устанавливались интраоперационно. Тотальная гистерэктомия является стандартным и наиболее распространенным хирургическим лечением, однако миомэктомия может и должна рассматриваться для женщин, желающих сохранить фертильность. На сегодня ни иммуногистохимические характеристики, ни серологические маркеры не являются полезными для определения прогноза и более высокого риска рецидива опухолей. Нет единого стандарта наблюдения за пациентками со STUMP, однако из-за возможности STUMP к рецидивам и метастазам, представляется целесообразным долгосрочное наблюдение: клинические осмотры каждые 6 месяцев в течение первых 5 лет после операции, затем ежегодные осмотры в течение еще 5 лет и ежегодное МРТ. Кроме того, меры контроля должны включать гинекологические осмотры, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза и рентгенографию органов грудной клетки. Пациентам, которые решают отложить операцию, чтобы сохранить фертильность, можно проводить ежегодную МРТ, заменяющую компьютерную томографию.

Библиографический список

1. 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.
2. 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.
3. Classification of Tumors Editorial Board . Female Genital Tumors. 5th ed. IARC; Lyon, France: 2020. Tumours of the uterine corpus.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
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. Recurrence of Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: A Systematic Review of the Literature / J.D. Giuseppe [et al.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 14, №9. – P. 2323.

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

ANALYSIS OF CASES OF SMOOTH MUSCLE TUMORS OF THE UTERUS WITH UNCERTAIN MALIGNANT POTENTIAL (STUMP) AT THE SI «REPUBLICAN RESEARCH CENTER FOR RADIATION MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY»

The article is devoted to the analysis of cases of uterine smooth muscle tumors with undetermined malignant potential (STUPM), identified in the State Institution «Republican Scientific and Practical Center of Russian Medical Research and Emergencies» in the period from 2017 to 2024. The proportion of tumor among all patients operated on for leiomyoma during the indicated period was 0,38%. The average age was 43 (32-45) years. Clinical manifestations of the disease and ultrasound characteristics of the tumor were identical to uterine leiomyoma. Pathological criteria for STUMP are difficult to identify and were rarely established intraoperatively (20% of cases). During the observation period, no cases of tumor recurrence or metastasis were detected. Considering the rarity of the tumor and the complexity of preoperative diagnosis, there was no uniform protocol for patient management.

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

Поступила 12.09.2024

УДК 616-089.819.843:616-092.12:615.2
DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-100-104

С.Л. Зыблев, А.Е. Силин,
В.Н. Мартинков, С.В. Зыблева,
А.В. Величко, Б.О. Кабешев

ДИНАМИКА УРОВНЯ ТАКРОЛИМУСА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

Оценен уровень такролимуса у реципиентов почечного трансплантата на 3-и, 10-е и 30-е сутки после трансплантации почки. Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию: ингибитор кальциневрина (такролимус), антипролиферативные лекарственные средства (азатиоприн или мофетил микофенолата) и преднизолон. Такролимус применялся в дозе 0,1 мг/кг в сутки. По нашим данным, концентрация такролимуса на 3-и сутки равнялась 5,2 [4,1; 5,5] нг/мл, на 10-е сутки составила 5,1 [2,5; 7,4] нг/мл ($p_{3,10} = 0,809$), на 30-е сутки после операции уровень такролимуса достиг показателя 8,2 [4,6; 10,2] нг/мл ($p_{10,30} = 0,0007$ и $p_{3,30} = 0,027$). Таким образом, при назначении такролимуса в рекомендованных дозировках у 8,6% реципиентов почечного трансплантата через месяц после операции концентрация препарата не превышала 4 нг/мл. При этом у 71% реципиентов почечного трансплантата на 30-е сутки послеоперационного периода концентрация такролимуса была выше 7 нг/мл.

Ключевые слова: иммуносупрессивная терапия, концентрация такролимуса, трансплантация почки, СYP3A4, фармакогеномика

Введение

Трансплантация почки считается более эффективной заместительной почечной терапией по сравнению с диализом [1]. Такролимус — самый распространенный иммунодепрессивный препарат, открытый в 1984 году и используемый с 1989 года до настоящего времени. Он представляет собой иммунодепрессант, принадлежащий к классу ингибиторов кальциневрина, и доступен в двух формах: с немедленным высвобождением (принимается два раза в день) и с пролонгированным высвобождением (для однократного приема). В крови основным резервуаром для такролимуса являются эритроциты, но процентное содержание лекарственного средства, связанного с ними, широко варьируется, что зависит от уровня гематокрита и способности эритроцитов связывать лекарственное средство [2]. Метаболизация его происходит в основном в печени и стенке кишечника за счет СYP3A4 и СYP3A5 с мини-

мальным вкладом СYP3A7. Такролимус эффективен в профилактике отторжения донорского органа и после трансплантации почки широко применяется в качестве иммунодепрессантов первой линии. Однако, обладая широким диапазоном внутри- и межиндивидуальной фармакокинетической изменчивости, он характеризуется узким терапевтическим окном [3]. Терапевтический лекарственный мониторинг особенно важен для медикаментов, которые имеют узкое терапевтическое окно. Для такролимуса существует небольшой терапевтический диапазон, а также повышенный риск потенциала лекарственного взаимодействия из-за неизбежной полипрагмазии. Например, от сопутствующего применения различных противомикробных препаратов в раннем, наиболее уязвимом, посттрансплантационном периоде [4]. Таким образом, терапевтический лекарственный мониторинг должен проводиться регулярно для поддержания целевого диапазона и

избежания чрезмерного воздействия, которое вызывает нефротоксичность, гипертонию или нейротоксичность [5].

С этой целью многие клиницисты пытаются найти баланс между назначением достаточного количества лекарственного вещества для получения желаемого клинического эффекта и минимизацией его системной токсичности [6]. Следовательно, мониторинг концентрации такролимуса необходим для своевременной коррекции применяемой дозы и профилактики чрезмерной иммуносупрессии.

Цель исследования — изучить динамику уровня такролимуса у реципиентов почечного трансплантата в первый месяц после пересадки почки.

Материал и методы исследования

Изучили 35 историй болезни реципиентов почечного трансплантата, которым выполнена пересадка почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г. Гомеля. Оценивали концентрацию такролимуса на 3-и, 10-е и 30-е сутки после трансплантации почки. Уровень такролимуса C_0 (нулевая концентрация) определяли натощак, до утреннего приема лекарственных средств.

Среди реципиентов почечного трансплантата было 19 (54,3%) мужчин и 16 (45,7%) женщин. Средний возраст составил $42,7 \pm 2,0$ года [95% ДИ 38,58; 46,73]. До трансплантации 91,4% пациентов находились на программированном гемодиализе и 8,6% — на перитонеальном диализе.

Все пациенты получали трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую ингибитор кальциневрина (такролимус), антипролиферативные ле-

карственные средства (азатиоприн или мофетил микофенолата) и преднизолон. Доза такролимуса составляла 0,1 мг/кг в сутки.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных — средним значением (доверительный интервал — М [ДИ -95%; +95%]) и медианой (интерквартильный размах — $Me [Q_1; Q_3]$). Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных.

Результаты исследования

По результатам нашего исследования выявлена следующая (представленная в таблице) динамика концентрации такролимуса в крови реципиентов.

Так, уровень такролимуса на 3-и сутки равнялся 5,2 [4,1; 5,5] нг/мл. На 10-е сутки значимого роста не наблюдалось: концентрация такролимуса составила 5,1 [2,5; 7,4] нг/мл (Wilcoxon Test $p_{3,10}=0,809$). Только к 30-м суткам концентрация такролимуса значимо выросла и достигла показателя 8,2 [4,6; 10,2] нг/мл (Wilcoxon Test $p_{10,30}=0,0007$ и $p_{3,30}=0,027$).

В нашей стране целевые уровни такролимуса определены в приложении 4 к клиническому протоколу «Трансплантация почки (взрослое население)» №31 от 13.02.2023. В течение первых шести месяцев после пересадки почки концентрация такролимуса должна превышать 8 нг/мл. Однако, по литературным данным

Таблица — Концентрации такролимуса в крови реципиентов, нг/мл, $Me [Q_1; Q_3]$.

	Сутки			Wilcoxon Test
	3-и	10-е	30-е	
Такролимус	5,2 [4,1; 5,5]	5,1 [2,5; 7,4]	8,2 [4,6; 10,2]	$p_{3,10}=0,809$ $p_{10,30}=0,0007$ $p_{3,30}=0,027$

рекомендованные целевые концентрации такролимуса со временем претерпевают некоторые изменения. В частности, в исследовании профессора Хенрика Экберга указано, что у 75% пациентов, получающих такролимус, с лучшими клиническими результатами его базовая концентрация C_0 составляла от 4 до 11 нг/мл в первый месяц после трансплантации [7]. Однако в более позднем исследовании рекомендовано достижение целевой концентрации такролимуса, превышающей 7 нг/мл [8]. Так, за последнее десятилетие терапевтическая концентрация такролимуса C_0 значительно изменилась. На Европейской консенсусной конференции 2009 года она принята в диапазоне всего лишь 3–7 нг/мл [9], а уже по результатам второго консенсусного отчета в 2019 году целевой уровень такролимуса составил 4–12 нг/мл, а концентрация превышающая 7 нг/мл названа более предпочтительной [10]. По нашим данным, достижение уровня такролимуса, превышающего 7 нг/мл через месяц после пересадки, наблюдалось у 25 реципиентов (71% пациентов). А концентрация такролимуса ниже 4 нг/мл на 30-е сутки после трансплантации почки отмечена всего у 3 пациентов (8,6%).

Однако лекарственный мониторинг не эффективен для определения соответствующей начальной дозы. В настоящее время выявлено несколько клинических фармакокинетических факторов, влияющих на уровень такролимуса, включая потребление пищи, диарею, гемолитическую анемию, заболевания печени и почек, а также генетические полиморфизмы [11].

Концепция «персонализированной медицины» и «точной медицины» заключается в том, что каждый пациент уникален и должен получать пользу от индивидуальной терапии с учетом его собственного метаболизма, клинической истории, генетического фона и эпигенетических факторов. Конечной целью прецизионной медицины при трансплантации является максимальная эффективность лекарственного средства и минимизация токсичности для каждого отдельного пациента, достигнутая

отсутствием передозировки и ее последующих серьезных нежелательных явлений. Фармакогенетика была первоначальной областью изучения индивидуальных различий в реакции на лекарственные препараты и сосредоточена на изучении моногенных признаков — таких, как полиморфизмы одиночных нуклеотидов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов. Благодаря новому и постоянному прогрессу в понимании молекулярной основы действия лекарственных препаратов и генетических детерминант реакции на них, фармакогеномика стремится выявить людей, которые будут реагировать на определенное лекарственное лечение по сравнению с теми, у кого вероятность реакции низкая. К сожалению, не все имеющиеся знания нашли применение в клинической практике. В настоящее время большинство ассоциаций генов и лекарственных препаратов, показавших некоторую клиническую обоснованность, не нашли применения в клинических условиях [12].

Несмотря на эти ограничения, фармакогеномика является очень перспективной областью клинических исследований и в будущем позволит с помощью сложных алгоритмов рассчитать индивидуальную дозировку лекарственных средств. Хотя было показано, что определение дозы до начала иммуносупрессивного лечения на основе данных о специфическом полиморфизме может снизить передозировку и токсичность препарата, в клинической практике пациентов редко генотипируют. А ведь сегодня существует более 250 лекарственных средств, этикетки которых включают рекомендации по генетическому анализу [13]. Вместо этого проводятся постоянные корректировки дозы иммуносупрессоров в первые недели после операции на основе традиционного терапевтического мониторинга препарата.

Хорошо известно, что в области трансплантологии первые месяцы имеют решающее значение для избежания эпизодов отторжения и сохранения долгосрочной функции трансплантата [14]. Поэтому очень важ-

но назначать правильную терапевтическую дозу иммуносупрессантов с самого начала. Однако масса тела пациента является единственным инструментом, который фактически используется для определения дозы такролимуса в клинической практике.

Добавление генетического скрининга известных полиморфизмов, участвующих в метаболизме такролимуса, к знанию веса тела позволило бы идентифицировать медленных и быстрых метаболизаторов и, таким образом, скорректировать начальные дозы лекарственного средства.

Выводы

При назначении такролимуса в рекомендованных дозировках у 8,6% реципиентов почечного трансплантата через месяц после операции концентрация препарата не превышала 4 нг/мл. В то же время у 71% реципиентов почечного трансплантата на 30-е сутки послеоперационного периода концентрация такролимуса была более 7 нг/мл.

Библиографический список

1. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial / O. Thomusch [et al.] // *Lancet*. – 2017. – № 388. – P. 3006-3016.
2. Use of pharmacogenetics to optimize immunosuppressant therapy in kidney-transplanted patients / V. Urzi Brancati [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, №8. – P. 1798.
3. Correlation between gene polymorphism and blood concentration of calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: An overview of systematic reviews / L. Su [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – № 26. – P. 16113.
4. Wolf, U. A drug safety concept (I) to avoid polypharmacy risks in transplantation by individual pharmacotherapy management in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants / U. Wolf // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, №9. – P. 2300.
5. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence / N. Issa [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 602-612.
6. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients / L.M. Andrews [et al.] // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2017. – Vol. 13, №12. – P. 1225-1236.
7. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study / H. Ekberg [et al.] // *Transplantation*. – 2009. – № 87. – P. 1360-1366.
8. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: a randomized study / P. Gatault [et al.] // *Am J Transplant*. – 2017. – № 17. – P. 1370-1379.
9. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the european consensus conference / P. Wallemacq [et al.] // *Ther Drug Monit*. – 2009. – Vol. 31, №2. – P. 139-152.
10. Therapeutic drug monitoring of Tacrolimus- Personalized therapy: second Consensus Report / M. Brunet [et al.] // *Ther Drug Monit*. – 2019. – Vol. 41, №3. – P. 261-307.
11. Vanhove, T. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: a mechanistic review / T. Vanhove, P. Annaert, D.R.J. Kuypers // *Drug Metab Rev*. – 2016. – Vol. 48, №1. – P. 88-112.
12. Pharmacogenomics of old and new immunosuppressive drugs for precision medicine in kidney transplantation / S. Turolo [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12, №13. – P. 4454.
13. Wysocki, K. Pharmacogenomics in clinical care / K. Wysocki, D. Seibert // *J. Am. Assoc. Nurse Pract*. – 2019. – Vol. 31. – P. 443-446.
14. Non-linear relationship between tacrolimus blood concentration and acute rejection after kidney transplantation: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies / S. Yin [et al.] // *Curr. Pharm. Des*. – 2019. – Vol. 25. – P. 2394-2403.

S.L. Zyblev, A.E. Silin, V.N. Martinkov, S.V. Zybleva, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev

DYNAMICS OF TACROLIMUS LEVELS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

We studied 35 medical histories of renal transplant recipients who underwent kidney transplantation in the surgical department (transplantation, reconstructive and endocrine surgery) of RRCRM&HE in Gomel. Tacrolimus concentrations were assessed on days 3, 10, and 30 after kidney transplantation. The tacrolimus C_0 (zero concentration) level was determined fasting,

before the morning administration of medications. Among kidney transplant recipients, there were 19 (54,3%) men and 16 (45,7%) women. The mean age was $42,7 \pm 2,0$ years [95% CI 38,58; 46,73]. Before transplantation, 91,4% of patients were on programmed hemodialysis and 8.6% on peritoneal dialysis. All patients received triple immunosuppressive therapy: a calcineurin inhibitor (tacrolimus), antiproliferative drugs (azathioprine or mycophenolate mofetil), and prednisolone. Tacrolimus was administered at a dose of 0,1 mg/kg per day. According to our data, the concentration of tacrolimus on day 3 was 5,2 [4,1; 5,5] ng/ml, on day 10 it was 5,1 [2,5; 7,4] ng/ml ($p_{3,10} = 0,809$), on day 30 after surgery the tacrolimus level reached 8,2 [4,6; 10,2] ng/ml ($p_{10,30} = 0,0007$ and $p_{3,30} = 0,027$). Thus, when tacrolimus was administered at recommended doses, 8,6% of renal transplant recipients failed to achieve concentrations exceeding 4 ng/ml one month after surgery. Moreover, on day 30 of the postoperative period, the concentration of tacrolimus exceeded 7 ng/ml in 71% of renal transplant recipients.

Key words: *tacrolimus concentration, kidney transplantation*

Поступила 20.09.2024

ЗАМЕЩЕНИЕ ДЕФЕКТОВ НАРУЖНОГО НОСА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ХРЯЩЕВЫХ АЛЛОГРАФТОВ: ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И КОСМЕТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

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

²УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь;

³У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Беларусь

В статье представлено исследование результатов 73 реконструкций наружного носа с использованием аллогенных хрящевых графтов. Послеоперационные осложнения развились в 9 наблюдениях (12,3%), 2 случая (2,7%) связаны с хрящевым графтом. Пациенты и эксперты оценили косметический результат реконструкции по 5-балльной шкале. Оценки пациентов были статистически значимо выше, чем оценки экспертов для показателей «крыло носа» ($p=0,001$), «размер носовых отверстий» ($p=0,005$), «цвет кожи носа» ($p=0,028$), «положение носа» ($p=0,028$). Снижение оценок наиболее часто регистрировали для показателей «крыло носа», «спинка носа», «размер носовых отверстий», «цвет кожи носа». Приемлемый результат общего вида носа отмечен в 62 наблюдениях (84,9%). Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография наружного носа выполнены 12 пациентам через 2 года и более после реконструкции. Наличие хрящевого аллогraftа в месте имплантации без признаков лизиса и деформации подтверждено обоими методами. Проведенное исследование позволяет заключить, что хрящевой материал от трупных доноров может быть эффективно использован для реконструкции наружного носа.

Ключевые слова: дефект наружного носа, реконструкция наружного носа, хрящевой графт, аллогенный хрящ

Введение

Реконструкция наружного носа (НН) имеет целью не только устранение утраченных тканей, но и обеспечение естественного вида анатомических частей (АЧ) [1]. Важным аспектом является придание естественной и стабильной формы НН [2]. Для этого используют импланты (графты) из хрящевых тканей или искусственных материалов [3]. С их помощью восстанавливают утраченные фрагменты кости и хряща, обеспечивают стабильное положение дистальных субъединиц, моделируют естественный рельеф НН [4, 5]. При реконструкции НН с имплантацией графтов удается достичь приемлемых результатов в 80–90% случаев [6], частота местных послеоперационных осложнений находится в пределах 3–4% [6, 7].

Каждый из материалов для изготовления графта имеет свои преимущества и недостатки. Искусственные материалы характеризуются относительно высокой стоимостью, отличаются по механическим характеристикам, существует риск формирования асептических гранулём и отторжения [8]. Недостатки аутохряща: ограниченность материала, дополнительная травма и затрата времени, возможные инволюционные изменения хряща [9]. Аллогенный хрящ не вызывает иммунной реакции [10], его объем не ограничен, можно подбирать образец без инволютивных изменений [11]. В доступной литературе обнаружено незначительное число публикаций об использовании аллохряща для реконструкции носа. Воз-

можно, это связано с недостатком информации о влиянии аллохряща на заживление раны в лоскутной хирургии и о его долговременной стабильности. Анализ результатов реконструкции НН с использованием хрящевых аллографтов (ХАГ) позволяют получить эти данные.

Цель исследования — проанализировать непосредственные и отдаленные результаты реконструкции НН с использованием ХАГ.

Материал и методы исследования

Исследованы результаты 73 реконструкций НН с использованием ХАГ, выполненных в Гомельском областном клиническом онкологическом диспансере и в Гомельской областной клинической больнице в 2013–2020 гг. Половозрастные показатели: мужчины — 32, женщины — 41, медианный возраст 66 (59; 71) лет. Причины дефектов: удаление злокачественного новообразования — 58 (79%), вторичный дефект после лечения рака кожи — 12 (16%), механическая травма — 2 (3%), ринофима — 1 (1%).

Площадь утраченных тканей: одна АЧ — 12 наблюдений, две АЧ — 44, три АЧ и более — 17. Распределение по глубине: дефект только наружной кожи — 11 наблюдений, дефект кожи и мышечно-фасциального слоя — 15, дефект всех слоев — 47.

Регистрировали частоту послеоперационных осложнений (ПО), нуждаемость в корригирующих вмешательствах, косметический результат (КР) реконструкции. Оценка КР была выполнена через 6 месяцев после завершения реконструктивных мероприятий. Исследование результатов по Nasal Appearance and Functional Evaluation Questionnaire (NAFEQ) [12] включало оценку вида кончика носа, крыла носа, спинки носа, размера носовых отверстий, цвета кожи НН, положения НН, общего вида НН по 5-балльной шкале отдельно пациентом и тремя независимыми экспертами. Эксперты оценивали результат по фотографическому изображению,

использовали среднее значение из трех оценок. Сравнивали распределение субъективных и экспертных оценок каждого из параметров.

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc, USA). Данные возраста и оценок представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Для сравнения показателей использованы следующие критерии: распределение оценок — критерий Wilcoxon, частота приемлемых результатов — критерий χ^2 McNemar. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы $p = 0,05$.

Результаты исследования

Для реконструкции НН использовали свежемороженый хрящ из ребра трупных доноров. Во всех наблюдениях ХАГ был размещен в непосредственном контакте с кожным лоскутом. Доля дефектов более двух АЧ, дистальной локализации, с утратой всех слоев НН составила 47 из 73 или 64,4%. Микроциркуляторные нарушения (МН) были представлены у 35 пациентов исследуемой группы (47,9%).

ПО развились в 9 наблюдениях (12,3%). В их числе: расхождение краев кожной раны — 4, некроз кожного лоскута — 3, расхождение краев раны с последующим отторжением графта — 1, абсцесс в зоне вмешательства — 1. Все случаи ПО зарегистрированы у пациентов с МН. Обнажение графта отмечено в 4 случаях при расхождении краев раны или некрозе лоскута. В трех из этих случаев ХАГ постепенно покрывался грануляционной тканью и сохранялся в зоне реконструкции. Лишь в одном наблюдении произошло отторжение импланта. Этот случай, а также развитие абсцесса, могут быть трактованы как ХАГ-ассоциированные ПО (2 из 73 реконструкций, 2,7%).

Распределение оценок косметического результата представлено в таблице. Градация: 5 баллов — отлично, 4 — хорошо, 3 — посредственно, 2 — плохо, 1 — очень плохо (таблица).

Таблица — Распределение оценок по показателям NAFEQ

Показатель	Распределение по баллам, число наблюдений										Уровень, p
	Оценки пациентов					Оценки экспертов					
	5	4	3	2	1	5	4	3	2	1	
Кончик носа	64	8	1	-	-	61	8	4	-	-	0,076
Крыло носа	49	22	1	1	-	39	23	10	1	-	0,001
Спинка носа	58	11	3	1	-	58	9	4	2	-	0,463
Размер носовых отверстий	57	13	3	-	-	49	16	7	1	-	0,005
Цвет кожи носа	63	10	-	-	-	56	15	2	-	-	0,028
Положение носа	64	8	1	-	-	61	8	4	-	-	0,028
Общий вид носа	42	27	4	-	-	35	26	10	1	-	0,007

Пациенты и эксперты наиболее низко оценили такие частные параметры, как «крыло носа», «спинка носа» и «размер носовых» отверстий. Отмечена статистическая значимость при сравнении оценок экспертов и пациентов для показателей «крыло носа», «размер носовых отверстий», «цвет кожи носа», «положение носа». Меньшая требовательность пациентов к результатам может быть объяснена тем, что пациенты невольно сопоставляют результат реконструкции с видом опухоли до операции, а не с естественным видом АЧ. Положение или вид кожного рубца, избыточная толщина кожной площадки лоскута были основной причиной снижения оценки (рисунок 1). В ряде случаев снижение оценки могло быть связано с неестественным положением, размером или образованием вторичного дефекта (рисунок 2).

Общий вид носа является интегральным показателем КР. Экспертная оценка общего вида носа составила 4 (4; 5), что ниже, чем оценка пациентов 5 (4; 5), различие статистически значимое ($p=0,007$). Частота приемлемых результатов (4 или 5 баллов) составила 62 (84,9%) по мнению экспертов и 69 (94,5%) — по мнению пациентов (рисунок 3). Различие по этому показателю не является статистически значимым ($p=0,371$). Полученные результаты в целом соответствуют публикуемым данным [8, 9, 14]. Это позволяет предположить, что ХАГ не оказывает негативного влияния на КР. Частные показатели NAFEQ показали сопоставимую частоту приемлемых результатов — $p>0,05$ во всех

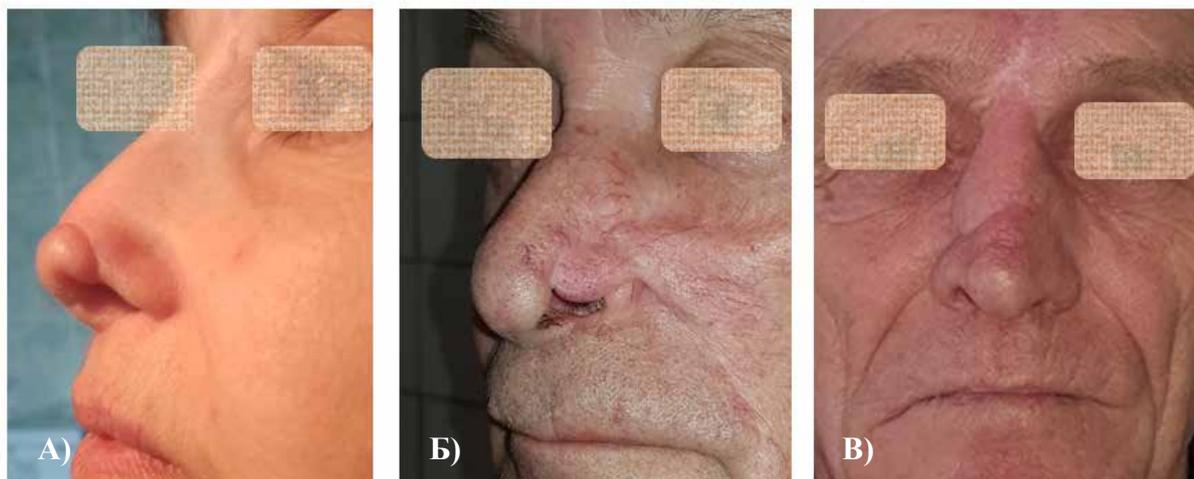
парах сравнения. Показания к корригирующим операциям были определены в 10 случаях (13,6%), однако 4 пациента отказались от повторного вмешательства. Шесть выполненных коррекций позволили улучшить результат.

Чтобы определить состояние ХАГ в отдаленном периоде, выполнено ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография тканей лица через 2 и более года после реконструкции (рисунок 4) у 12 пациентов. При ультразвуковом исследовании не отмечено уменьшения линейных размеров, положения и существенного изменения формы графта. Очертания ХАГ были четкими по всему периметру, вокруг хряща визуализировалась фиброзная капсула. При магнитно-резонансной томографии также удалось обнаружить ХАГ у всех обследованных пациентов. Фрагмент хряща находился в зоне имплантации, его размеры соответствовали заданным при формировании графта из биопрепарата.

Полученные данные свидетельствуют о сохранении ХАГ в тканях НН после реконструкции на протяжении двух и более лет без признаков лизиса и деформации. Это может быть объяснено недоступностью клеточных антигенов графта для иммунной реакции со стороны реципиента.

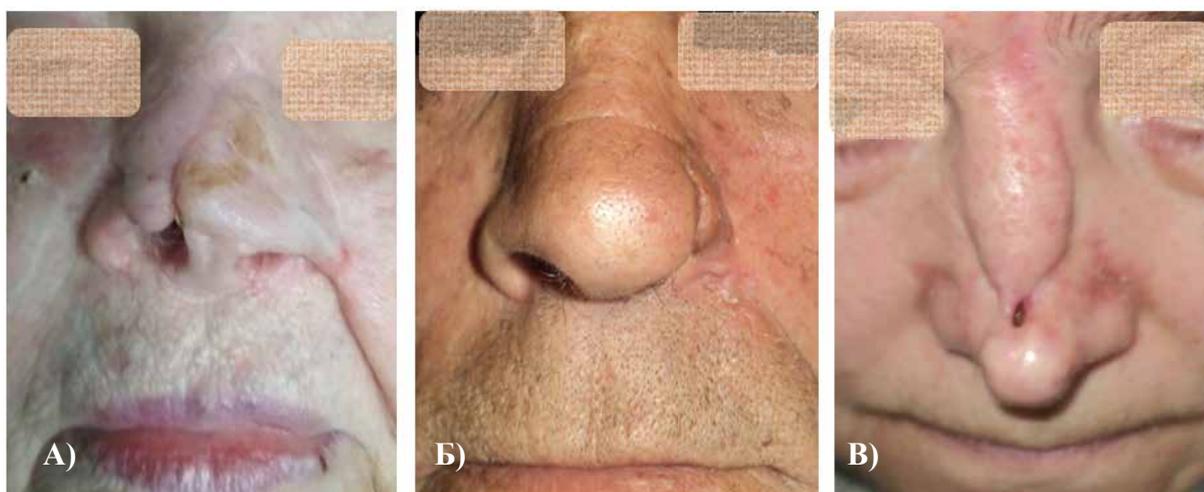
Выводы

Общая частота осложнений при реконструкции носа с использованием хрящевых аллогraftов составила 12,3%, частота осложнений, непосредственно ассоциированных с графтом, составила 2,7%.



А — рубец кончика носа; Б — деформация крыла носа; В — избыточная толщина рубца в области спинки носа.

Рисунок 1 — Снижение оценки по частным показателям

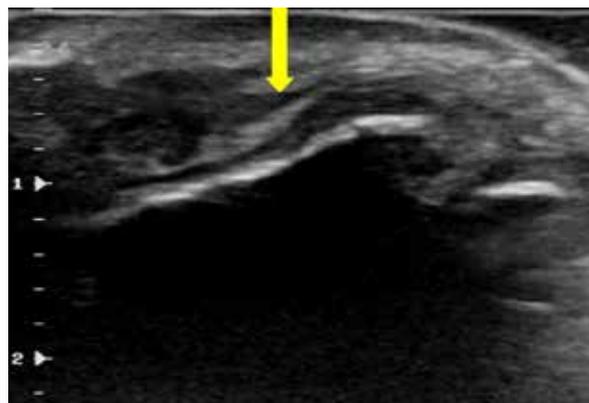


А — неестественное положение кончика носа; Б — неестественный размер крыла носа;
В — вторичный дефект спинки носа

Рисунок 2 — Снижение оценки по частным показателям



Рисунок 3 — Вид носа с экспертными оценками 5 баллов



А — ХАГ в тканях крыла носа слева, магнитно-резонансная томография;
Б — ХАГ в тканях крыла носа слева, ультразвуковое исследование

Рисунок 4 — Снижение оценки по частным показателям

Приемлемый косметический результат общего вида носа был достигнут в 94,5% случаев по мнению пациентов и в 84,9% случаев по мнению экспертов. Различие по этому показателю не является статистически значимым ($p=0,371$).

Оценки пациентов наиболее часто были снижены для таких частных показателей, как «крыло носа», «спинка носа», «размер носовых отверстий»; оценки экспертов снижены для показателей «крыло носа», «спинка носа», «размер носовых отверстий», «цвет кожи носа». Оценки пациентов были статистически значимо выше, чем оценки экспертов, по показателям «крыло носа» ($p=0,001$), «размер носовых отверстий» ($p=0,005$), «цвет кожи носа» ($p=0,028$), «положение носа» ($p=0,028$).

При ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии тканей носа удалось выявить хрящевой аллогraft без признаков лизиса и деформации у всех обследованных пациентов.

Библиографический список

1. Joseph, A.W. Reconstruction of the Nose / A.W. Joseph, C. Truesdale, S.R. Baker // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2019. - № 27(1). – P. 43-54.
2. Austin, G.K. Reconstruction of nasal defects: contemporary approaches / G.K. Austin, W.W. Shockley // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2016. – № 24(5). – P. 453-460.
3. Immerman, S. Cartilage grafting in nasal reconstruction / S. Immerman, W.M. White, M. Constantinides // *Facial Plast Surg Clin North Am.* – 2011. – № 19(1). – P. 175-182.
4. Singh, D.J. Nasal Reconstruction: Aesthetic and Functional Considerations for Alar Defects / D.J. Singh, S.P. Bartlett // *Facial Plastic Surgery.* – 2003. – № 111. – P. 639-648.
5. Yong, J.S. Repair of Intermediate-Size Nasal Defects: A Working Algorithm / J.S. Yong, J.J. Christophel, S.S. Park // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2014. – № 140(11). – P. 1027-1033.
6. Long-term Use and Follow-up of Irradiated Homologous Costal Cartilage Grafts in the Nose / R.H. Kridel, F. Ashoori, E.S. Liu, C.G. Hart // *Arch Facial Plast Surg.* – 2009. – № 11(6). – P. 378-394.
7. Ali, B. Morbidity associated with structural graft use in paramedian forehead flap / B. Ali [et al.] // *J Craniofac Surg.* – 2021. – № 32. – P. 888-891.
8. Ionita, S. Polypropylene meshes and other alloplastic implants for soft tissue and cartilage nasal reconstructive surgery – a literature review / S. Ionita, S. Popescu, I. Lascar // *Romanian Journal of Rhinology.* – 2015. – № 5(18). – P. 87-94.
9. Fedok, F.G. Costal Cartilage Grafts in Rhinoplasty / F.G. Fedok // *Clin Plast Surg.* – 2015. – № 43(1). – P. 201-212.
10. Read-Fuller, A.M. The Use of Allogeneic Cartilage for Grafting in Functional and Reconstructive Rhinoplasty / A.M. Read-Fuller [et al.] // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2018. – № 76(7). – P. 1560.e1-1560.e7.
11. Юрковский, А.М. Сонографическое исследование реберного хряща *ex vivo*: связь между эхопаттерном и гистологической структурой / А.М. Юрковский [соавт.] // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae.* – 2021. – № (27)2. – С. 48-55.
12. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – № 250(2). – P. 187-196.
13. Moolenburgh, S. E. Psychological, Functional and Aesthetic Outcome after Nasal Reconstruction. 2009. Rotterdam: Ipskamp Drukkers BV. – 159 p.

S.A. Ivanov, O.G. Khorov, A.M. Yurkovsky, A.S. Bogomaz

**NASAL DEFECT RECONSTRUCTION USING CARTILAGE ALLOGRAFTS:
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND COSMETIC OUTCOMES**

This article presents study of immediate and long-term outcomes following 73 nasal reconstruction using cartilage allografts. Postoperative complications developed in 9 cases (12,3%). Two cases (2,7%) were associated with cartilage allograft. Cosmetic outcome was evaluated minimally in 6 months after reconstruction. Patients and experts evaluated 6 particular parameters and total nasal appearance using 5-point scale. Patient scores were higher than expert scores for nasal alar ($p=0,001$), nostril size ($p=0,005$), nasal skin color ($p=0,028$), nasal position ($p=0,028$). Declined scores were more common registered for parameters nasal alar, nasal dorsum, nostril size, nasal skin color. Experts defined total nasal appearance as acceptable (4 or 5 points) in 62 cases (84,9%). Twelve patients underwent ultrasonography and magnetic resonance tomography of facial tissues in minimally 2 years after reconstruction. Cartilage allografts within reestablished nasal subunits were identified using both methods. No significant deformities and dystrophic changes were discovered. This study showed that allogeneic cadaver cartilage can be used effectively for nasal reconstruction.

Key words: *nasal defect, nasal reconstruction, cartilage graft, allogeneic cartilage*

Поступила 11.09.2024

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ СИМПТОМОВ У РАБОЧИХ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

¹Национальный институт охраны труда и окружающей среды Вьетнама, г. Ханой, Вьетнам;

²Вьетнамско-российский тропический центр, г. Ханой, Вьетнам.

Исследование проведено во Вьетнаме среди 1 228 рабочих (836 — рабочие по производству стали, 392 — по производству керамической плитки) с целью изучения риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди работников. В исследовании использовался скрининговый опросник для хронической обструктивной болезни легких в сообществе, основанный на «Руководстве по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких», предоставленном Министерством здравоохранения.

Результаты показали, что доля рабочих с риском ХОБЛ составила 8,6% (9,7% — среди рабочих по производству стали и 6,4% — среди рабочих по производству керамической плитки). Риск ХОБЛ имеет тенденцию увеличиваться с возрастом и стажем работы. Среди тех, кто находится в группе риска ХОБЛ, уровни воздействия пыли, токсичных паров и курения составили 10,2%, 11,6% и 51,8% среди рабочих по производству стали и 7,2%, 9,9% и 36,0% — среди рабочих по производству керамической плитки. Факторы окружающей среды, воздействию которых подвергались рабочие, включали тепло, шум, пыль и токсичные пары/химикаты. Уровни их влияния составили 58,6%, 93,3%, 94,3% среди рабочих по производству стали и 47,7%, 90,6%, 88,5% — среди рабочих по производству керамической плитки. Ежедневный уровень курения составил 24,3% и 20,4%. Ежедневное курение в 3,6 раза повышает риск развития ХОБЛ по сравнению с некурящими ($p < 0,001$; 95%CI=2,37–5,35).

Исследование выявило повышенный риск ХОБЛ среди рабочих, подвергающихся воздействию пыли, токсичных паров и курения. Авторы предложили несколько мер по предотвращению риска ХОБЛ на рабочем месте, включая улучшение условий труда, повышение медицинских услуг, регулярные медицинские обследования и усиление коммуникации по управлению ХОБЛ.

Ключевые слова: сталелитейные рабочие, рабочие по производству керамической плитки, хроническая обструктивная болезнь легких, курение

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным респираторным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить. Заболевание характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, возникающим вследствие аномалий дыхательных путей и/или альвеол (часто — из-за воздействия вредных частиц или газов, при этом табачный дым является основным фактором риска). Загрязнение

воздуха и дым от биомассовых топлив также являются важными факторами риска для ХОБЛ. Сопутствующие заболевания и обострения ухудшают состояние.

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, приводя к увеличению социально-экономического бремени [1]. По данным эпидемиологических исследований, число случаев ХОБЛ в 2010 году оценивалось примерно в 385 миллионов случаев (с глобальной распространенностью — 11,7%),

и являлось причиной около 3 миллионов смертей ежегодно. Вьетнамское исследование эпидемиологии ХОБЛ 2009 года показало уровень распространенности 4,2% среди лиц старше 40 лет. С увеличением уровня курения в развивающихся странах и старением населения в развитых странах, ожидается, что распространенность ХОБЛ будет расти, а к 2030 году количество смертей из-за ХОБЛ и связанных с ним нарушений составит ежегодно около 4,5 миллиона.

Контроль факторов риска (курение, пыль и токсичные газы на рабочем месте) наряду с пропагандой физической активности, ранним выявлением, постоянным и долгосрочным мониторингом заболеваемости на уровне первичных медицинских учреждений, имеет важное значение для профилактики и контроля ХОБЛ, а также других неинфекционных заболеваний.

Несмотря на включение программ профилактики неинфекционных заболеваний в национальную стратегию здравоохранения, мы по-прежнему сталкиваемся с двойным бременем заболеваний. В то время как заболеваемость и смертность от инфекционных заболеваний снижаются, неинфекционные заболевания, такие как сердечно-сосудистые недуги и гипертония, диабет и ХОБЛ, быстро растут, составляя 73% от общего числа смертей и 66% — от общего бремени заболеваний. Эти неинфекционные заболевания являются основной причиной перегрузки больниц, вызывая значительные экономические и социальные последствия из-за пожизненных затрат на лечение, снижения производительности труда и серьезных последствий для здоровья работников и общества.

Особое значение данного исследования заключается в том, что впервые во Вьетнаме проводится исследование такого масштаба с участием большого количества работников на производственных предприятиях. Вьетнам, будучи тропической страной с определенными климатическими условиями, предоставляет уникальные возможности для изучения влияния этих факторов на распространенность и развитие

ХОБЛ. Понимание этих факторов риска и управление ими имеет критическое значение для улучшения здоровья работников и снижения экономических и социальных последствий заболевания.

Цель исследования — описать риск хронической обструктивной болезни легких среди работников на двух производственных предприятиях.

Объекты и методы исследования

Исследование было проведено среди 1 228 рабочих на двух производственных объектах в 2022 году. Работники сталеплавильного производства — 836 человек, работники производства керамической плитки — 392 человека.

Дизайн исследования

Исследование было разработано с использованием метода описательного сечения:

- Анкетирование и оценка условий труда, восприятия работы, рабочей среды и факторов риска ХОБЛ.
- Скрининг ХОБЛ.
- Консультация по решениям для предотвращения ХОБЛ.

Методы сбора и обработки данных:

- Анкетирование технологических процессов, характеристик мастерских, режима труда и отдыха, и средств индивидуальной защиты.
- Анкетирование характеристик и природы производства, влияния и восприятия рабочей среды.
- Оценка статуса курения (сигареты, трубочный табак) и привычек, связанных с потреблением алкоголя.

Применение анкет для скрининга ХОБЛ в сообществе в соответствии с Решением №4562/QD-ВУТ Министерства здравоохранения от 19 июля 2018 года о выпуске профессиональных документов «Руководство по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» [2].

Диагностика лиц с риском ХОБЛ, если они соответствуют как минимум 3 из 5 фак-

торов (наличие кашля несколько раз в день в большинстве дней; наличие мокроты в большинстве дней; более легкая одышка по сравнению с другими людьми того же возраста; старше 40 лет; наличие истории курения или текущего курения).

Консультации по решениям для предотвращения ХОБЛ проводились на рабочем месте.

Все собранные данные были введены в электронные таблицы и обработаны с использованием программы SPSS 26.0.

Результаты исследования и обсуждение

Из 1 228 включённых в исследование рабочих 836 представляют группу по производству стали и 392 — группу по производству керамической плитки (таблица 1). В группе по производству стали 99,6% мужчин и только 0,4% женщин, в то время как в группе по производству керамической плитки мужчины составляют 67,1%, а женщины — 32,9%. Обе группы состоят из рабочих среднего возраста с относительно большим опытом работы.

Средний возраст в группе по производству стали составляет $31,98 \pm 4,05$ года, а средний стаж работы — $5,50 \pm 1,66$ лет, в то время как в группе по производству керамической плитки средний возраст составляет $38,48 \pm 6,65$ года, а средний стаж работы — $11,90 \pm 4,89$ лет.

Характеристики условий труда

Основная деятельность сталелитейного завода направлена на производство железа, стали и чугуна. Завод занимается производством, переработкой и выпуском продукции, связанной с металлургией, — литьем, прокатом и вторичной обработкой стали. Процесс производства стали включает несколько этапов: получение сырья из железной руды, выплавку стали, литье стали, прокат стали, её вторичную обработку.

Основным направлением деятельности завода по производству керамической плитки является производство плитки и фритты с проектной мощностью 15 миллионов м²/год для керамической плитки. Основной технологический процесс включает обработку сырья, прессование плитки, сушку плитки, глазурование, обжиг плитки, классификацию и упаковку готовой продукции.

Проведена оценка восприятия рабочей среды рабочими, включёнными в исследование (таблица 2). Доля рабочих, которые считают, что они часто сталкиваются с высокими температурами, шумом, пылью и токсичными парами/химикатами на рабочем месте, относительно высока.

Оценка факторов риска ХОБЛ

Статус курения

Ежедневный уровень курения в группе по производству стали составляет 24,3%,

Таблица 1 — Общие характеристики исследуемых объектов

Общие характеристики исследуемых объектов	Производство стали n = 836 (%)	Производство керамической плитки n = 392 (%)	Всего n = 1228 (%)
Общее количество объектов	836 (68,1)	392 (31,9)	1228 (100)
Мужчины	833 (99,6)	263 (67,1)	1116 (90,6)
Женщины	3 (0,4)	129 (32,9)	132 (8,4)

Таблица 2 — Восприятие рабочей среды

Восприятие рабочей среды	Производство стали n = 836 (%)	Производство керамической плитки n = 392 (%)	Всего n = 1228 (%)
Чрезмерная температура воздуха	490 (58,6)	187 (47,7)	677 (55,1)
Воздействие шума	780 (93,3)	355 (90,6)	1135 (92,4)
Воздействие пыли	788 (94,3)	347 (88,5)	1135 (92,4)
Воздействие токсичных паров/химикатов	456 (54,5)	131 (33,4)	587 (45,6)

а в группе по производству керамической плитки — 20,4%. Средний возраст начала курения в обеих группах составляет $23,80 \pm 4,42$ года и $24,63 \pm 7,29$ года соответственно. Среднее количество выкуриваемых сигарет в день в обеих группах составляет $8,5 \pm 4,73$ сигареты и $9,93 \pm 6,38$ сигареты соответственно. Среднее количество курений трубочного табака в день в обеих группах составляет $5,93 \pm 3,08$ и $7,83 \pm 4,7$ соответственно. Уровень курения в обеих группах относительно высок и составляет в среднем около полпачки в день. Ежедневный уровень курения выше в группе по производству стали в сравнении с группой по производству керамической плитки.

Что касается риска для тех, кто живет с курильщиками, мы также оценили долю людей, проживающих или работающих с курильщиками, в обеих группах, которая составляет 59,9% и 50,8% соответственно. Среднее количество лет, прожитых и проработанных с курильщиками, составляет $5,73 \pm 4,36$ года и $11,89 \pm 8,28$ года соответственно. Доля людей, проживающих или работающих с курильщиками, относительно высока в обеих группах, причем большее количество лет — в группе по производству керамической плитки ($p < 0,001$).

Вьетнам является одной из 15 стран с наибольшим числом курильщиков в мире (около 16 миллионов человек). Согласно опросу 2010 года, уровень курения среди мужчин остается высоким и составляет

47,4% по сравнению с целевым показателем 20%. Среди некурящих 55,9% тех, кто подвергается воздействию табачного дыма на рабочем месте; доля частого воздействия табачного дыма дома составляет 67,6%. Уровень курения в обеих исследуемых группах ниже, чем в сообществе, но доля людей, проживающих или работающих с курильщиками, сопоставима с уровнем в сообществе.

Риск воздействия пыли на рабочем месте

Для оценки факторов риска ХОБЛ мы также проанализировали воздействие на организм человека пыли. Учитывались три группы факторов: тип дымного топлива, используемого при приготовлении пищи дома (дрова, солома, рисовая шелуха, уголь и т.д.); дым, пыль, токсичные пары в жилой среде; дым, пыль, токсичные пары на рабочем месте (таблица 3).

Исследование показало, что уровень воздействия каждого фактора риска в группе по производству стали составил 32,8%, 24,6% и 67,2% соответственно, а в группе по производству керамической плитки — 12,8%, 14,3% и 70,2%. Показатели в обеих группах демонстрируют статистически значимую разницу и свидетельствуют о том, что риск их воздействия в группе по производству стали выше по сравнению с группой по производству керамической плитки.

Кроме того, специфический анализ риска ХОБЛ показал, что среди лиц, находящихся

Таблица 3 — Риск воздействия пыли

Риск воздействия пыли	Производство стали n = 836 (%)	Производство керамической плитки n = 392 (%)	Всего n = 1228 (%)
Семья использует дымные виды топлива для приготовления пищи: дрова, солому, рисовую шелуху, уголь и т.д. (дым биомассы)	274 (32,8)	50 (12,8)	324 (26,4)
Среда обитания загрязнена кухонным дымом, промышленной пылью, токсичными парами	206 (24,6)	56 (14,3)	262 (21,3)
Воздействие дыма от производственных процессов, химических веществ, органической пыли, неорганической пыли на рабочем месте	562 (67,2)	275 (70,2)	837 (68,2)

в группе риска по ХОБЛ, подвергались воздействию пыли 10,2% рабочих в группе по производству стали и 7,2% — в группе по производству керамической плитки.

Оценка риска ХОБЛ

Результаты показывают, что риск ХОБЛ в группе по производству стали составляет 9,7%, а в группе по производству керамической плитки — 6,4%; общий показатель — 8,6% (таблица 4).

Оценка уровня ХОБЛ по возрастным группам (20–29 лет; 30–39 лет и >40 лет): уровни риска ХОБЛ в группе по производству стали составили 8,5%, 9,3% и 27,6% соответственно, а в группе по производству керамической плитки — 7,1%, 2,5% и 12,1% соответственно. Таким образом, уровень ХОБЛ по возрасту имеет тенденцию увеличиваться с возрастом, а соответствующие группы среди рабочих по производству стали имеют более высокие показатели, чем среди рабочих по производству керамической плитки, с статистической значимостью ($p < 0,05$).

Оценка уровня ХОБЛ по стажу работы (3–5 лет; 5–10 лет и >10 лет): уровни риска ХОБЛ в группе по производству стали составили 12,4%, 8,6% и 12,5% соответственно, а в группе по производству кера-

мической плитки — 6,7%, 4,4% и 7,0% соответственно. Как и в возрастной группе, уровень ХОБЛ имеет тенденцию увеличиваться с увеличением стажа работы, а соответствующие группы среди рабочих по производству стали имеют более высокие показатели, чем группы среди рабочих по производству керамической плитки, с статистической значимостью ($p < 0,001$).

Что касается риска курения и ХОБЛ, таблица 5 показывает, что среди лиц, находящихся в группе риска по ХОБЛ, 51,9% рабочих в группе по производству стали и 36,0% рабочих в группе по производству керамической плитки были курильщиками.

Группа ежедневного курения имеет уровень симптомов ХОБЛ 18,0% (таблица 6); группа не курящих ежедневно имеет уровень симптомов ХОБЛ 5,8%. Ежедневные курильщики имеют риск появления симптомов ХОБЛ в 3,6 раза выше по сравнению с некурящими ($p < 0,001$; 95%CI=2,37-5,35).

Оценка уровней ХОБЛ в глобальном сообществе показывает аналогичные результаты во многих исследованиях. Отчет CDC о уровнях ХОБЛ и поведенческих факторах риска в 2013 году показывает, что приблизительно 6,4% взрослых в возрасте 25 лет и старше имеют ХОБЛ. Авторы так-

Таблица 4 — Скрининг на риск ХОБЛ

Риск ХОБЛ	Производство стали n = 836 (%)	Производство керамической плитки n = 392 (%)	Всего n = 1228 (%)
В группе риска ХОБЛ	81 (9,7)	25 (6,4)	106 (8,6)
Не в группе риска ХОБЛ	755 (90,3)	367 (93,6)	1122 (91,4)

Таблица 5 — ХОБЛ и курение

Курение	В группе риска ХОБЛ		Не в группе риска ХОБЛ		p
	*Производство стали n = 81 (%)	**Производство керамической плитки n = 25 (%)	Производство стали n = 755 (%)	Производство керамической плитки n = 367 (%)	
Да	42 (51,9)	9 (36,0)	161 (21,3)	71 (19,3)	<0,001* =0,046**
Нет	39 (48,1)	16 (64,0)	594 (78,7)	296 (80,7)	

Таблица 6 — Оценка корреляции между курением и риском ХОБЛ

Ежедневное курение	Симптомы ХОБЛ		НЕТ		χ^2	p	OR	CI
	n	%	n	%				
ДА	n	18,0	232	82,0	41,1	<0,001	3,6	2,37–5,35
НЕТ	51	5,8	804	94,2				

же рекомендуют курильщикам, у которых диагностирована ХОБЛ, бросить курить, так как это может замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить проблемы с подвижностью, вызванные заболеванием.

В исследовании 2008 года во Франции, проведенном Roche, N. и др., был оценен уровень ХОБЛ у 5 008 субъектов в возрасте ≥ 40 лет. Результаты показали уровень ХОБЛ в 7,5% [3, 4]. Между тем, исследование сообщества в Великобритании в 2015 году сообщило уровень ХОБЛ 1,8%; к 2016 году было диагностировано примерно 1,2 миллиона человек (2% населения) с ХОБЛ, причем уровень увеличился до 7,2% [5, 6].

В исследовании 2007 года в Китае, проведенном Zhong, N. и др., был диагностирован ХОБЛ у 20 245 участников, заполнивших диагностическую анкету ХОБЛ. Результаты показали уровень ХОБЛ в 8,2%, при этом у мужчин уровень составил 12,4%, а у женщин — 5,1% [7].

В Азиатско-Тихоокеанском регионе статистика 2003 года показала уровень распространенности ХОБЛ в 12 странах региона на уровне 6,3%. Уровень распространенности ХОБЛ в каждой стране варьировался от 3,5% в Гонконге и Сингапуре до 6,7% во Вьетнаме (уровень ХОБЛ во Вьетнаме относительно выше среднего уровня по региону) [8].

Глобальная статистика показывает, что распространенность ХОБЛ у лиц в возрасте ≥ 40 лет варьируется от 7% до 12%, причем большинство стран попадают в диапазон 7–9%. Распространенность увеличивается с возрастом, и во всех странах уровень выше у мужчин, чем у женщин [9]. Таким образом, риск ХОБЛ в глобальном сообществе сопоставим с результатами нашего исследования, которые показывают 9,7% в группе по производству стали и 6,4% — в группе по производству керамической плитки.

Уровень ХОБЛ в сообществе Вьетнама также претерпел много изменений, при этом распространенность увеличивается со временем. Отчет 2007 года показал национальную распространенность ХОБЛ на уровне 2,2% по всем возрастным группам,

с 3,4% — у мужчин и 1,1% — у женщин. Уровень ХОБЛ у лиц в возрасте ≥ 40 лет составил 4,2%, в то время как у лиц младше 40 лет — только 0,4%. В исследовании 2006 года, проведенном Ngo Quy Chau в Ханое, в котором участвовали 2 583 человека в возрасте ≥ 40 лет, общий уровень ХОБЛ составил 4,7%, с 7,1% — у мужчин и 2,5% — у женщин [10].

Исследование 2010 года, проведенное Nguyen Viet Nhung и коллегами, оценило распространенность ХОБЛ у лиц в возрасте 40 лет и старше, показав, что наибольшая распространенность была в северном Вьетнаме на уровне 5,7%, по сравнению с 4,6% в центральном Вьетнаме и 1,9% в южном Вьетнаме, со статистической значимостью ($p < 0,001$) [3, 4].

Однако исследование 2013 года, проведенное Duong Dinh Chinh и коллегами, оценивающее факторы риска и уровни ХОБЛ в сообществе, показало распространенность ХОБЛ на уровне 6,42%, с 83,13% — у мужчин; наибольшая распространенность была у лиц старше 60 лет, составляя 59,81% [11].

Кроме того, исследование 2015 года, проведенное Nguyen Viet Nhung и коллегами, показало национальный уровень ХОБЛ во Вьетнаме на уровне 8,1%, с особенно высокой распространенностью в городских районах — на уровне 11,1%. Уровень у мужчин был почти в три раза выше, чем у женщин — на уровне 12,9% по сравнению с 4,4%, со статистической значимостью ($p < 0,001$) [12].

Таким образом, уровни ХОБЛ во Вьетнаме показывают много сходств с результатами нашего исследования, с высоким уровнем у мужчин и средним уровнем ХОБЛ, сопоставимым со средним уровнем обеих групп.

В контексте распространенности ХОБЛ среди рабочих также наблюдается несколько точек сходства. В исследовании 2016 года, проведенном Kraim-Leleu и др., оценивающим распространенность ХОБЛ среди сталеплавильщиков, результаты показали, что рабочие доменных печей имели наибольший риск ХОБЛ в этом исследова-

нии, с уровнем 7,6%. Этот уровень ниже уровня в группе по производству стали (9,7%), но выше, чем в группе по производству керамической плитки (6,4%).

Исследование распространенности ХОБЛ в промышленной зоне, проведенное Chu Thi Hanh в 2007 году, с участием рабочих нескольких промышленных предприятий в Ханое, показало уровень ХОБЛ на уровне 4,5% у мужчин и 0,7% у женщин; эти результаты ниже, чем в других исследованиях во Вьетнаме, и ниже, чем в нашем исследовании, возможно, из-за отсутствия в исследовании пожилых участников [13].

Для дальнейшего анализа факторов риска ХОБЛ мы оценили дополнительные корреляции, такие как воздействие пыли, токсичных паров, курение и употребление алкоголя. Уровни риска ХОБЛ в группе по производству стали составили 10,2%, 11,6%, 51,9% и 90,1% соответственно, а соответствующие уровни в группе по производству керамической плитки — 7,2%, 9,9%, 36,0% и 84,0%. Эти результаты показывают, что более высокие уровни факторов риска соответствуют более высоким уровням риска ХОБЛ, со статистической значимостью ($p < 0,05$), и уровни риска особенно высоки у тех, кто употребляет алкоголь и курит.

Глобальные оценки риска ХОБЛ показывают очень высокие уровни распространенности. Исследование 2015 года, проведенное Van Gemert и др. в Уганде, оценивало уровни ХОБЛ, связанные с дымом биомассы. Результаты показали, что 40% тех, кто подвергся воздействию дыма биомассы с раннего возраста, имели ХОБЛ с возрастом начала заболевания в диапазоне от 30 до 40 лет, и 31% мужчин и 74% женщин имели ХОБЛ [14].

Исследование 2018 года, проведенное Lytras и др., оценивающее 3 343 рабочих, показало, что участники, подвергавшиеся воздействию биологической пыли, имели более высокие уровни ХОБЛ, чем те, кто не подвергся воздействию, с увеличением уровня ХОБЛ на 2,7% у тех, кто подвергся воздействию пыли [15].

Многие глобальные исследования также рассматривают влияние курения на уровни ХОБЛ. Курение, по оценкам, вызывает 71% случаев рака легких, 42% случаев хронических легочных заболеваний и 10% случаев сердечно-сосудистых заболеваний. Курение также является фактором риска для нескольких инфекций, таких как туберкулез легких и инфекции нижних дыхательных путей. Согласно исследованию 2014 года, проведенному Hagstad, S. и др., уровни ХОБЛ связаны с увеличением воздействия табачного дыма: 4,2% (без воздействия табачного дыма), 8,0% (воздействие табачного дыма дома), 8,3% (предыдущее воздействие табачного дыма на рабочем месте) и 14,7% (воздействие табачного дыма дома и предыдущее и текущее воздействие на рабочем месте) [16].

В исследовании, проведенном среди взрослых курильщиков и с историей легочных заболеваний, установлено, что из 10 192 взрослых курильщиков 854 имели ХОБЛ (8,4%), при этом уровень также увеличивается у тех, кто имел историю пневмонии в детстве [17].

Влияние курения и профессионального загрязнения пылью значительно влияет на риск ХОБЛ. По словам доктора Роберта Уайза из Центра астмы и аллергии Джона Хопкинса, среди всех факторов воздействия вдыхания табачный дым является основным фактором риска в большинстве стран, хотя только около 15% курильщиков имеют клинические симптомы ХОБЛ; история курения в течение 40 пачек-лет или более является особенно предсказательным признаком. Даже без клинических симптомов курильщики имеют более высокий риск развития ХОБЛ, чем некурящие. Кроме того, пассивное курение, загрязнение воздуха, воздействие химических веществ и профессиональная пыль (например, минеральная и хлопковая пыль) или вдыхание химических веществ (например, кадмия) способствуют риску ХОБЛ, но имеют меньшее значение, чем курение [1].

Во Вьетнаме исследование 2009 года, проведенное Tran Hoang Thanh и колле-

гами в отделении респираторных заболеваний больницы Бач Май, показало, что большинство диагнозов ХОБЛ поставлено после 20 лет курения, и через 20 лет курение остается высоким риском для всех субъектов.

Заключение

Воздействие окружающей среды — жара, шум, пыль и токсичные пары/химикаты — среди причин возникновения ХОБЛ отмечены у 58,6%, 93,3%, 94,3% и 54,5% рабочих по производству стали и 47,7%, 90,6%, 88,5% и 33,4% рабочих по производству керамической плитки, соответственно.

Влияние чрезмерной интенсивности рабочего стресса на возникновение болезни зарегистрировано у 80,4% рабочих по производству стали и 73,2% рабочих по производству керамической плитки.

Факторы риска хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Ежедневные уровни курения составляли 24,3% и 20,4%. Доля людей, проживающих или работающих с курильщиками, составляла 59,9% и 50,8% среди рабочих по производству стали и рабочих по производству керамической плитки, соответственно.

Средний возраст начала курения составлял $23,8 \pm 4,42$ и $24,63 \pm 7,29$ лет; количество выкуриваемых сигарет/трубчатого табака в день составляло $8,5 \pm 4,73$; $5,93 \pm 3,08$ и $9,93 \pm 6,38$; $7,83 \pm 4,7$; количество лет, прожитых и работавших с курильщиками, составляло $5,73 \pm 4,36$ и $11,89 \pm 8,28$ среди рабочих по производству стали и рабочих по производству керамической плитки, соответственно.

Уровень воздействия дыма, пыли и токсичных паров на рабочем месте составлял 67,2% и 70,2% среди рабочих по производству стали и рабочих по производству керамической плитки, соответственно.

Уровень риска ХОБЛ

Общий уровень риска ХОБЛ составлял 8,6%, с 9,7% — среди рабочих по произ-

водству стали и 6,4% — среди рабочих по производству керамической плитки. Риск ХОБЛ имеет тенденцию увеличиваться с возрастом и стажем работы.

Среди лиц, находящихся в группе риска по ХОБЛ, уровни воздействия дыма, пыли, токсичных паров и курения составляли 10,2%, 11,6%, 51,8% и 7,2%, 9,9%, 36,0% среди рабочих по производству стали и рабочих по производству керамической плитки, соответственно.

Рекомендации

- Улучшить рабочую среду: увеличить вентиляцию, снизить тепло, пыль и шум.
- Повысить потенциал медицинских услуг на предприятиях: профилактика и контроль ХОБЛ.
- Регулярные медицинские осмотры: раннее выявление и управление ХОБЛ.
- Образование в области здоровья: снижение рискованного поведения и продвижение физической активности.
- Обеспечить здоровое питание: консультации по питанию и отказу от курения.
- Усилить коммуникацию и образование по управлению ХОБЛ.

Этика в исследовании: Данное исследование соответствовало высочайшим этическим стандартам и было одобрено этическим комитетом Министерства здравоохранения Вьетнама. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов и обеспечили прозрачность на всех этапах исследования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование и поддержка: Исследование проведено в рамках научно-исследовательского проекта по охране труда Национального института охраны труда и окружающей среды Министерства здравоохранения Вьетнама.

Благодарности: Исследовательская группа выражает благодарность коллегам, внесшим значительный вклад в исследование.

Библиографический список

1. Chronic obstructive pulmonary disease / S.A. Christenson [et al.] // 2022. – N 11;399(10342). –

- P.2227-2242. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6.
2. Decision No. 4562/QĐ-BYT of the Ministry of Health dated 19/7/2018 on the issuance of professional documents «Guidelines for diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease».
 3. Sy, D.N. Study on the epidemiology of chronic bronchopulmonary disease in Vietnam / D.N. Sy // Journal of Practical Medicine. – 2009. – Vol. 704(2). – P. 8-11.
 4. Study on the epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in Vietnam / T.X. Nguyen [et al.] // Journal of Practical Medicine. – 704, No. 2. – 2010.
 5. Lan V.T.H., Dzung L.T., Quyen B.T.T., et al. (2021), "Impact of Central Quarantine Inside a Lockdown Hospital Due to COVID-19 Pandemic on Psychological Disorders among Health Care Staffs in Central Hospitals of Hanoi, Vietnam, 2020", Health Serv Insights, 14, 1178632921999662.
 6. Nguyen Bach Ngoc, Vu Mai Lan, Nguyen Thi Kim Phung et al. (2019), "Description of the situation and some factors related to stress, depression, and anxiety among internal medicine nurses at the 108 Central Military Hospital", Journal of Clinical Medicine and Pharmacy 108.
 7. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey / N. Zhong [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol.176(8). – P.753-760. doi: 10.1164/rccm.200612-1749OC.
 8. Regional COPD Working Group. COPD prevalence in 12 Asia-Pacific countries and regions: projections based on the COPD prevalence estimation model. // Respirology. – 2003. – N 2. –192-198. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00460.x.
 9. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. / S.H. Landis [et al.] // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. – 2014. – N 9. – P. 597-611. doi: 10.2147/COPD.S61854.
 10. Chau, N.Q. Study on the epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease in several northern provinces and cities of Vietnam. / N.Q. Chau // Clinical Medicine Journal – Bach Mai Hospital. – 2006. – N. 11. – P. 59-64.
 11. Chinh, D.D. Survey on characteristics and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Vinh city, Nghe An. / D.D. Chinh, N.D. Hoi, N.D. Ky // Journal of Practical Medicine. – 2013. – Vol. 879(9). – P. 91-93.
 12. The prevalence and patient characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers in Vietnam and Indonesia: An observational survey / N. Viet [et al.] – Respirology. – 2015. – Vol. 20(4). – P. 602-611.
 13. Hanh, C.T. Study on clinical and epidemiological characteristics of chronic obstructive pulmonary disease among workers in several industrial plants in Hanoi, Doctoral thesis in medicine / C.T. Hanh // Hanoi Medical University. – 2007.
 14. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda (FRESH AIR Uganda): a prospective cross-sectional observational study. / F. van Gemert [et al.] – Lancet Glob Health. – 2015. – Vol. 3(1). – Pe 44-51. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70337-7.
 15. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. / T. Lytras [et al.] – Thorax. – 2018. – Vol. 73(11). – P. 1008-1015. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-211158.
 16. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. / S. Hagstad [et al.] – Chest. – 2014. – Vol.145(6). – P. 1298-1304. doi: 10.1378/chest.13-1349.
 17. COPDGene Investigators. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. / L.P. Hayden [et al.] – Respir Res. – 2015. – Vol. 16(1). – P.115. doi: 10.1186/s12931-015-0273-8.

T.H. Nguen, D.Sh. Nguen, V.D. Chan, F.K. Dao, T.B.L. Nguen, M.T. Nguen

PREVALENCE OF RESPIRATORY SYMPTOMS IN INDUSTRIAL WORKERS

The study was conducted in Vietnam among 1,228 workers (836 steel workers and 392 ceramic tile workers) to investigate the risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among workers. The study used a screening questionnaire for chronic obstructive pulmonary disease in the community based on the «Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease» provided by the Ministry of Health.

The results showed that the proportion of workers at risk of COPD was 8,6% (9,7% among steel workers and 6,4% among ceramic tile workers). The risk of COPD tends to increase with age and length of service. Among those at risk of COPD, the levels of exposure to dust, toxic fumes, and smoking were 10,2%, 11,6%, and 51,8% among steel workers and 7,2%, 9,9%, and 36,0% among ceramic tile workers. The environmental factors to which the workers

were exposed included heat, noise, dust and toxic fumes/chemicals with the levels of exposure being 58,6%, 93,3%, 94,3% among steel workers and 47,7%, 90,6%, 88,5% among ceramic tile workers, respectively. The daily smoking rate was 24,3% and 20,4%. Daily smoking was associated with a 3.6-fold higher risk of developing COPD compared to non-smokers ($p<0,001$; 95%CI=2,37-5,35).

The study found an increased risk of COPD among workers exposed to dust, toxic fumes and smoking. The authors suggested several measures to prevent the risk of COPD in the workplace, including improving working conditions, increasing health services, regular health check-ups, health education and strengthening communication on COPD management.

Key words: *Steel workers, ceramic tile workers, chronic obstructive pulmonary disease, smoking*

Поступила 19.09.2024

УДК 616.155.34:616.155.194.18-056.7]-
053.2
DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-121-126

И.А. Новикова¹, К.С. Макеева¹,
Е.Ф. Мицура²

ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ СФЕРОЦИТОЗОМ

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

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

Данное исследование посвящено изучению функциональной активности нейтрофилов периферической крови у детей с наследственным сфероцитозом — одной из наиболее распространенных форм врожденных гемолитических анемий. Впервые проведено комплексное исследование различных аспектов реактивности нейтрофилов при этой патологии, включая их способность к образованию активных форм кислорода и формированию внеклеточных ловушек (нетоз). Результаты показали значительные изменения в функциональной активности нейтрофилов у пациентов с наследственным сфероцитозом вне гемолитического криза, в частности — повышенную способность к образованию активных форм кислорода и усиленный нетоз. Особенно выраженная активация нетоза наблюдалась у пациентов младшей возрастной группы (до 5 лет). Выявлены корреляции между показателями нетоза и количеством эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови пациентов. Исследование вносит значительный вклад в изучение взаимосвязи между патологией эритроцитов и функциональным состоянием нейтрофилов, что ранее не было подробно изучено в контексте наследственного сфероцитоза.

Ключевые слова: наследственный сфероцитоз, нейтрофилы, нетоз, эритроциты

Введение

Наследственные гемолитические анемии представляют собой гетерогенную группу генетически обусловленных патологий, характеризующихся сокращением продолжительности жизни эритроцитов и персистирующим гемолизом. В спектре этих заболеваний наследственный сфероцитоз (НС) занимает особое место, являясь одной из наиболее распространенных форм врожденных гемолитических анемий. Эпидемиологические данные свидетельствуют о частоте встречаемости НС 1:2000 в популяциях Северной Европы и Северной Америки [1]. Однако эти цифры могут быть заниженными, учитывая существование субклинических и легких форм заболевания, которые часто остаются недодиагностированными.

Патогенез НС обусловлен генетическими абберациями, затрагивающими

один или несколько белков мембраны и цитоскелета эритроцитов. Эти белки играют ключевую роль в поддержании структурной целостности и морфологической пластичности эритроцитов. Мутации в генах, кодирующих эти белки, приводят к нарушению нормальной двояковогнутой формы эритроцитов, что существенно снижает их деформируемость и, как следствие, сокращает время циркуляции в кровотоке [2]. Клинический фенотип НС крайне вариабелен: от бессимптомных форм до тяжелых гемолитических анемий, требующих регулярных трансфузий эритроцитарной массы [1, 2]. Эта вариабельность клинических проявлений создает определенные диагностические трудности и подчеркивает необходимость индивидуального подхода к ведению пациентов. Классическая триада симптомов НС включает желтуху, анемию и спленомегалию. Однако клини-

ческая картина может осложняться развитием гематологических кризов различной этиологии: гемолитических, апластических или мегалобластных [2, 3]. Эти кризы представляют собой наиболее серьезные осложнения НС и требуют немедленного медицинского вмешательства.

Современные исследования в области иммунологии и гематологии существенно расширили наше понимание роли эритроцитов в иммунных процессах организма. Эритроциты, традиционно рассматриваемые как пассивные переносчики кислорода, в настоящее время признаны активными участниками иммунных реакций [4, 5]. В частности, они осуществляют транспорт иммунных комплексов, связывая их через рецептор к С3-компоненту комплемента, что обеспечивает полноценную элиминацию комплексов из организма системой фагоцитирующих клеток [6]. Контактное взаимодействие эритроцитов с нейтрофилами через сиалогликопротеины может подавлять их активацию и потенциально снижать воспалительные реакции [4]. Компоненты цитоплазмы эритроцитов, высвобождающиеся в процессе гемолиза, влияют на общую реактивность организма [4, 7]. Данный эффект также может реализовываться через систему нейтрофильных гранулоцитов, которые являются важнейшим компонентом врожденного иммунитета и в большом количестве представлены в периферической крови [7, 8]. Известны различные проявления реактивности нейтрофилов, посредством которых эти клетки осуществляют защиту от патогенов, — хемотаксис, фагоцитоз, образование активных продуктов кислорода, формирование внеклеточных ловушек (нетоз) и другие [9]. Особенности функциональных свойств нейтрофилов крови при патологии мембран эритроцитов исследованы мало.

Цель исследования

Поставлена задача изучить параметры функциональной активности нейтрофилов периферической крови у детей с наследственным сфероцитозом.

Материал и методы исследования

В нерандомизированное контрольное исследование были включены 25 пациентов в возрасте от 1 до 16 лет (медиана возраста — 8 лет, мальчиков — 72%, девочек — 28%), которые наблюдались в онкологическом гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» с диагнозом «Наследственный сфероцитоз». В исследование не включали пациентов с гемолитическим кризом с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, а также после спленэктомии. В качестве контрольной группы было проанализировано 50 сопоставимых по полу и возрасту практически здоровых лиц, не имеющих гематологических заболеваний и без клинико-лабораторных признаков иммунологической недостаточности.

После получения информированного согласия пациента или законных представителей ребенка были взяты образцы периферической крови из кубитальной вены 25 пациентов с НС и 50 детей контрольной группы. Всем пациентам кроме стандартного клинико-биохимического обследования проведена оценка функционального статуса нейтрофилов — поглотительная активность клеток, способность к формированию активных форм кислорода (АФК) и формированию внеклеточных сетей. Материалом для исследования служила взвесь лейкоцитов, полученных из гепаринизированной крови (10 Ед/мл), с содержанием нейтрофилов 5×10^6 клеток/мл. В качестве индуктора применяли инактивированный нагреванием музейный штамм *S. aureus* ATCC 25923, который предварительно был опсонизирован сывороткой здоровых лиц.

Поглотительную активность оценивали в реакции фагоцитоза *S. aureus* с подсчетом процента фагоцитирующих нейтрофилов (фагоцитарный индекс, ФИ) и среднего числа бактерий в клетке (фагоцитарное число, ФЧ). Способность к продукции АФК оценивали в реакции восстановления нитросинего тетразолия (Nitroblue tetrazolium, NBT-тест) в спонтанном (NBT-

спонтанный, NBTсп, %) и стимулированном *S. aureus* (NBT-стимулированный, NBTст, %) вариантах теста с микроскопической оценкой окрашенных нейтральным красным препаратов. Учитывали количество нейтрофилов с гранулами диформаза на 200 сосчитанных гранулоцитов.

Способность к формированию внеклеточных сетей оценивали микроскопически по методу И.И. Долгушина и соавт. [10] в нашей модификации [11]. Клетки инкубировали при температуре 37°C в течение 30 (витальный, ранний нетоз, NET30) и 150 минут (суицидальный, поздний нетоз, NET150). Использовали спонтанный (без предварительной активации) и стимулированный *S. aureus* варианты постановки теста (NETсп и NETст соответственно).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 12.0». Для оценки нормальности распределения использован критерий Шапиро-Уилка. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов: критерий Манна-Уитни, коэффициент Спирмена. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q₁; Q₃). Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты оценки функционального статуса нейтрофилов пациентов с наследственным сфероцитозом представлены в таблице 1

Как следует из таблицы 1, у обследованных пациентов при сравнении параметров функционального статуса нейтрофилов с контрольной группой сопоставимого возраста выявлено значимое увеличение стимулированного варианта NBT-теста — 53,0% (48,0; 58,0) и 46,0% (42,0; 51,0) соответственно ($p = 0,00001$). Образование активных форм кислорода в спонтанном варианте теста (NBTсп) значимо не изменялось.

Способность нейтрофилов крови к поглощению тест-частиц (ФИ) у пациентов и здоровых лиц не различалась, но отмечалось снижение среднего количества бактерий (ФЧ) ($p = 0,014$).

Выявлены значимые различия между сравниваемыми группами по способности лейкоцитов крови к формированию внеклеточных ловушек. Мы использовали различные варианты постановки теста нетоза: кратковременную (NET30) и длительную инкубацию (NET150), спонтанный и стимулированный вариант (NETсп и NETст). Ранний нетоз развивается быстро (по данным литературы — до 1 часа), часто индуцируется тромбоцитами через TLR4, сопровождается выбросом как ядерной, так и митохондриальной ДНК с формированием везикул, содержимое которых выделяется из клетки без перфорации мембраны. Такие нейтрофилы могут оставаться жизнеспособными в течение некоторого времени. Поздний нетоз реализуется в течение 120–240 минут после активации клетки, протекает с участием фермента НАДФ-оксидазы и заканчивается гибелью нейтрофилов [9].

Таблица 1 — Параметры функциональной активности нейтрофилов пациентов с наследственным сфероцитозом

Параметр, единица измерения	Контрольная группа (n=50)	Пациенты с НС (n=25)
ФЧ	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)*
ФИ, %	67,0 (64,0; 70,0)	67,0 (63,0; 71,0)
NBTсп, %	10,0 (7,0; 12,0)	8,0 (6,0; 14,0)
NBTст, %	46,0 (42,0; 51,0)	53,0 (48,0; 58,0)*
NET30сп, %	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 7,0)*
NET30ст, %	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (5,0; 9,0)*
NET150сп, %	5,0 (4,0; 6,0)	6,0 (5,0; 9,0)*
NET150ст, %	9,0 (8,0; 10,0)	11,0 (10,0; 15,0)*

* — различия значимы при сравнении с контрольной группой при $p \leq 0,05$.

Одновременная оценка различных типов нетоза позволяет оценить функциональные свойства различных субпопуляций нейтрофилов [9, 11]. В нашем исследовании параметры нетоза по всем использованным тестам были повышены у пациентов относительно контрольной группы как при 30-минутной инкубации ($p = 0,012$ для NET30сп, $p = 0,0009$ для NET30ст), так при инкубации 150 минут ($p = 0,003$ для NET150сп, $p = 0,0001$ для NET150ст).

Учитывая разнообразие возрастного состава обследуемых пациентов, мы провели отдельный анализ параметров функциональных свойств нейтрофилов у детей с НС двух возрастных групп: до 5 лет ($n=10$) — 1 группа, 6 и более лет ($n=15$) — 2 группа (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, у детей с НС до 5 лет отмечались более высокие, по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста, параметры стимулированного NBT-теста ($p = 0,002$), а также раннего нетоза (NET30сп, $p = 0,028$; NET30ст, $p = 0,021$) и позднего нетоза (NET150сп, $p = 0,01$; NET150ст, $p = 0,00002$). Аналогичные изменения имели место у пациентов 2-й группы (6 лет и старше): повышение продукции АФК в индуцированном варианте теста ($p = 0,037$), раннего нетоза (NET30 спонтанный и стимулированный вариант — $p = 0,028$ и $p = 0,0029$ соответ-

ственно), а также показателей позднего нетоза (NET150сп, $p = 0,036$; NET150ст, $p = 0,016$). У пациентов 2-й группы дополнительно обнаруживалось значимое снижение фагоцитарного числа (ФЧ) по сравнению с соответствующей контрольной группой ($p=0,014$) без отклонений по значениям фагоцитарного индекса.

Полученные данные свидетельствуют, что изменения функциональных свойств нейтрофилов у пациентов с НС различного возраста имеют одинаковый вектор. В то же время следует отметить различия по степени повышения нетоза в сравниваемых группах пациентов. Так, значения NET150сп у пациентов младшей возрастной группы были существенно выше значений у детей старше 6 лет (9,5% (6,0; 12,0) vs 6,0% (4,0; 7,0) соответственно, $p=0,04$). Аналогичная особенность отмечалась и по параметрам стимулированного варианта нетоза — NET150ст (16,5% (13,0; 23,) vs 10,0% (8,0; 12,0), $p=0,0005$). Эти результаты могут быть обусловлены возрастными особенностями функционирования нейтрофилов, что потенциально связано с созреванием иммунной системы или различиями в патофизиологических механизмах заболевания в разных возрастных группах. В то же время анализ не выявил значимых различий между возрастными группами по другим па-

Таблица 2 — Параметры функциональной активности нейтрофилов пациентов различных возрастных групп.

Параметр, единица измерения	Контрольная группа до 5 лет ($n=30$)	1 группа, пациенты с НС до 5 лет ($n=10$)	Контрольная группа 6 и более лет ($n=20$)	2 группа, пациенты с НС 6 и более лет ($n=15$)
ФЧ	7,0 (6,0; 8,0)	6,0 (5,0; 8,0)	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (6,0; 7,0)*
ФИ, %	66,0 (62,0; 68,5)	67,0 (62,0; 71,0)	69,0 (65,0; 70,0)	67,0 (64,0; 72,0)
NBTсп, %	10,0 (8,0; 12,0)	11,0 (7,0; 14,0)	10,0 (6,0; 14,0)	8,0 (6,0; 14,0)
NBTст, %	45,0 (39,0; 51,0)	53,5 (50,0; 58,0)*	47,0 (43,0; 52,0)	53,0 (48,0; 60,0)*
NET30сп, %	3,0 (2,0; 4,0)	5,0 (2,0; 10,0)*	2,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 5,0)*
NET30ст, %	5,0 (4,0; 7,0)	8,0 (6,0; 11,0)*	4,0 (4,0; 6,0)	6,0 (4,0; 7,0)*
NET150сп, %	5,5 (4,0; 6,5)	9,5 (6,0; 12,0)* **	5,0 (3,0; 5,0)	6,0 (4,0; 7,0)*
NET150ст, %	9,0 (8,0; 10,0)	16,5 (13,0; 23,0)* **	8,0 (7,0; 10,0)	10,0 (8,0; 12,0)*

* — различия значимы в сравнении с контрольной группой соответствующего возраста при $p \leq 0,05$;

** — различия значимы в сравнении с группой 2 при $p \leq 0,05$.

раметрам функциональной активности нейтрофилов. В частности, фагоцитарная способность нейтрофилов и их потенциал к генерации активных форм кислорода в спонтанном и стимулированном состоянии оказались сопоставимыми в обеих возрастных группах. Эти наблюдения позволяют предполагать, что возрастные изменения в функциональной активности нейтрофилов у пациентов с НС могут быть характерными только для определенных проявлений их реактивности, в частности — для процесса позднего нетоза.

При оценке взаимосвязей между параметрами функционального статуса нейтрофилов и показателями общего анализа крови пациентов была выявлена значимая корреляция умеренной силы между значениями NET150ст и количеством эритроцитов ($r_s = -0,41$, $p = 0,04$). Также отмечалась ассоциация между спонтанной способностью к образованию внеклеточных ловушек и количеством лейкоцитов — (NET30сп $r_s = 0,48$, $p = 0,01$; NET30ст $r_s = 0,48$, $p = 0,01$).

Заключение

Проведенное исследование выявило значительные изменения функциональной активности нейтрофилов крови у детей с наследственным сфероцитозом вне гемолитического криза по сравнению с контрольной группой: повышенная способность к образованию активных форм кислорода в ответ на стимуляцию и к формированию внеклеточных ловушек (ранний и поздний спонтанный и стимулированный нетоз). Активация нетоза в наибольшей степени выражена у пациентов младшей возрастной группы (до 5 лет). Показатели нетоза взаимосвязаны с количеством эритроцитов и лейкоцитов в периферической крови пациентов.

Полученные данные открывают новые перспективы для понимания патофизиологических механизмов наследственного сфероцитоза и могут служить основой для разработки новых диагностических и терапевтических подходов. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения

механизмов выявленных изменений и их клинического значения.

Библиографический список

1. Ciepiela, O. Old and new insights into the diagnosis of hereditary spherocytosis [Electronic resource] / O. Ciepiela // *Ann Transl Med.* – 2018. – No 6(17). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174190/pdf/atm-06-17-339.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
2. Narla, J. Red cell membrane disorders [Electronic resource] / J. Narla, N. Mohandas // *Int J Lab Hematol.* – 2017. – No 39. – Mode of access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ijlh.12657>. Date of access: 25.08.2024.
3. Hemolytic crisis as the initial presentation of hereditary spherocytosis induced by parvovirus b19 and herpes virus infection in a patient with the thalassemia trait: a case report [Electronic resource] / C.M. Kaymak [et al.] // *Turk J Haematol.* – 2012. – No 29(4). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781628/pdf/TJH-29-425.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
4. Erythrocyte sialoglycoproteins engage Siglec-9 on neutrophils to suppress activation [Electronic resource] / A. Lizcano [et al.] // *Blood.* – 2017. – No 129(23). Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465837/#:~:text=Suppression%20of%20neutrophil%20activation%20involves,dampen%20innate%20immune%20cell%20activation>. Date of access: 25.08.2024.
5. Ren, Y. Erythrocytes: Member of the immune system that should not be ignored [Electronic resource] / Y. Ren, C. Yan, H. Yang // *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* – 2023. – No 187. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842823001270>. Date of access: 25.08.2024.
6. Plasma iron controls neutrophil production and function [Electronic resource] / J.N. Frost [et al.] // *Science Advances. Immunology.* – 2022. – No 8(40). – Mode of access: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/sciadv.abq5384>. Date of access: 25.08.2024.
7. Zhong, H. Hemolysis and immune regulation [Electronic resource] / H. Zhong, K. Yazdanbakhsh // *Curr Opin Hematol.* – 2018. – No 25(3). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309361/pdf/nihms-1001169.pdf>. Date of access: 25.08.2024.
8. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vasoocclusion in murine sickle cell disease [Electronic resource] / J.D. Belcher [et al.] // *Blood.* – 2014. – No 123(3). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3894494/>. Date of access: 25.08.2024.

9. Neutrophils' Extracellular Trap Mechanisms: From Physiology to Pathology [Electronic resource] / J. Schoen [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – No 23(21). – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9653572/pdf/ijms-23-12855.pdf>. Date of access: 25.08.2024.

10. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в анти микроб-

ной защите / И.И. Долгушин [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – No 4. – С. 26-30.

11. Новикова, И.А. Комплексная оценка функциональной активности нейтрофилов при хроническом рецидивирующем фурункулезе / И.А. Новикова, Н.В. Гусакова, А.В. Гомоляко // – Медицинская иммунология. – 2016. – No 16(1). – С. 81-88.

I.A. Novikova, K.S. Makeyeva, E.F. Mitsura

**PARAMETERS OF NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY
IN CHILDREN WITH HEREDITARY SPHEROCYTOSIS**

This study investigates the functional activity of peripheral blood neutrophils in children with hereditary spherocytosis – one of the most common forms of congenital hemolytic anemias. For the first time, a comprehensive examination of various aspects of neutrophil reactivity in this pathology was conducted, including their ability to form reactive oxygen species and neutrophil extracellular traps (NETosis). The results revealed significant changes in neutrophil functional activity in patients with hereditary spherocytosis outside of hemolytic crisis, particularly an increased capacity for reactive oxygen species formation and enhanced NETosis. Notably pronounced NETosis activation was observed in patients of the younger age group (up to 5 years). Correlations were identified between NETosis indicators and the number of erythrocytes and leukocytes in patients' peripheral blood. This study contributes significantly to understanding the relationship between erythrocyte pathology and neutrophil functional status, an aspect that had not been previously studied in detail in the context of hereditary spherocytosis.

Key words: *hereditary spherocytosis, neutrophils, NETosis, erythrocytes*

Поступила 06.09.2024

УДК 616.147.22-007

DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-127-135

Э.А. Повелица¹, О.В. Пархоменко¹,

В.А. Рожко¹, В.А. Доманцевич¹,

А.В. Доманцевич¹, А.А. Чулков¹,

А.М. Шестерня², О.Г. Жариков¹

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕНИТАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ МАЛОГО ТАЗА

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

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

Основные клинические андрогенитальные проявления варикозной болезни вен малого таза у мужчин были представлены первичным и вторичным варикозом поверхностной и глубокой вены полового члена (ПЧ), варикоцеле, гематоспермией, гематурией, синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), веногенной эректильной дисфункцией (ЭД). Выбор способа хирургической коррекции определялся диагностическими критериями ультразвукового исследования (УЗИ): увеличением линейной скорости кровотока, расширением диаметра глубокой вены ПЧ; выявлением варикозного расширения поверхностной венозной системы ПЧ, вен малого таза и вен семенных канатиков согласно классификации СЕАР; наличием или отсутствием венозной компрессии вследствие артерио-венозных конфликтов по данным мультиспиральной компьютерной флебографии.

Выполнено 45 рентгенэндоваскулярных окклюзий вен перипростатического сплетения (РЭВОПС) через глубокую вену ПЧ и/или бедренную вену с перевязкой проксимального сегмента глубокой вены ПЧ, открытых флебэктомий поверхностных вен ПЧ с венэкстракцией по Бэбкоку; сафено-феморальная кроссэктомия в сочетании с циркумцизио и перевязкой вен в венечной борозде выполнены в 10 случаях; двухэтапных — РЭВОПС и открытых флебэктомий поверхностных вен (в сочетании с циркумцизио) — в 7 случаях. Пациентам с веногенной ЭД в сочетании с варикоцеле в 25 случаях после РЭВОПС была выполнена микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика слева из субингинального доступа; изолированная микрохирургическая резекция глубокой вены ПЧ с циркумцизио — в 1 случае. Проведено 7 стентирований общей подвздошной вены слева и одно билатеральное стентирование общих подвздошных вен у пациентов с синдромом Мея-Тернера. Микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика при изолированном варикоцеле выполнена в 120 случаях.

Ключевые слова: варикозная болезнь малого таза, флебэктомия, эндоваскулярная окклюзия, стентирование вен, вены полового члена

Варикозная болезнь вен малого таза у мужчин в настоящее время является малоизученным патологическим состоянием, однако ее клинические проявления имеют важное значение.

Особенности венозной системы малого таза и ПЧ, а также склонность к прогрессированию варикозной болезни потребовали пересмотра хирургической тактики в лечении веногенной ЭД и об-

условили необходимость рассматривать веногенную ЭД как проявление варикозной болезни малого таза у мужчин. Для формирования клинического диагноза варикозной болезни малого таза и её андрогенитальных проявлений нами применена классификация Американской флебологической ассоциации хронической венозной недостаточности 1993 г. «СЕАР», которая включает в себя следующие параме-

тры: С — клинический класс заболевания (С 1–3 применительно к андрогенитальным проявлениям варикозной болезни малого таза у мужчин с визуально определяемым варикозным расширением вен наружной локализации, включая ретикулярный варикоз и телеангиэктазии (ангиокератома мошонки Фордайса-Саттона более 3 мм)); Е — этиология заболевания, Ес — врожденное, Ер — первичное, Ес — вторичное нарушение венозного оттока; Аs — поверхностные вены, Ар — перфорантные вены, Ап — неизменные вены; Рr — венозный рефлюкс с повреждением клапанов, Ро — венозная обструкция с затруднением или прекращением потока по вене, Pro — сочетание обструкции и рефлюкса, Рn — нарушений оттока не выявлено, а также анатомический сегмент (от 1 до 18), где 6 сегмент соответствовал НПВ; 7 — ОПВ; 8 — ВПВ; 9 — НПВ; 10 — вены малого таза) [1].

Тесная взаимосвязь и обширные анастомозы поверхностной и глубокой венозных систем ПЧ, наличие множества коммуникантных вен между поверхностной и глубокой венозными системами ПЧ (*v. iliaca externa*, *v. hypogastrica*, *v. epigastrica inferior*, *v. epigastrica superior*, *v. circumflexa superior*, *vv. pudendales*, *plexus pampiniformis*), а также венами перипростатического венозного сплетения, объясняют безуспешность ранее предпринимавшихся попыток хирургического лечения веноокклюзионной недостаточности ПЧ путём изолированного блокирования глубокой вены ПЧ без учёта топографо-анатомических особенностей венозной системы ПЧ. Развитие современных методов визуализации, как УЗИ, мультиспиральная ангиография, а также развитие эндоваскулярных методов коррекции варикозной болезни малого таза, позволили продвинуться в лечении этой патологии [2-10].

Цель исследования — представление различных видов хирургических вмешательств и оценка их эффективности у пациентов с андрогенитальными проявлениями варикозной болезни малого таза.

Материал и методы исследования

Группа мужчин с андрогенитальными проявлениями варикозной болезни малого таза была представлена 183 пациентами, из них 63 — с проксимальной, дистальной, смешанной формами веноокклюзионной недостаточностью ПЧ, в том числе 8 пациентов с синдромом — Мея-Тернера. С односторонним, двусторонним варикоцеле было 120 пациентов. Средний возраст пациентов данной группы составлял $34,13 \pm 2,4$ года.

Наличие ЭД, её степень и выраженность определялась с помощью опросника по анкете МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции). Проводили оценку общего простатического специфического антигена (ПСА), общего тестостерона.

Выполняли трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы (ПЖ), УЗИ сосудов ПЧ и внутренних половых артерий (ВПА) в 2-D режиме и режиме цветного доплеровского картирования на аппаратах VOLUSON 730 (GE, США), ACCUVIX V10 (Samsung Medison, Корея) с помощью линейных датчиков 8–12 МГц. Допплерография ПЧ и ВПА производилась в состоянии де- и тумесценции ПЧ с использованием простагландина E1 (Каверджект, Пфайзер) в дозе 10 мкг. Оценивали сосуды в подвздошных сегментах с двух сторон, ВПА на промежности и зоне её деления на конечные артерии ПЧ (трифуркация и бифуркация), тыльные и глубокие артерии ПЧ, нижние надчревные артерии; определяли морфометрические показатели, пиковую систолическую скорость кровотока (ПССК), тип кровотока, проходимость в сосудах, линейную скорость кровотока в глубокой вене ПЧ. Оценивали реакцию сосудов на фармакологическую стимуляцию, степень эрекции по шкале Юнема (ER) — от 0 до 6 баллов.

При веноокклюзионной недостаточности ПЧ производили комплексное УЗИ: оценивался мезентериально-почечный сегмент, подвздошные вены для исключения артериовенозных конфликтов. Прово-

дилось исследование перипростатических вен малого таза и вен семенных канатиков для выявления варикозных изменений, а также в сафено-фemorальных сегментах с двух сторон определялось наличие ретроградного сброса.

Использовали 64-срезовый двухэнергетический МСКТ Discovery 750 (GE, США) в программе pelvis с реконструкцией изображений в реформате Volum Rendering (VR) и 3D mir; контрастное вещество вводилось болюсно с использованием автоматического инжектора. Скорость введения и оптимальная доза контрастного вещества рассчитывались в зависимости от массы тела пациента и целей исследования (стандартная доза составляла 1–2 мл/кг массы тела со скоростью 3–5 мл/с). Сканирование осуществлялось через 30–40 секунд после начала введения контраста. МСКТ выполнялась с захватом от диафрагмы до уровня верхней трети нижних конечностей.

Динамическую цифровую ангиографию (ДЦА) и интервенционные операции выполнялись на двухпроекционной ангиографической системе Philips Allura Xper FD20 (Нидерланды) на базе У «Гомельская областная клиническая больница» (А.В. Быстренков).

Использовался микроскоп Zeiss (ФРГ), совмещенный с системой 3D-визуализации NGENUITY (Alcon, США), Top Con OMS 90 (Япония).

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Статистическая значимость различий исследуемых параметров между группами проведена с применением непараметрических тестов Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни. Сравнение групп по бинарным признакам производилось с помощью критерия χ^2 (таблицы сопряженности 2×2). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Медиана общего ПСА составила 0,64 [0,5; 0,91] нг/мл, медиана общего тестостерона — 9,78 [8,6; 12,1] нг/мл, ме-

диана объема ПЖ — 18,2 [22,2; 25,4] см³. Среднее значение степени выраженности ЭД, выявленной по анкете МИЭФ-5, составило 14,7±1,0 балла при длительности дисфункции от 1 до 10 лет и неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 типа. Медиана линейной скорости кровотока в глубокой вене ПЧ по данным доплерографии в состоянии тумесценции ПЧ составила 14,4 [12,0; 17,0] см/с, медиана диаметра глубокой вены ПЧ — 4,9 [3,4; 4,4] мм при медиане пиковой систолической скорости кровотока (ПССК) в глубоких артериях 32,5 [22,0; 41,0] см/с и медиане ПССК во внутренней половой артерии (ВПА) на промежности 44,6 [32,0; 47,0] см/с, магистральном типе кровотока во ВПА.

Для выполнения интраоперационной флебографии вен перипростатического венозного сплетения, объективной визуализации венозной анатомии малого таза, оценки выраженности варикозного расширения вен, контроля качества установки спиралей-окклюдеров и блокирования венозного оттока от ПЧ нами использовалась глубокая вена ПЧ. В случае рассыпного типа строения глубокого венозного аппарата ПЧ и невозможности её использования применяли трансфemorальный и транскубитальный доступ.

При выполнении рентгенэндоваскулярной окклюзии вен перипростатического венозного сплетения через трансфemorальный и транскубитальный доступ для полноценной визуализации перипростатического венозного сплетения при выполнении РЭВОПС была предложена перманентная динамическая интраоперационная кавернозофлебография путём двусторонней канюляции кавернозных тел ПЧ с введением рентгенконтрастных веществ.

Цель рентгенэндоваскулярной окклюзии вен перипростатического венозного сплетения — двусторонняя окклюзия варикозно расширенных вен перипростатического сплетения при проксимальной форме веноокклюзионной недостаточности с признаками клапанной несостоятельности глубокой вены ПЧ до уровня впадения в них



Рисунок 1 — Билатеральное стентирование общих подвздошных вен (синдром Мея Тернера) (рисунок слева), стрелкой обозначены стенты в общих подвздошных венах; 3D реконструкция компрессии левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией при выполнении эндоваскулярной флебографии, стрелкой обозначена компрессия левой общей подвздошной

круральных вен ПЧ и зоны формирования внутренних половых вен путём установки в их просвет окклюдеров-спиралей для ремоделирования венозного оттока от ПЧ.

При гемодинамически значимой компрессии общей подвздошной вены осуществляли стентирование стентом Wallstent Uni 14(16)*90 мм (Boston Scientific, США) (рисунок 1).

Методика проведения рентгенэндоваскулярной окклюзии вен перипростатического венозного сплетения при доступе через глубокую вену ПЧ и бедренную вену состоит из следующих этапов:

- под местной инфильтрационной анестезией выполняется продольный разрез в области корня ПЧ длиной 3 см;
- после рассечения фасции Бака с использованием микрохирургического инструментария выделяется глубокая вена ПЧ, перевязывается дистальный конец вены;
- выполняется веносекция глубокой вены ПЧ, после чего в проксимальном направлении в её просвет вводится интрадьюсер;
- выполняется флебография вен перипростатического сплетения. Производится визуализация уровня впадения круральных вен ПЧ в перипростатическое венозное сплетение и определяется уровень фор-

мирования внутренних половых вен, оценивается степень варикозного расширения вен малого таза.

В случае необходимости дополнительно выполняется пункция правой (и левой) общей бедренной вены по Сельдингеру с установкой в её просвет интрадьюсера 5F.

Селективно катетерируется внутренняя половая вена слева и справа через глубокую вену ПЧ или бедренные вены. Затем осуществляется поэтапное введение спиралей окклюдеров до полной окклюзии просвета вен. Производится контрольная флебография для оценки качества выполненной окклюзии вен перипростатического венозного сплетения.

Исходя из нашего практического опыта установка окклюдеров-спиралей может быть успешно выполнена как ортоградно, так и при определенных условиях и технической оснащённости — ретроградно через контрлатеральный трансфеморальный доступ (рисунки 2, 3).

По результатам тестирования пациентов после РЭВОПС у 39 (85,8%) пациентов отмечалось статистически значимое улучшение эректильной функции (до операции $M \pm m$ 14,0 \pm 0,2) и после $M \pm m$ 21,0 \pm 0,1 баллов МИЭФ-5) через 1–12 ме-



Рисунок 2 — Этап РЭВОПС. Веносекция глубокой вены ПЧ с введением интрадьюсера. Комбинированный доступ к венам перипростатического венозного сплетения через глубокую вену ПЧ и бедренную вену слева

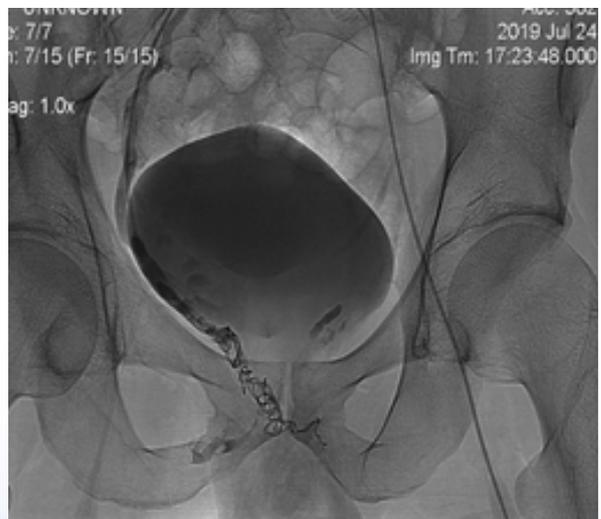


Рисунок 3 — Флебограмма перипростатического венозного сплетения (красная стрелка — круральная вена ПЧ справа; желтая стрелка — глубокая вена ПЧ с установленным в её просвет интрадьюсером). Флебограмма, этап завершения установки окклюдер-спиралей в перипростатическое венозное сплетение

саяцев ($p=0,0008$) (рисунок 4). Осложнений не отмечалось.

Показания к комбинированной операции были установлены у 10 (22,2 %) пациентов с проксимальной формой веногенной ЭД, из них у 2 (4,4%) пациентов с веногенной ЭД дистального типа по данным комплексного обследования определялись признаки первичного варикозного расширения поверхностных вен ПЧ в сочетании с варикоцеле, которые соответствовали умеренным и выраженным эректильным нарушениям (6–14 баллов МИЭФ-5). У 8 пациентов из 10 с проксимальной формой

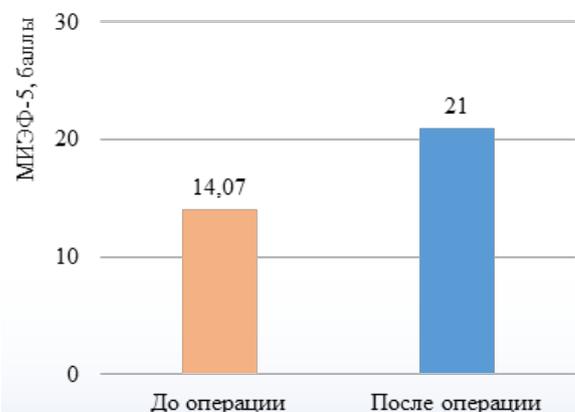


Рисунок 4 — Сравнение эректильной функции до и после РЭВОПС ($\chi^2=26,0$ $p=0,00087$)

веногенной ЭД явления варикоза поверхностных вен ПЧ были вторичными и обусловлены ранее выполненной операцией на глубоком венозном аппарате ПЧ путём перевязки глубокой вены ПЧ, а также после РЭВОПС.

Однако, через 3–12 месяцев после РЭВОПС возникало прогрессирование варикозной болезни андрогенитальной области, что проявлялось вторичным варикозом поверхностных вен ПЧ, рецидивом веногенной ЭД (до 12 баллов МИЭФ-5). Поэтому к данным пациентам применялась тактика лечения как с дистальной формой ЭД.

Комбинированные операции позволили достичь стабилизации венозного оттока от ПЧ и стабилизировать эректильную функцию, достаточную для ведения полноценной половой жизни, не прибегая к эндофаллопротезированию на протяжении первых двух лет от начала хирургического лечения (12 баллов до операции и 18 баллов после МИЭФ-5) (рисунок 5).

Пациентам с проксимальной формой веногенной ЭД в сочетании с варикоцеле в 4 (13,2%) случаях после РЭВОПС с интервалом в три месяца была выполнена плановая микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика. Двоим из их числа также выполнена комбинированная флебэктомия поверхностных вен ПЧ вследствие развившегося вторичного варикоза и

венозного сброса в сафено-феморальный сегмент слева.

Комбинированная флебэктомия первично/вторично варикозно расширенных вен ПЧ в сочетании с микрохирургической флебэктомией вен семенного канатика у пациентов с варикоцеле в сочетании с ЭД позволила статистически значимо улучшить и стабилизировать течение веногенной ЭД (до операции с 12 ± 2 балла и $21 \pm 1,4$ балла после операции по МИЭФ-5) ($p=0,003$) (рисунок 6).

Осложнения: отек и гематома мягких тканей ПЧ в 4 случаях, краевой некроз кожи — 1 случай.

Выполнено с положительным результатом 120 микрохирургических операций (из них с использованием микроскопа Top con OMS 90 (Япония) — 105 операций, 15 операций — с использованием микроскопа Zeiss и системы визуализации 3D NGENUITY) у пациентов с варикоцеле. У всех пациентов с варикоцеле определялся ретроградный кровоток по венам лозовидного сплетения. Диаметр вен семенного канатика был $3,5 \pm 1,2$ мм. Варикоцеле было установлено: слева — 105 (87%) пациентов, справа — 15 (13%). Выявлен рецидив варикоцеле слева после высокого лигирования вен у 25 (20,7%) пациентов (операция Иванесевича). Отмечалось двустороннее варикоцеле у 5 (4,1%) пациентов. Первичное варикоцеле установлено у 95



Рисунок 5 — Этап мобилизации варикозно расширенной поверхностной тыльной вены ПЧ. Этап введения веноэкстрактора Бэбкока в варикозно расширенную поверхностную вену ПЧ

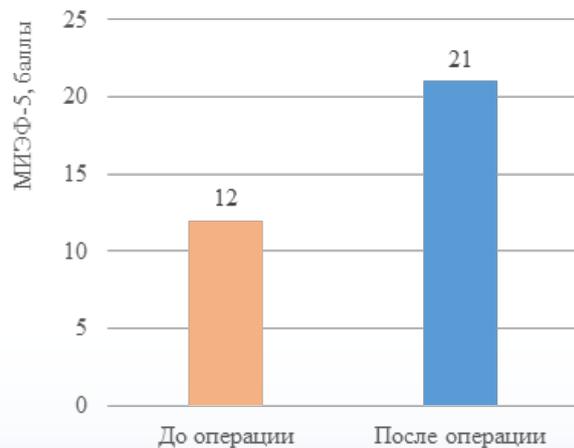


Рисунок 6 — Сравнение эректильной функции по шкале МИЭФ-5 в баллах до и после комбинированной коррекции веногенной ЭД ($\chi^2=12,0$, $p=0,003$)

(78,8%) пациентов, вторичное — вследствие венокомпрессионных синдромов (синдром Мея-Тернера, компрессия левой почечной вены верхней брыжеечной артерией (синдром «щелкунчика»)) выявлено у 25 (20,7%) пациентов. Послеоперационные осложнения: гематома мошонки — 3 случая (2,5%), отек мошонки — 7 случаев (5,8%), ишемический орхоэпидидимит — 3 случая (2,5%), сохраняющийся болевой синдром в мошонке в течение 6 месяцев — 4 случая (3,3%). Через один год после микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика из субингвинального доступа (по данным УЗИ) рецидивов варикоцеле установлено не было.

Исходя из полученных результатов обследования пациентов с веногенной ЭД, разнообразия и сочетания коморбидных клинических проявлений варикозной болезни малого таза, с целью улучшения хирургического лечения веноокклюзионной недостаточности ПЧ и определения тактики лечения мы использовали Международную классификацию хронической венозной недостаточности. Классификации ХВН использовалась нами ввиду того, что при УЗИ вен ПЧ в состоянии де- и тумесценции ПЧ определялась не только скорость кровотока в них, но и морфометрические параметры на предмет варикозной трансформации, наличие ретроградного кровотока в случае несостоятельности венозного клапана при пробе Вальсальвы, а при ТРУЗИ — верифицировали признаки варикозного расширения вен основного коллектора глубокой вены ПЧ (перипростатического венозного сплетения).

Ввиду того, что УЗИ вен ПЧ в состоянии де- и тумесценции ПЧ позволило нам регистрировать не только скорость кровотока в них, но и определять их морфометрические параметры на предмет варикозной трансформации, выявлять наличие ретроградного кровотока в случае несостоятельности венозного клапана при пробе Вальсальвы, а при ТРУЗИ — верифицировать признаки варикоза и расширения вен основного коллектора глубокой вены ПЧ, то

классифицировать полученные результаты исследования применительно к указанной классификации ХВН. Дуплексное ультразвуковое сканирование магистральных венозных сосудов у пациентов с веногенной ЭД позволило на начальном этапе верифицировать артериовенозные конфликты с признаками дистальной венозной обструкции и, как следствие, варикозной болезни малого таза (веногенная ЭД, варикоцеле), а также артериовенозную мальформацию подвздошных сосудов, которые потребовали совершенно иных хирургических подходов в лечении ЭД. Международная классификация ХВН позволила изменить понимание веноокклюзионной недостаточности ПЧ с учётом особенностей венозной системы ПЧ, ввести понятие «прогрессирование варикозной болезни малого таза, ПЧ» и предложить комбинированные и двухэтапные флебэктомии вен ПЧ, включая кроссэктомию в области сафено-фemorального сегмента, а также определить показания к микрохирургической изолированной резекции глубокой вены ПЧ с циркумцизио в случае её варикозного расширения при отсутствии клапанной несостоятельности и микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика в случае сочетания веногенной ЭД и варикоцеле. Адаптация Международной классификации ХВН применительно к веногенной ЭД позволила разработать этапное лечение данной патологии в случае прогрессирования заболевания. Суть данного лечения заключалась в максимально возможном разобщении поверхностной и глубокой венозной систем ПЧ путём применения поэтапной комбинированной флебэктомии всех путей венозного оттока от ПЧ [11, 12, 13, 14].

Выводы

Выполнение хирургических операций при андрогенитальных проявлениях варикозной болезни требует точной верификации диагноза, оценки всего венозного аппарата у мужчин — уровня почечных вен, конfluence нижней полой вены, подвздошных вен, перипростатических вен,

вен ПЧ, мошонки, включая МСКТ флебографию магистральных вен брюшинного пространства и малого таза [16, 17].

Операцией выбора при веногенной ЭД проксимального типа является эндоваскулярная окклюзия вен перипростатического сплетения через глубокую вену ПЧ и/или трансфemorальным/транскубитальным доступом, что позволяет изменить гемодинамику в ПЧ и обеспечить достаточную эрекцию, не прибегая к эндофаллопротезированию ПЧ. Разобщение поверхностной и глубокой венозной систем ПЧ путём выполнения комбинированной флебэктомии, обнажающей циркумцизии с флебэктомией поверхностной вены ПЧ, перевязкой ретроглангулярных вен в области венечной борозды ПЧ, высокой перевязкой в пахово-бедренной области поверхностной вены ПЧ и её ветвей (*v. pudenda externa*) и/или кроссэктомии в сафено-фemorальном сегменте в сочетании с микрохирургической флебэктомией вен семенного канатика в случае сочетания веногенной ЭД и варикоцеле, позволяет восстановить гемодинамическое равновесие между артериальным притоком и венозным оттоком ПЧ при дистальном типе патологического венозного дренажа, а также при вторичном варикозе поверхностной венозной системы ПЧ после ранее выполненных эндоваскулярных операций на глубокой венозной системе ПЧ [13, 15, 18, 19].

Библиографический список

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Флебология. – 2018. – №3. – С. 148-240.
2. EAU Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation [Электронный ресурс] / К. Hatzimouratidis [et al.]. – Mode of access: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-sexual-dysfunction-2016-Pocket-2.pdf>. – Date of access: 08.12.2019.
3. Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции: клин. рук-во / под общ. ред. проф. Д.Г. Курбатова. – М.: Медпрактика-М, 2017. – 256 с.
4. Капто, А.А. Варикозная болезнь малого таза у мужчин (обзор литературы) / А.А. Капто, О.Б. Жуков // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – № 2. – С. 10–19.

5. Околокулак, Е.С. Эректильная дисфункция сосудистого генеза (анатомия, физиология, диагностика и хирургическая коррекция) / Е.С. Околокулак; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно: ГГМУ, 2004. – 200 с.
6. Гайворонский, И.В. Вариантная анатомия артериального русла полового члена / И.В. Гайворонский, Р.Г. Мазуренко // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 117–121.
7. Околокулак, Е.С. Хирургическая анатомия вен полового члена человека / Е.С. Околокулак // Здравоохранение. – 1997. – № 10. – С. 21–23.
8. Гайворонский, И.В. Вариантная анатомия венозного русла полового члена взрослого человека / И.В. Гайворонский, Р.Г. Мазуренко // Морфология. – Т. 141, №1. – С. 47–51.
9. Жуков, О.Б. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения васкулогенной эректильной дисфункции / О.Б. Жуков, С.Н. Щербинин, В.А. Уколов // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – Т. 3, №15. – С. 67–73.
10. Endovascular treatment of recurrent erectile dysfunction due to venous occlusive disease / A. Rebonato [et al.] // Asian J. Androl. – 2017. – Vol. 19, №4. – P. 509–510.
11. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage / A. Rebonato [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2014. – Vol. 25, № 6. – P. 866–872.
12. Endovascular Therapy for Vasculogenic Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Arterial and Venous Therapies / S.K. Doppalapudi [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 1251–1258.
13. Новая технология в хирургии патологического дренажа кавернозных тел / Д.Г. Курбатов [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 15–21.
14. Комбинированная флебэктомия при андрогенитальной форме варикозной болезни малого таза у мужчин / Э.А. Повелица, Н.И. Доста, А.М. Шестерня, О.В. Пархоменко, А.С. Сосновская, А.В. Гогонов // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, №1. – С. 61–68.
15. Микрохирургическая флебэктомия вен семенного канатика и полового члена при варикозной болезни малого таза у мужчин как современный метод хирургического пособия при варикоцеле / Э.А. Повелица, Н.И. Доста, А.М. Шестерня, О.В. Пархоменко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, №2. – С. 200–209.
16. Morita, S. Variations in internal iliac veins detected using multidetector computed tomography / S. Morita, N. Saito, N. Mitsuhashi // Acta Radiol 2007; 48: 1082-1085
17. Multidetector computed tomography of iliac vein variation: prevalence and classification / M. Shin [et al.] // Surg.Radiol Anat 37, 303–309 (2015 г)
18. Эндоваскулярная коррекция веногенной эректильной дисфункции при синдроме Мея-Тюр-

нера / Э.А. Повелица, А.В. Быстренков, А.М. Шестерня, О.В. Пархоменко // Андрология и генитальная хирургия. – 2019. – Т. 20, №4. – С. 15–21.

19. Диагностика и лечение пациентов с органической эректильной дисфункцией: клин. протокол [Электронный ресурс]: утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь, 25 мая 2018 г., № 45 / Э.А. Повелица, Н.И. Доста, В.Н. Подгай-

ский, Д.М. Ниткин, Н.И. Симченко, В.В. Аничкин, Д.П. Саливончик, Н.Н. Усова, О.В. Пархоменко, В.А. Доманцевич, Е.Н. Ващенко, Я.Л. Навменова, А.Б. Малков, А.М. Шестерня, Р.В. Дорошевич // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W21833243p>. – Дата доступа: 14.03.2019.

**E.A. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rohko, V.A. Domantsevich,
A.V. Domantsevich, A.A. Chulkov, A.M. Shesternya, O.G. Zharikov**

SURGICAL TREATMENT OF ANDROGENITAL MANIFESTATIONS OF PELVIC VEIN DISEASE

The main clinical androgenital manifestations of pelvic vein disease in men were represented by venogenic erectile dysfunction (ED), primary and secondary varicose veins of the superficial and deep veins of the penis, varicocele, hematospermia, hematuria, and chronic pelvic pain syndrome (CPPS). The criteria for choosing the method of surgical correction of venogenic ED were the following: terminal blood flow velocity, the presence or absence of retrograde blood flow in the deep vein of the penis, the diameter of the vein, the presence of pelvic varicose veins, the presence or absence of venous obstruction due to arteriovenous conflict, the presence of varicose veins of the superficial venous system of the penis and the veins of the spermatic cords according to the CEAP classification and multispiral computer phlebography.

A total of 45 roentgen-endovascular occlusions of the veins of the periprostatic plexus (REVOPP) were performed through the deep vein of the penis and/or the femoral vein with ligation of the proximal segment of the deep vein of the penis; open phlebectomies of the superficial veins of the penis with vein extraction according to Babcock, saphenofemoral crossotomy combined with circumcision and ligation of the veins in the coronal sulcus were performed in 10 cases; two-stage - REVOPPs and open phlebectomies of the superficial veins (in combination with circumcision) in 7 cases. In 25 cases of patients with venogenic ED combined with varicocele after REVOPP, microsurgical phlebectomy of the veins of the spermatic cord on the left was performed from the subinguinal approach; isolated microsurgical resection of the deep vein of the penis with circumcision was performed in 1 case. 7 left common iliac vein stentings and one bilateral common iliac vein stenting were performed in patients with May-Thurner syndrome.

Key words: *pelvic varicose veins, phlebectomy, endovascular occlusion, stenting of veins, penile veins*

Поступила 04.09.2024

МИКРОХИРУРГИЧЕСКАЯ ФЛЕБЭКТОМИЯ ВЕН СЕМЕННОГО КАНАТИКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ 3D NGENUITY

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

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

Выполнено с положительным результатом 120 микрохирургических операций (из них 105 — с использованием микроскопа Top con OMS 90 (Япония) и 15 — с использованием микроскопа Zeiss и системы визуализации 3D NGENUITY) у пациентов с варикоцеле. Средний возраст мужчин составил $33 \pm 2,3$ года ($M \pm m$). У всех пациентов с варикоцеле определялся ретроградный кровоток по венам лозовидного сплетения. Диаметр вен семенного канатика был $3,5 \pm 1,2$ мм. Варикоцеле было установлено: слева — 105 (87%) пациентов, справа — 15 (13%). Выявлен рецидив варикоцеле слева после высокого лигирования вен у 25 (20,7%) пациентов (операция Ивансевича). Отмечалось двустороннее варикоцеле у 5 (4,1%) пациентов. Первичное варикоцеле было установлено у 95 (78,8%) пациентов, вторичное (вследствие венокомпрессионных синдромов (синдром Мея-Тернера, компрессия левой почечной вены верхней брыжеечной артерией (синдром «щелкунчика»)) было выявлено у 25 (20,7%) пациентов). Послеоперационные осложнения: гематома мошонки — 3 случая (2,5%), отек мошонки — 7 случаев (5,8%), ишемический орхоэпидидимит — 3 случая (2,5%), сохраняющийся болевой синдром в мошонке в течение 6 месяцев — 4 случая (3,3%). Через один год после микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика из субингвинального доступа (по данным УЗИ) рецидивов варикоцеле не установлено. Микрохирургическая флебэктомия с использованием системы 3D-визуализации NGENUITY при варикоцеле позволяет устранить хроническую венозную недостаточность яичка при варикозном расширении вен (ВРВ) семенного канатика с минимальными ранними послеоперационными осложнениями.

Ключевые слова: варикоцеле, микрохирургия, флебэктомия, семенной канатик, рецидив

Введение

По данным Европейской Ассоциации Урологов (EAU) варикоцеле встречается у 11,7% взрослых мужчин, в 25,4% случаев является причиной нарушений фертильности и хронического болевого синдрома в мошонке. Согласно обобщенным результатам исследований, приведенных EAU, эффективность различных методов хирургической коррекции варикоцеле значительно различается и зависит от уровня блокирования патологически расширенных вен семенного канатика [1, 2, 3].

Большинство используемых хирургических вмешательств при варикоцеле предполагает блокирование венозного оттока от лозовидного сплетения семенного канатика путем перевязки/клипирования тестикулярной вены без удаления ВРВ. Исключением являются шунтирующие операции при ренотестикулярном варианте варикоцеле, когда выполняется венозный анастомоз между тестикулярной веной и нижней надчревной веной без удаления ВРВ семенного канатика [2, 3, 4, 5, 6].

Таким образом, частота рецидивов после лапароскопической флебэктомии и лигирования ВРВ семенного канатика после высокой перевязки (higt ligation) *v. testicularis* (операция Иванесевича) составляла, по данным EAU, от 3 до 7%. Это оперативное вмешательство широко было распространено в практике урологов постсоветского пространства (до 29%), вследствие которого выявляли гидроцеле в 10% случаев в послеоперационном периоде. По данным EAU, частота рецидивов варикоцеле после перевязки тестикулярной вены из пахового доступа достигала 13,3%.

Необходимо отметить, что, несмотря на доказанную эффективность микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика, основным видом хирургического вмешательства при варикоцеле в странах Восточной Европы (Россия, Беларусь) остается высокое лигирование (higt ligation) *v. testicularis* (операция Иванесевича).

Операция Мармара, которая в последние годы активно применяется при варикоцеле в странах постсоветского пространства, предполагает субингвинальное лигирование вен семенного канатика с сохранением ВРВ в дистальном его отделе, что по своей сути повторяет операцию Иванесевича. При их выполнении используются лишь различные доступы и уровни блокирования венозного русла.

Данные EAU свидетельствуют о высоких показателях рецидива и послеоперационных осложнений после «блокирующих» операций (перевязка вен семенного канатика, яичковой вены на различных уровнях), лапароскопическом лигировании и рентгенэндоваскулярной окклюзии тестикулярных вен [1, 4, 10].

В основе этих операций лежит блокирование ВРВ семенного канатика без их удаления, создание по сути венозной обструкции и усугубление нарушений венозного оттока от органов мошонки. Сохранение ВРВ в семенном канатике не приводит к нормализации венозного оттока от яичка и его придатка — они не претерпевают морфологическую трансформацию в нор-

мальные вены и, соответственно, хроническая венозная недостаточность яичка и его придатка остаётся не устранённой.

Однако микрохирургическая операция флебэктомии (ВРВ) семенного канатика из субингвинального доступа продемонстрировала наилучшие результаты по частоте осложнений (0,8–4%) и является в настоящее время «золотым» стандартом в лечении варикоцеле в странах Западной Европы [1, 4, 5, 7, 8].

Цель исследования — внедрение микрохирургической флебэктомии варикозно расширенных вен семенного канатика при лечении первичного, вторичного, рецидивирующего и двустороннего варикоцеле с использованием микроскопа и системы визуализации 3D NGENUITY.

Материал и методы исследования

Выполнено 120 микрохирургических операций (из них 105 — с использованием микроскопа Top con OMS 90 (Япония) и 15 операций — с использованием микроскопа Zeiss и системы визуализации 3D NGENUITY) у пациентов с варикоцеле.

Средний возраст мужчин составил $33 \pm 2,3$ года ($M \pm m$).

Диагностический этап включал ультразвуковое исследование (УЗИ) нижней полой вены, левой почечной вены, подвздошных вен для исключения венозной компрессии. Оценивался сафено-фemorальный сегмент обеих нижних конечностей для исключения патологического рефлюкса. Определялось отсутствие или наличие ВРВ и расширение перипростатических вен, вен семенного канатика с двух сторон. Осмотр перипростатических вен выполнялся с помощью трансректального доступа. Исследования проводились на аппарате VOLUSON 730 фирмы GE, ACCUVIX V10 фирмы Samsung Medison линейным датчиком 8–12 МГц.

При ВРВ малого таза и подозрении на венокомпрессионный синдром магистральных вен брюшинного пространства, а также при двустороннем и рецидивирующем

варикоцеле выполнялись мультиспиральная компьютерная томография и тазовая флебография (General Electric, Германия).

Методика операции заключалась в субингвинальной мобилизации семенного канатика с выведением в рану яичка, продольной фуникулотомии от придатка яичка до кожной раны с выделением и верификацией вен лозовидного сплетения, тестикулярной артерии, семявыносящего протока и последующей флэбэктомии ВРВ с использованием микрохирургической техники и системы 3D-визуализации NGENUITY. Все операции выполнялись под спинномозговой анестезией. Использовался микроскоп Zeiss (ФРГ), совмещенный с системой 3D-визуализации NGENUITY (Alcon, США) (рисунок).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использование программы Statistica 6.0. Применяли непараметрические статистические методы для оценки результатов проведенного исследования, так как распределение в группах было отлично от нормального. Критерием статистической значимости различий принималось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Было выявлено варикоцеле у 120 пациентов: слева — у 105 (87%), справа — у 15 (13%). Рецидив варикоцеле слева после высокого лигирования вен (операция Иванесевича) был установлен у 25 (20,7%), двустороннее варикоцеле отмечалось у 5 (4,1%) пациентов. Первичное варикоцеле определялось у 95 (78,8%) пациентов, вторичное (вследствие венокомпрессионных синдромов (синдром Мея-Тернера, компрессия левой почечной вены верхней брыжеечной артерией (синдром «щелкунчика»)) было выявлено у 25 (20,7%) пациентов. При проведении УЗИ по венам лозовидного сплетения определялся ретроградный кровоток, диаметр вен семенного канатика составил $>3,5 \pm 1,2$ мм.

Пациентам с варикоцеле выполнялась микрохирургическая субингвинальная флэбэктомия на стороне ВРВ семенного



Рисунок — Рабочее место хирурга. Операционный микроскоп Zeiss (ФРГ), совмещенный с системой 3D-визуализации NGENUITY (Alcon, США)

канатика. Операция проводилась по следующей методике. Под спинальной анестезией поперечным доступом в проекции наружного отверстия пахового канала на стороне варикоцеле производилось рассечение мягких тканей, тупым и острым способом выделялся семенной канатик. В рану выводилось яичко. После этого, с использованием микроскопа осуществлялась продольная фуникулотомия от уровня операционного доступа до яичка. Выполнялась последовательная верификация и мобилизация тестикулярной артерии, верификация и мобилизация семявыносящего протока, вен лозовидного сплетения и нервов семенного канатика до яичка. После верификации тестикулярной артерии проводилась флэбэктомия ВРВ в дистальном направлении до уровня яичка единым блоком. Во всех случаях диагноз ВРВ семенного канатика был верифицирован гистологическим методом.

Необходимо отметить, что после мобилизации тестикулярной артерии последняя в ряде случаев спазмировалась и отличить

ее по внешним признакам от вен семенного канатика не всегда удавалось. Только использование микрохирургической техники позволяло определить тестикулярную артерию. Микроскопическими отличительными признаками артерии яичка (*a. testicularis*) в семенном канатике являлись её пульсация, способность к койлингу и кинкингу, дистальное направление кровотока при пережатии, что отличало артерию от вен семенного канатика. Однако нам не всегда удавалось отдифференцировать артерию яичка по перечисленным признакам. В ряде случаев использовалась фармакологическая проба с орошением семенного канатика 2% раствором папаверина гидрохлорида в объеме 2 мл для снятия спазма артерии, после чего артерия яичка вновь приобретала указанные характеристики.

Операцию микрохирургической флебэктомии ВРВ семенного канатика заканчивали укладкой яичка в мошонку, ушиванием оболочек семенного канатика и дренированием мошонки поливинилхлоридной трубкой с вакуум-аспирацией в течение трех суток до прекращения раневого отделяемого. Продолжительность операции составляла 75 ± 15 минут.

Во время проведения микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика использовалась оптическая техника с системой визуализации 3D NGENUITY, которая давала возможность увеличить изображение сосудов лозовидного сплетения, тем самым улучшая их визуализацию и уменьшая риски повреждения артерии яичка.

Через сутки после операции всем пациентам выполняли УЗИ яичка и семенного канатика с доплерографической оценкой кровотока.

Послеоперационные осложнения: гематома мошонки — 3 случая (2,5%), отек мошонки — 7 случаев (5,8%), ишемический орхоэпидидимит — 3 случая (2,5%), сохраняющийся болевой синдром в мошонке в течение 6 месяцев — 4 случая (3,3%).

Через один год после микрохирургической флебэктомии вен семенного канатика из субингвинального доступа (по

данным УЗИ) рецидивов варикоцеле установлено не было.

Особенности венозной системы андрогенитальной области у мужчин заключаются в том, что вены яичка, семенного канатика тесно взаимосвязаны с венами противоположной стороны мошонки через проводник яичка (*gubernaculum testis*), бедренными венами, внутренними подвздошными венами через обширные венозные анастомозы, в том числе с венозными сосудами полового члена (*vv. pudendales*), передней брюшной стенки (*v. iliaca externa*, *v. hypogastrica*, *v. epigastrica inferior*, *v. epigastrica superior*, *v. circumflexa superior*) [9]. Анатомические особенности венозной системы семенного канатика являются обоснованием для выполнения именно флебэктомии ВРВ при варикоцеле.

Объяснением данному парадоксу является, по всей видимости, информационное и материально-техническое отставание в оснащении микрохирургической техникой урологических операционных, отсутствие практических навыков микрохирургии у оперирующих урологов, а также отсутствие законодательно закрепленных стандартов оказания высокоэффективной и современной медицинской андрологической помощи, соответствующей передовым стандартам в лечении варикоцеле.

Выполнение операции было более эргономичным для всей операционной бригады и позволяло улучшить согласованность действий за счет выведения изображения операционного поля с увеличением на широкоформатный монитор (в отличие от использования стандартного микроскопа).

Заключение

Микрохирургическая флебэктомия при варикоцеле является патогенетически обоснованным, безопасным и высокоэффективным хирургическим вмешательством.

Данное оперативное вмешательство позволяет устранить хроническую венозную недостаточность яичка при ВРВ семенного канатика. Микрохирургическая флебэктомия с использованием системы

3D-визуализации NGENUITY при варикоцеле является радикальным хирургическим вмешательством у пациентов с первичным, вторичным (при условии первоочередного устранения венозной обструкции магистральных вен и варикоза в малом тазу) и рецидивирующем варикозом.

Оптическое увеличение с использованием микроскопа и системы 3D NGENUITY дает возможность увеличить изображение сосудов в 6–25 раз и выявлять небольшие анастомозирующие вены, которые без использования оптической техники были бы не определены, а также уменьшается риск перевязки артерии яичка, вследствие чего может развиваться ишемия, вплоть до атрофии яичка. Важно также, что выполнение данной операции было более эргономичным для операционной бригады и позволяло улучшить согласованность действий за счет выведения изображения операционного поля с увеличением на широкоформатный монитор.

По сравнению с использованием только операционного микроскопа, система 3D-визуализации NGENUITY создает трехмерное изображение на экране для всей оперирующей бригады, что способствует улучшению координации и согласованности действий оперирующего хирурга и ассистентов.

Таким образом, оптическое увеличение с использованием микроскопа и системы 3D NGENUITY вен позволяет прецизионно выполнить патогенетически обоснованную флебэктомию при варикоцеле с минимальными ранними послеоперационными осложнениями.

Наблюдение пациентов в течение первого года после операции не выявило случаев рецидива заболевания и поздних послеоперационных осложнений (гидроцеле, атрофия яичка).

Библиографический список

1. Male Infertility Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2016-2.pdf> or 02.03.2024.
2. Chiles, K.A. Cost-effectiveness of varicocele surgery in the era of assisted reproductive technology / K.A. Chiles, P.N. Schlegel // *Asian J Androl.* – 2016. – N. 18. – P. 259-261.
3. Цуканов, А.Ю. Варикозная болезнь малого таза как причина патоспермии и пути ее коррекции / А.Ю. Цуканов, Р.В. Ляшев // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2014. – № 2. – С. 74-80.
4. Pagani, R.L. Microsurgical varicocele ligation: surgical methodology and associated outcomes / R.L. Pagani, S.J. Ohlander, C.S. Niederberger // *Fertility and Sterility.* – 2019. – Vol. 111, Is. 3. – P. 415-419.
5. Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial / A.M. Al-Kandari [et al.] // *Urology.* – 2007. – Vol. 69. – P. 417-420.
6. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis / J Wang [et al.] // *Asian J Androl.* – 2015. – Vol. 17. – P. 74-80.
7. A Novel Approach of Microscopic Subinguinal Varicocelectomy with a «Pulling» Strategy / K. Wu [et al.] // *Urology.* – 2017. – Vol. 104. – P. 97-101.
8. Tatem, A.J. The role of microsurgical varicocelectomy in treating male infertility / A.J. Tatem, R.E. Branigan // *Transl Androl Urol.* – 2017. Vol. 6. – P. 722-729.
9. Страхов, С.Н. Варикозное расширение вен гроздевидного сплетения и семенного канатика (варикоцеле) / С.Н. Страхов. – М.: 2001, Изд.: АО «Астра-семь». – 235 с.
10. Varicocele surgery or embolization: Which is better? / D. Cassidy [et al.] // *Can Urol Assoc J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 266-268.

Е.А. Povelitsa, O.V. Parhomenko, V.A. Rozhko, V.A. Domantsevich, A.M. Shesternja

MICROSURGICAL PHLEBECTOMY OF THE SPERMATIC CORD VEINS USING THE 3D NGENUITY VISUALIZATION SYSTEM

A total of 120 microsurgical operations were performed with positive results (including 105 operations using a top con OMS 90 microscope (Japan) and 15 operations using a Zeiss microscope and a 3D NGENUITY visualization system) in patients with varicocele. The mean age of men was $33 \pm 2,3$ years ($M \pm m$). The diameter of the veins of the spermatic cord was $3,5 \pm 1,2$

mm. All patients with varicocele had retrograde blood flow and reflux through the veins of the pampiniform plexus. Varicocele was found on the left in 105 (87%) patients, on the right – in 15 (13%). 25 out of 120 (20,7%) patients had a recurrence of varicocele on the left after high ligation (Ivanissevich operation). Bilateral varicocele was observed in 5 (4,1%) patients out of 120. Primary varicocele was detected in 95 (78,8%) patients, secondary due to veno-obstructive syndromes (May-Thurner syndrome, compression of the left renal vein by the superior mesenteric artery (nutcracker syndrome) was detected in 25 (20,7%) patients. Postoperative complications: scrotal hematoma in 3 cases (2,5%), scrotal edema in 7 cases (5,8%), ischemic orchiepididymitis in 3 cases (2,5%), persistent pain in the scrotum for 6 months in 4 cases (3,3%). One year after microsurgical phlebectomy of the veins of the spermatic cord from the subinguinal approach, no recurrence of varicocele was detected according to ultrasound data. Microsurgical phlebectomy using the NGENUITY 3D visualization system for varicocele allows eliminating chronic venous insufficiency of the testicle with varicose veins of the spermatic cord with minimal early postoperative complications.

Key words: *varicocele, microsurgery, phlebectomy, spermatic cord, relapse*

Поступила 04.09.2024

УДК 616.12-052:578.834.1:616.98
DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-142-147

**Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко,
Н.И. Корженевская, О.А. Романива,
А.П. Саливончик, Н.Г. Кадочкина,
С.Н. Коржева, Е.В. Семеняго,
Е.П. Науменко**

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

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

За время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла эволюция взглядов в различных областях медицины. Случилось это благодаря значительному количеству исследований в области эпидемиологии новой инфекции и ее многочисленных осложнений, наблюдению пациентов в постковидный период, формированию регистров и анализу больших данных. В результате проведенного исследования определены основные структурно-функциональные изменения сердца у пациентов, имеющих в анамнезе пневмонию, ассоциированную с инфекцией COVID-19 по данным стандартной эхокардиографии с дополнительным использованием тканевой миокардиальной доплерографии и технологии 2D Speckle Tracking. Полученные данные показывают, что стандартная эхокардиография в сочетании с оценкой продольной деформации по данным спекл-трейкинга эхокардиографии имеет важное значение и дает дополнительные возможности в диагностике сердечно-сосудистой патологии у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, эхокардиография, 2D Speckle Tracking, сердечно-сосудистые заболевания

Введение

Коронавирусная инфекция COVID-19 стала пандемией, которая затронула жизни миллиардов людей. Согласно статистике, представленной Всемирной организацией здравоохранения, общее число заражений за весь период превысило 668 млн, а число летальных исходов из-за инфекции — 6,7 млн. По мере развития пандемии тяжелого острого респираторного синдрома COVID-19 становилась очевидной возможность развития у ряда пациентов тяжелых поражений новым коронавирусом SARS-CoV-2 сердечно-сосудистой системы, которые стали объектом внимания исследователей и практикующих врачей во всем мире [1, 2].

Наряду с масштабом распространения и прямыми социально-экономическими потерями особую обеспокоенность вызывает потенциальное влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на сердечно-

сосудистую заболеваемость и смертность. Показано, что от 15% до 70% смертельных исходов при COVID-19 регистрировались у пациентов с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3].

Сердечно-сосудистые нарушения как следствие перенесенного COVID-19 выходят на первый план среди отдаленных осложнений заболевания и активно изучаются. Говоря о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19, в настоящее время имеют в виду несколько аспектов этой проблемы: серьезную подверженность инфекции кардиологических пациентов и дестабилизацию сердечно-сосудистых заболеваний; высокую вероятность развития новых, COVID-ассоциированных, поражений сердца и сосудов как у кардиологических пациентов, так и у лиц с неотягощенным кардиологическим анамнезом — острого повреждения миокарда, сердечной недо-

статочности, аритмии, кардиомиопатии, тромбозмболии, которые определяют как «острый COVID-19-кардиоваскулярный синдром» (Acute Covid Cardiovascular Syndrome — ACovCS); возможную кардиотоксичность препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции. [4, 5]. Исследователи выявляют вовлечение миокарда, эндотелия сосудов, проводящей системы сердца в процесс инфекционного воспаления даже при малосимптомном течении болезни [6, 7]. Однако сведения о проблеме миокардиального повреждения не вполне систематизированы.

«Постковидные» состояния — одна из главных тем, волнующих кардиологов, поскольку нарушения, произошедшие на фоне острой инфекции, сохраняются длительное время [8], а последние исследования продемонстрировали, что COVID-19 затрагивает многие звенья сердечно-сосудистой системы [9].

Цель исследования — изучить структурно-функциональные изменения миокарда у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материал и методы исследования

В исследование включено 66 пациентов, имеющих в анамнезе пневмонию средней или тяжелой степени, ассоциированную с инфекцией COVID-19, давностью не менее 3 недель и не более 1,5 месяцев. Средний возраст обследованных составил 52,0 [46,0; 59,0] года.

В исследование вошли лица, готовые участвовать с подписанием информированного согласия. Диагноз — коронавирусная инфекция — устанавливался в соответствии с действующим приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь, регламентирующим порядок организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 (вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден носоглоточным тестом ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2; пневмония подтверждена компьютерной томографией).

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, неконтролируемая АГ с систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 180 мм.рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) ≥ 110 мм.рт.ст., врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма сердца, СД, хроническая болезнь почек (ХБП), наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Всем пациентам проводилось трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в положении лежа на левом боку, на ультразвуковом аппарате «VIVID Q» (General Electric) (США) с использованием матричного секторного фазированного датчика M5S для регистрации изображений в 2D-режиме. Исследование проводилось с использованием двухмерного (В-режима) цветного доплеровского режима, а также спектрального изображения в импульсно-волновом и непрерывно-волновом доплеровских режимах. Для оценки систолической функции миокарда ЛЖ определялась фракция левого желудочка (ФВ) (ЛЖ) из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер (метод Simpson's Biplane).

Масса миокарда ЛЖ определялась алгоритмом площадь — длина в 2D-режиме. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определялся путем соотношения массы миокарда и площади тела пациента. Скорости пиков E, A, отношение E/A, время замедления пика E (DTE) трансмитрального кровотока (МК), пиковая скорость раннего диастолического движения септальной (e'septal) и латеральной (e'lateral) частей митрального фиброзного кольца, индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ (E/e'septal, E/e'lateral, E/e' среднее), пиковая систолическая скорость трикуспидальной регургитации (ТР) определялись по стандартной методике. Систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА) и в правом желудочке (ПЖ) определялось как сумма максимального систолического градиента трикуспидальной регургитации (ТР) и давления в правом предсердии [10, 11]. Для опреде-

ления диастолической функции оценивали значения четырех переменных: скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (нормальные значения: в области перегородки e' , в области боковой стенки $e' < 10$ см/с), отношение величины E трансмитрального потока к усредненному значению скоростей фиброзного кольца митрального клапана — E/e' не должно в норме превышать 14, индексированный к поверхности тела объем левого предсердия (ЛП) (LAVI) не должен превышать 34 мл/м² и пиковая скорость потока регургитации на трехстворчатом клапане (TR) не должна превышать 2,8 м/с. [12] Значение LAVI определяли, рассчитывая при эхокардиографии по методу Симпсона в двух проекциях, и затем соотносили с площадью поверхности тела. Оценку деформационных свойств миокарда проводили с использованием спекл-трекинга ЭхоКГ (СТЭ). Метод основан на анализе движения черных или белых пятен (speckle) на стандартном ЭхоКГ-изображении в течение сердечного цикла с помощью специального программного обеспечения. Качество визуализации обеспечивается высокой частотой смены кадров (50–100 кадр/с). Оценка показателей глобальной продольной деформации ЛЖ миокарда (GLS) в 2D-СТЭ проводилась из апикальной позиции в четырех-, двух- и трехкамерном сечениях. За норму принимали средние значения для показателя GLS $> -20,0\%$.

За наличие выпота в перикарде принимали сепарацию листков в диастолу более 3 мм или объем экссудата более 50 миллилитров; утолщением перикарда считали его поперечный размер более 3 мм.

Обработка данных проведена с помощью пакета статистического анализа данных STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). В зависимости от типа распределения данных рассчитывались среднее и стандартное отклонение либо медиана и межквартильный размах. Корреляционные взаимосвязи анализировались с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия признавались

статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Так как ремоделирование ЛЖ играет важную роль в развитии сердечно-сосудистого континуума [13], предпринята попытка оценки ремоделирования ЛЖ у обследованных нами пациентов по эхокардиографическим данным. Были установлены следующие структурно-функциональные изменения: увеличение толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд) характерно для 64% (95% ДИ 42,0–66,0%) пациентов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗсЛЖд) характерно для 56% (95% ДИ 42,0–61,0%) пациентов, увеличение ММЛЖ характерно для 37% (95 % ДИ 33,0–52,0%) пациентов (таблица 1).

По данным Фремингемского исследования, косвенным маркером диастолической дисфункции является гипертрофия ЛЖ и, как следствие, его ремоделирование [14].

Таблица 1 — Структурно-функциональные характеристики лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию

показатели	Общая когорта (n=66)
Межжелудочковая перегородка, мм	14,0 (11,0; 15,0)
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0 (9,0; 11,0)
КДР, мм	52,0 (49,0; 58,0)
КСР, мм	33,0 (31,0; 37,0)
Масса миокарда ЛЖ по формуле «площадь-длина», г/м ²	174,6 (152,0; 205,0)
ФВ ЛЖ (2D Simpson), %	64,6 (60,9; 68,2)
IVRT, мс	117,4 (87,0; 154,0)
DT, мс	271,8 (189,0; 320,0)
E, см/с	67,0 (60,0; 87,0)
A, см/с	78,0 (70,0; 98,0)
e' later, см/с	9,0 (6,0; 11,0)
e' sept, см/с	6,9 (5,0; 10,55)
E/e'	15,0 (11,0; 16,0)
E/A	0,96 (0,76; 1,14)
Передне-задний размер ЛП, мм	40,0 (36,5; 42,5)
LAVI, мл/м ²	32,3 (25,8; 37,4)
СД ЛА, мм.рт.ст.	20,5 (11,2; 29,0)

С целью оценки диастолической функции ЛЖ были проанализированы параметры трансмитрального потока и параметры движения фиброзного кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии (таблица 2). При этом выявление диастолической дисфункции, в основе которой лежит замедление наполнения ЛЖ, было характерно для 73% (95% ДИ 65,0–83,0%) обследованных пациентов.

Гипертрофический процесс является универсальной мерой, направленной на снижение миокардиального напряжения, одновременно вызывает нарушение процессов раннего расслабления миокарда желудочков в диастолу. Сочетание гипертрофии миокардиоцитов с нарушением функционального состояния соединительнотканного матрикса приводит, с одной стороны, к увеличению ЛП в сочетании с нарастанием его жесткости, с другой — к диастолической дисфункции ЛЖ, которая поддерживает дилатацию ЛП. Таким образом образуется порочный круг, который способствует поддержанию ремоделирования камер сердца с последующей трансформацией в сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса [15, 16]. В ходе исследования определено, что у 37% (95 % ДИ 28,0–46,0%) обследованных пациентов характерно увеличение размеров ЛП.

В ходе исследования установлено, что у пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19 показатели систолической функции миокарда ЛЖ по данным 2D-ЭхоКГ находятся в пределах нормальных значений, ФВ ЛЖ, % (2D) 64,6 [60,9; 68,2]. В ходе оценки локальной сократимости миокарда ЛЖ нарушений выявлено не было. При оценке GLS ЛЖ (%) по данным 2D-СТЭ установлено, что показатель GLS был снижен. Среднее значение (GLPS Avg) составило -14,6% [-13,4; -21,3], что в процентном соотношении выявлялось в 81% случаев (95% ДИ 72,0–91,0%) (таблица 2), (рисунок).

Признаки выпота в перикард зарегистрированы по данным ЭхоКГ у 38% (95% ДИ 28,0–46,0%) обследованных пациентов. Выявлены признаки незначительного гидро-

Таблица 2 — Глобальная продольная систолическая функция ЛЖ у обследованных пациентов

показатели	Общая когорта (n=66)
GLPS LAX, %	-15,0 (-13,4; 20,9)
GLPS A4C, %	-15,9 (-12,8; 21,7)
GLPS_A2C, %	-16,4 (-15,2; 20,0)
GLPS Avg, %	-14,6 (-13,4; 21,3)

перикарда с наличием расхождения листков перикарда у пациентов в 80% случаев (95 % ДИ 65,0–85,0%) по передней стенке правого желудочка. У всех обследованных пациентов выявлялось незначительное количество жидкости в полости перикарда до 100 мл. Экссудация сопровождалась минимальным уплотнением перикарда, что составило 37% случаев (95% ДИ 28,0–46,0%), без выраженного его утолщения.

В ходе исследования установлено, что показатель среднего продольного стрейна GLPS_Avg статистически значимо коррелирует с толщиной МЖП $r_s = -0,46$; $p < 0,01$ и ЗСЛЖ $r_s = -0,47$; $p < 0,005$. Так же обнаружено, что в 72% случаев (95% ДИ 63,0–81,0%) у пациентов со сниженным показателем GLPS Avg имелись признаки выпота в перикард.

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что для пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 характерно наличие диастолической дисфункции ЛЖ, ремоделирование ЛЖ. Это может вносить определенный вклад в нарушение механизмов работы сердечно-сосудистого континуума, приводящих к сердечно-сосудистым нарушениям. Наличие незначительного выпота в перикарде наряду с уплотнением его листков после перенесенной инфекции может являться косвенным признаком перикардита, миокардита, эндокардита [17]. Выявление перикардита позволяет пролить свет на патогенез целого ряда симптомов у пациентов, перенесших COVID-19, и дает основу для оптимизации тактики ведения отдаленных последствий заболевания. В ходе исследования установлено, что ана-

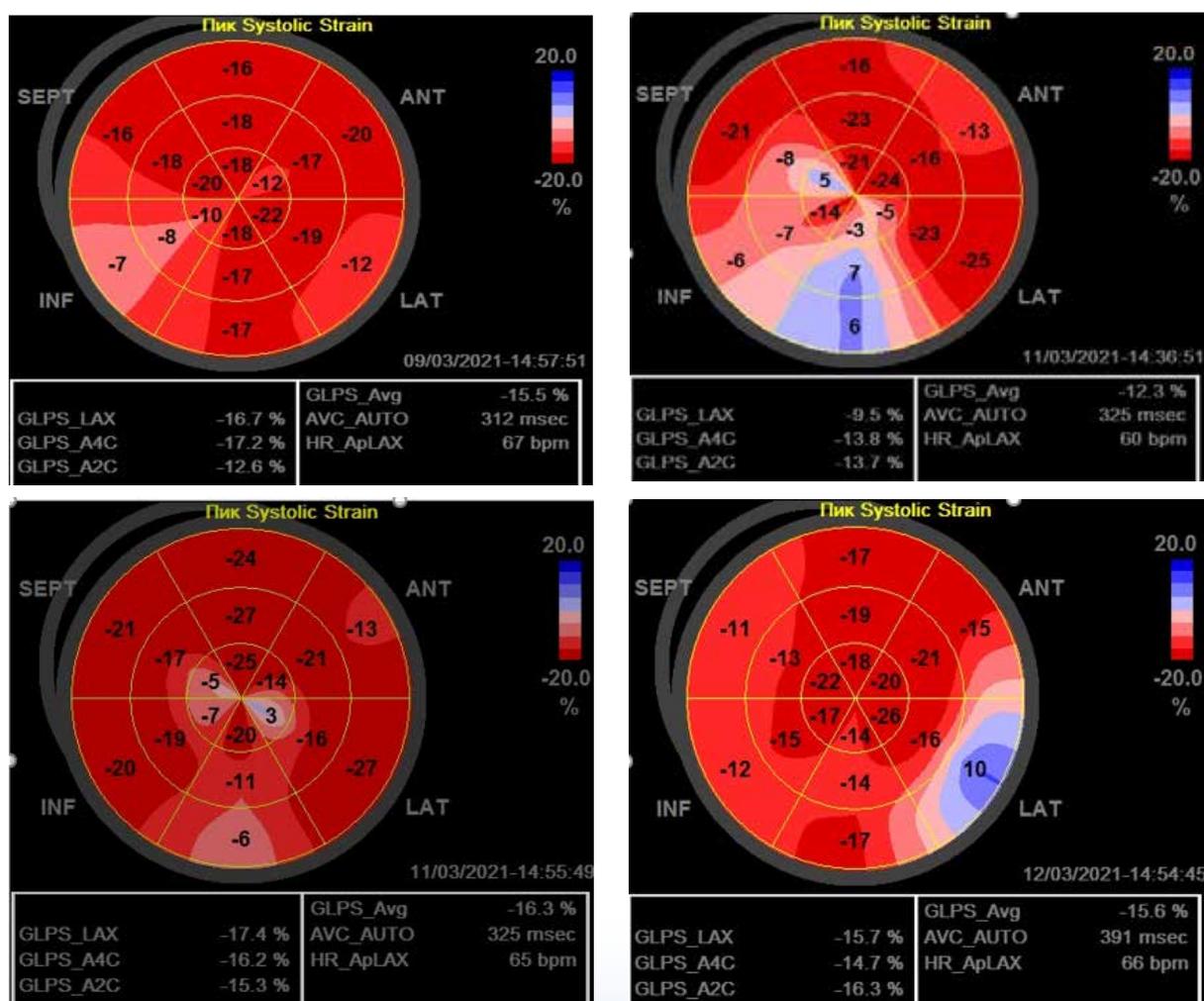


Рисунок — Значения деформаций ЛЖ по данным технологии недоплерографического изображения миокарда в двумерном режиме (2D Speckle Tracking Imaging)

лиз деформации миокарда с помощью СТЭ дает дополнительные возможности в диагностике сердечно-сосудистой патологии у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. В частности, продольная деформация по данным спекл-трейкинга эхокардиографии может внести дополнительный вклад при верификации миокардитов и кардиомиопатий.

Библиографический список

1. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №3. – С. 129-148. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
2. Сережина, Е.К. Патогизиологические механизмы и нозологические формы сердечно-сосудистой патологии при COVID-19 / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // – Кардиология. – 2020. – Т. 60, №8. – С. 23-26. doi: 10.18087/cardio.2020.8.n1215.

3. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review / M.S. Khan [et al.] // BMC Medicine. – 2020. – Vol. 18, №1. – P. 403. doi:10.1186/s12916-020-01816-2.
4. Вахненко, Ю.В. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) / Ю.В. Вахненко, А.В. Коротких, Е.А. Багдасарян // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 82. – С. 129-141. doi: 10.36604/1998-5029-2021-82-129-145.
5. Correction: management of cardiovascular disease patients with confirmed or suspected COVID-19 in limited resource settings / D. Prabhakaran [et al.] // Global Heart. – 2020. – Vol. 15, №1. – P. 54. doi: 10.5334/gh.885.
6. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2 / З.Н. Сукмарова. [и др.] // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, №3. – С. 192-197. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197.
7. Повреждение миокарда у пациентов с COVID 19 / А.Ф. Халирахманов [и др.] // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, №1. – С. 60-64. doi: 10.32000/2072-1757-2020-1-60-64.

8. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu. [et al.] // *Lancet Respirat. Med.* – 2020. – Vol. 8, №4. – P. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
9. Amirfakhryan, H. Outbreak of SARS-CoV2: pathogenesis of infection and cardiovascular involvement / H. Amirfakhryan, F. Safari // *Hellenic J Cardiol.* – 2021. – Vol. 62, №1. – P. 13-23. doi: 10.1016/j.hjc.2020.05.007
10. Otto, C.M. The practice of clinical echocardiography / C.M Otto. – 5th ed. – Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2016. – 1024 p.
11. Жерко, О.М. Клиническая трансторакальная эхокардиография : практ. рук. для врачей / О.М. Жерко. – Минск : Альфа-книга, 2016. – 832 с.
12. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, №4. – P.277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.01.
13. Беленков, Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н Беленков, Ф.Т Агеев // *Сердечная недостаточность.* – 2000. – Т. 1, №2. – С. 40-44.
14. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study / D. Levy [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol. 108, №1. – P. 7-13. doi: 10.7326/0003-4819-108-1-7.
15. Потешкина, Н.Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией / Н.Г. Потешкина, П.Х. Джанашия // *Артериальная гипертензия.* – 2005. – Т. 11, №4. – С. 249-251.
16. Vyas, H. Switching to volumetric left atrial measurements: impact on routine echocardiographic practice / H. Vyas, K. Jackson, A. Chenzbraun // *European Journal of Echocardiography.* – 2011. – Vol. 12, №2. – P. 107-111. doi: 10.1093/ejechoard/jeq119.
17. Некоторые особенности инфекционного эндокардита в период пандемии COVID-19-инфекции / Е.В. Родина [и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология.* – 2023. – Т. 12, №1. – С. 33-41. doi: 10.34883/PI.2023.12.1.024.

**A.V. Rodzina, D.I. Haurylenka, N.I. Karzhaneuskaya, A.A. Romaniva,
A.P. Salivontchik, N.G. Kadotchkina, S.N. Korzhava, Ye.V. Semeniah, A.P. Naumenka**

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CARDIAC CHANGES IN PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION

During the coronavirus pandemic (COVID-19), views have evolved in various fields of medicine due to a significant number of studies in the field of epidemiology of the new infection and its numerous complications, observation of patients in the post-COVID period, the formation of registries and the analysis of big data. As a result of the study, the main structural and functional changes of the heart were determined in patients with a history of pneumonia associated with COVID-19 infection according to standard echocardiography with the additional use of tissue myocardial Doppler imaging and 2D Speckle Tracking technology. The data obtained show that standard echocardiography, combined with an assessment of longitudinal deformation based on speckle-tracking echocardiography, is important and provides additional opportunities in the diagnosis of cardiovascular pathology in patients with COVID-19 infection.

Key words: *pandemic, COVID-19 infection, echocardiography, 2D Speckle Tracking, cardiovascular diseases*

Поступила 31.07.2024

УДК 611.814.1:616.432/.45-089.12-052-076
DOI:10.58708/2074-2088.2024-2(32)-148-153

А.А. Чулков¹, З.А. Дундаров²,
А.В. Величко¹, Б.О. Кабешев¹,
Э.А. Повелица¹, Я.Л. Навменова¹,
Ю.И. Ярец¹

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ УНИЛАТЕРАЛЬНОЙ АДРЕНАЛЭКТОМИИ

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

В статье представлены результаты исследования по изучению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов, перенесших одностороннюю адреналэктомию. Изучены распространенность и тяжесть послеоперационной надпочечниковой недостаточности в зависимости от результатов малой ночной дексаметазоновой пробы на предоперационном этапе. Сформировано предложение по тактике назначения гормональной заместительной терапии пациентам после унилатеральной адреналэктомии в зависимости от клинической картины и уровня кортизола крови в 0800. Обозначены направления по дальнейшему изучению послеоперационной надпочечниковой недостаточности и возможные методы её профилактики.

Ключевые слова: гипокортизолемиа, надпочечниковая недостаточность, адреналэктомиа, новообразование, адренокортикотропный гормон

Введение

За последние десятилетия развитие и широкое внедрение методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) привело к росту выявления инциденталом надпочечников. По последним данным заболеваемость достигает около 2% среди взрослого населения и 10% — среди лиц старше 80 лет [1].

Адреналэктомиа является основным методом лечения пациентов с объёмными новообразованиями надпочечников. Показанием к оперативному лечению являются: гормональная активность новообразования, подтвержденная клинико-лабораторным обследованием, и/или размер новообразования, превышающий 4 см в диаметре, и/или рост образования по УЗИ, КТ или МРТ за год на 5–8 мм или увеличение объема более чем на 20%. Отдельного внимания требуют новообразования надпочечников с умеренной автономной гиперсекрецией кортизола (mild autonomous cortisol secretion — MACS). У данных пациентов отсутствуют классиче-

ские клинические признаки гиперкортизолемии, однако, в сравнении с пациентами с неактивными аденомами, у них наблюдается значительно более высокий уровень метаболических отклонений, которые повышают риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [2-4].

Исходом хирургического лечения новообразований надпочечников может быть послеоперационный гипокортизолизм и, в крайнем случае, надпочечниковая недостаточность. Данные о распространенности этого состояния и потенциальных предикторов его развития в послеоперационном периоде ограничены. Немногие исследования напрямую изучали потенциальные связи между исходными клиническими и лабораторными критериями и последующим развитием послеоперационной надпочечниковой недостаточности у пациентов с новообразованиями надпочечников [5]. Послеоперационная надпочечниковая недостаточность развивается по причине

длительного подавления секреции кортиколиберина гипоталамусом, адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом и гипо-/атрофии коры контрлатерального неизмененного надпочечника. Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН) присутствует практически у каждого пациента, перенесшего адrenaлэктомию по поводу явного АКТГ-независимого синдрома Кушинга (СК), и примерно у 50% пациентов с MACS [6, 7]. По некоторым данным, надпочечниковая недостаточность у пациентов с кортикостеромой (СК) после адrenaлэктомии может наблюдаться в течение 12–18 мес., тогда как для пациентов с MACS этот период в среднем равен 6 месяцам [5, 6].

Совместные рекомендации Европейского общества эндокринологов и Эндокринологического общества рекомендуют прием физиологических доз пероральных стероидов с целью профилактики надпочечниковой недостаточности, если уровень кортизола сыворотки крови в утренние часы составляет <300 нмоль/л [8]. По сведениям некоторых авторов, среди пациентов с MACS и АКТГ-независимым синдромом Кушинга выявлена корреляция между степенью предоперационного гиперкортицизма, оцененного с помощью малой ночной дексаметазоновой пробы (МНДП), и более длительным послеоперационным гипокортизолизмом, а также степенью предоперационного подавления ГГН оси, оцененной с помощью исходных уровней АКТГ [9, 10]. Несмотря на это многие авторы выступают противниками использования МНДП в качестве универсального предиктора и предлагают многофакторный подход, включающий уровни АКТГ, свободного кортизола в моче и полуночного кортизола в сыворотке крови как более точные для прогнозирования надпочечниковой недостаточности [7-11].

Сложности, возникающие из-за различных степеней гиперкортицизма в сочетании с отсутствием разнородности и малым размером выборки, усложняют выявление надежных предикторов послеоперационной надпочечниковой недостаточности.

Цель исследования — оценить функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов после хирургического лечения новообразований надпочечников в течение первого года после операции.

Материал и методы исследования

На базе хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» оперированы 27 пациентов с новообразованиями надпочечников, из которых у 5 диагностирована альдостерома, у 10 — феохромоцитомы, у 4 — кортикостерома, у 8 — аденома надпочечника без клинически значимой гиперсекреции гормонов. В 18 (67%) случаях был поражен левый надпочечник, в 9 (33%) — правый.

Предоперационное обследование включало КТ/МСКТ надпочечников, сбор антропометрических данных, оценку сопутствующих заболеваний, проведение биохимического анализа крови (БхАК): натрий, калий, хлор. Оценку функции ГГН оси проводили с помощью исследования адренокортикотропного гормона, нативного кортизола крови в 0800 и после теста на подавление дексаметазоном 1 мг (МНДП) суточного кортизола в моче.

Показаниями для адrenaлэктомии служили один и более из приведенных нами критериев. Всем пациентам была выполнена лапароскопическая унилатеральная адrenaлэктомия. Среднее время операции равнялось 91 ± 25 мин. Размер удаленного новообразования надпочечника достигал 47 ± 20 мм. Конверсий в лапаротомию, осложнений и летальных исходов не было.

Через 12 мес. после операции среди пролеченных пациентов проведено анкетирование, направленное на оценку самочувствия и выявление симптомов послеоперационной надпочечниковой недостаточности. Задавались вопросы: появилось ли чувство усталости после операции? появилась ли тяга к солёной пище после операции? появились ли участки гиперпигментации на коже после операции?

В послеоперационном периоде пациентам проводилось клиничко-лабораторное обследование для оценки результатов проведенного хирургического лечения. Объем диагностических мероприятий после оперативного лечения включал исследование биохимического анализа крови (БхАК): натрий, калий, хлор на третьи послеоперационные сутки и через 12 мес. после операции; гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (АКТГ, кортизол крови в 0800) через 12 мес. после операции. За послеоперационную гипокортизолемию принимали значение утреннего кортизола в крови (0800) менее 300 нмоль/л, рекомендованные Европейским обществом эндокринологов [9]. Клинически значимой гипокортизолемией, требующей назначения заместительной терапии глюкокортикоидами, принимали значения кортизола крови в 0800 менее 80 нмоль/л.

Определение уровня кортизола в крови и в моче выполняли методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрокастицах. Использовали автоматический иммунохимический анализатор Architect i2000 (Abbott Laboratories, США). Исследование уровня АКТГ проводилось на хемилюминесцентном анализаторе Liaison (Diasorin, Германия). Биохимические показатели крови исследовали на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США). При проведении всех лабораторных исследований использовали оригинальные наборы реагентов производителя оборудования. За референтные или ожидаемые значения принимали рекомендованные производителем соответствующих тест-систем.

Распределение непрерывных переменных оценивалось с помощью тестов Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Категориальные переменные выражались в процентах и частотах, а непрерывные — как среднее значение и среднеквадратичное отклонение (SD) или медиана и межквартильное размах (25–75-й перцентиль) в зависимости от нормальности распределения данных. Для групповых сравнений использовались критерий Краскела — Уоллиса, Манна — Уитни, Вилкоксона в зависимости от ситуации. Различия

между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с использованием STATISTICA, версия 12 (StatSoft, Inc. (2014)).

Результаты исследования

Предоперационный период

Средний возраст пролеченных пациентов на момент начала исследования составлял 48 ± 12 лет. Из них женщин — 21 (78%), мужчин — 6 (22%). Индекс массы тела (ИМТ) в среднем составил 28 ± 6 кг/м², причём нормальная масса тела была у 6 (22%) пациентов, избыточная — у 11 (41%), ожирение 1 степени — у 7 (26%), ожирение 2 степени — у 2 (7%) и ожирение 3 степени — у 1 (4%) пациента.

При анализе сопутствующих заболеваний артериальная гипертензия была установлена у 22 (82%) пациентов. У 9 (33%) исследуемых отмечалось нарушение метаболизма глюкозы (нарушение толерантности к глюкозе — у 2 (7%) и сахарный диабет — у 7 (26%) человек).

Все пациенты по результатам МНДП были разделены на три группы. Первая группа (группа 1, $n=4$) состояла из пациентов с кортикостеромой (синдромом Кушинга). Во вторую группу (группа 2, $n=4$) входили пациенты, у которых по результатам МНДП верифицирована умеренная автономная гиперсекреция кортизола, а в третью (группа 3, $n=19$) — пациенты, у которых была исключена гиперсекреция кортизола.

При обследовании выявлены следующие концентрации гормонов и показатели биохимического анализа крови (таблица 1 и 2).

Средний уровень кортизола сыворотки крови в 0800 до проведения МНДП среди всех пациентов составил $362,4 \pm 165,7$ нмоль/л. Значимые различия по данному показателю были выявлены между 1 и 3 группой: $484,8$ [409,8–699,6] и $291,0$ [239,5–390,6] нмоль/л соответственно (Kruskal-Wallis test, $p=0,02$).

Уровень кортизола крови в 0800 после МНДП имел значимые различия и был на $225,6$ нмоль/л меньше у пациентов группы 2, чем в группе 1, и на 70 нмоль/л больше в сравнении с группой 3.

Таблица 1 — Показатели гормонов у пациентов исследуемых групп до операции, Ме [Q₁-Q₃]

	Группа 1, n=4	Группа 2, n=4	Группа 3, n=19	Kruskal-Wallis test
АКТГ, пг/мл	1,2 [1–4,5]	5,0 [4,0–5,8]	11,3 [6,3–15,5]	p _{1;3} <0,01 p _{1;2} =0,08 p _{1;3} =0,01 p _{2;3} =0,02
Кортизол крови 0800, нмоль/л	484,8 [409,8–699,6]	349,0 [247,0–435,4]	291,0 [239,5–390,6]	p _{1;3} =0,05 p _{1;2} =0,08 p _{1;3} =0,02 p _{2;3} =0,69
МНДП, нмоль/л	329,1 [287,4–372,8]	103,5 [72,3–140,6]	33,5 [23,2–39,8]	p _{1;3} <0,01 p _{1;2} =0,02 p _{1;3} <0,01 p _{2;3} <0,01
Суточная экскреция кортизола в моче, нмоль/24 часа	256,3 [99,2–546,5]	119,0 [112,0–127,6]	68,3 [49,2–98,4]	p _{1;3} =0,04 p _{1;2} =1,0 p _{1;3} =0,04 p _{2;3} =0,04

Таблица 2 — Показатели биохимического анализа крови исследуемых групп до операции, Ме [Q₁-Q₃]

	Группа 1, n=4	Группа 2, n=4	Группа 3, n=19	Kruskal-Wallis test
Калий, ммоль/л	4,3 [4,0–4,4]	4,4 [4,3–4,6]	4,5 [4,4–4,7]	p=0,08
Натрий, ммоль/л	143,0 [140,5–145,5]	142,0 [140,5–144,5]	141,0 [140,0–145,0]	p=0,76
Хлор, ммоль/л	104,5 [101,0–107,0]	105,5 [103,0–106,0]	106,0 [103,0–107,0]	p=0,77

При сравнении уровня АКТГ между группами последний был значимо ниже у пациентов 1 и 2 групп в сравнении с группой 3 — на 10,1 и 6,3 пг/мл соответственно. Значимых различий между группами 1 и 2 выявлено не было.

Экскреция кортизола с мочой за сутки была значимо больше у пациентов 1 и 2 групп по сравнению с пациентами 3 группы (на 188 и 51 нмоль/24 часа соответственно) и незначима между пациентами 1 и 2 групп.

Электролиты сыворотки крови у всех пациентов на предоперационном этапе находились в пределах референсных значений: калий — 4,4±0,3 ммоль/л, натрий — 142 ммоль/л [140–145], хлор — 105±3 ммоль/л. Между группами различий выявлено не было (Kruskal-Wallis test, p>0,05).

Послеоперационный период

На третьи послеоперационные сутки были получены следующие результаты электролитов в биохимическом анализе крови (таблица 3). Значимых различий в БхАК между группами нами не выявлено.

Через 12 мес. после унилатеральной адреналэктомии при прохождении анкетирования у 10 (37%) пациентов появились жалобы, характерные для надпочечниковой недостаточности. Из них 8 (30%) пациентов отметили у себя ежедневную усталость, усиливающуюся при минимальных физических нагрузках, у 7 (26%) появилось пристрастие к солёной пище, у 2 (7%) начали появляться участки гиперпигментации на коже. Распределение вышеуказанных данных по группам представлено на рисунке.

Через один год после операции при лабораторной оценке уровня АКТГ и кортизола крови в 0800 медиана среди всех пациентов была 26,5 [16,6–40,0] пг/мл и 329,8 [238,1–437,0] нмоль/л соответственно. Кроме того, уровень кортизола крови в 800 менее 300 нмоль/л выявлен у 10 (37%) пациентов, из них в 3-х (11%) случаях он был менее 80 нмоль/л. Различия по АКТГ были значимы, по кортизолу крови в 0800 — незначимы. По группам данные показатели представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Показатели биохимического анализа крови у пациентов после односторонней адреналэктомии через 3 суток, Ме [Q₁-Q₃]

	Группа 1, n=4	Группа 2, n=4	Группа 3, n=19	Kruskal-Wallis test
Калий, ммоль/л	4,3 [4,1–4,5]	3,8 [3,2–4,3]	3,8 [3,5–,2]	p=0,44
Натрий, ммоль/л	141,0 [140,0–142,0]	140,5 [138,0–143,0]	140,0 [139,0–142,0]	p=0,93
Хлор, ммоль/л	105,0 [104,0–106,0]	103,5 [99,0–108,0]	108,0 [104,0–111,0]	p=0,48

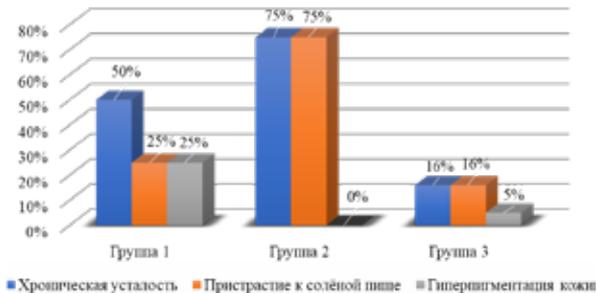


Рисунок — Результаты анкетирования пациентов после унилатеральной адреналэктомии через 12 мес.

Во всех группах в послеоперационном периоде нами отмечен рост уровня АКТГ в 2 и более раза по сравнению с предоперационными данными, что указывает на сохранение обратной связи в ГГН оси у пациентов с аденомами надпочечников. Однако повышение АКТГ в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационным было значимым в 3 группе и незначимо для 1 и 2 групп.

По нашим данным из 27 пролеченных пациентов у 10 (37%) через 12 месяцев после операции отмечалась гипокортизолемиа, что подтверждает данные других авторов о широком распространении послеоперационной надпочечниковой недостаточности. При этом тяжелая гипокортизолемиа (менее 80 нмоль/л), требующая заместительной терапии глюкокортикостеро-

идами, была зарегистрирована нами у двух пациентов из группы 1 (синдром Кушинга) и одного из группы 2 (умеренная автономная гиперсекреция кортизола). В свою очередь, сохраняющаяся на протяжении 12 мес. после операции гипокортизолемиа у 7 пациентов из группы 3, по нашему мнению, связана с отсутствием назначения физиологических доз глюкокортикостероидов в раннем послеоперационном периоде.

Выводы

Большая распространённость новообразований надпочечников и адреналэктомия, как и метод их хирургического лечения, требуют более углубленного изучения. В том числе — изучения ранних и отдаленных послеоперационных последствий, одним из которых является нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, проявляющееся гипокортизолемией различной степени тяжести.

Эуортизолемиа по результатам МНДП на предоперационном этапе не исключает развития гипокортизолемии в послеоперационном периоде.

Клиническая картина (хроническая усталость, тяга к солёной пище, гиперпигментация кожи) совместно со снижением уровня кортизола менее 300 нмоль/л требу-

Таблица 4 — Уровни АКТГ и кортизола крови в 0800 у пациентов после односторонней адреналэктомии через 12 мес., Ме [Q₁-Q₃]

	Группа 1, n=4	Группа 2, n=4	Группа 3, n=19	Kruskal-Wallis test
АКТГ, пг/мл	22,3 [9,5–61,5]	45,0 [40,0–58,9]	25,1 [14,8–34,2]	p _{1,3} =0,04 p _{1,2} =0,25 p _{1,3} =0,94 p _{2,3} <0,01
Кортизол крови 0800, нмоль/л	207,0 [41,4–336,2]	254,6 [68,5–424,2]	329,8 [261,3–449,2]	p _{1,3} =0,42 p _{1,2} =0,39 p _{1,3} =0,26 p _{2,3} =0,47

ют рассмотрения варианта назначения заместительной глюкокортикоидной терапии, что позволит сократить сроки восстановления ГН оси в послеоперационном периоде.

Выявление предикторов, указывающих на риск развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности у пациентов с новообразованиями надпочечников, позволит формировать тактику и объемом оперативного лечения.

Кортикосберегающая резекция надпочечника может служить методом профилактики развития послеоперационной надпочечниковой недостаточности.

Библиографический список

1. Adrenal Incidentaloma. / M. Sherlock [et al.] // *Endocr Rev.* – 2020. – Vol. 41, №6. – P. 775-820.
2. Therapy of endocrine disease: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis / I. Bancos [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2016. – Vol. 175, №6. – P. 283-R295.
3. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study / G. Di Dalmazi [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2, №5. – P. 396-405.
4. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. / R.N. Clayton [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4, №7. – P. 569-576.
5. Predicting postoperative hypocortisolism in patients with non-aldosterone-producing adrenocortical adenoma: a retrospective single-centre study. / I. Bonaventura [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2024. – Vol. 47, №7. – P. 1751-1762.
6. 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.
7. 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.
8. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. / F. Beuschlein [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2024. – Vol. 190, №5. – P. 25-51.
9. Factors predicting the duration of adrenal insufficiency in patients successfully treated for Cushing disease and nonmalignant primary adrenal Cushing syndrome. / A. Prete [et al.] // *Endocrine.* – 2017. – Vol. 55, №3. – P. 969-980.
10. 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.
11. 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.

**A.A. Chulkov, Z.A. Dundarov, A.V. Velichko, B.O. Kabeshev,
E.A. Povelitsa, Ya.L. Navmenova, Yu.I. Yarets**

CLINICAL AND LABORATORY EVALUATION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS FUNCTION IN PATIENTS AFTER UNILATERAL ADRENALECTOMY

The article presents the results of a study on the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients who underwent unilateral adrenalectomy. The prevalence and severity of postoperative adrenal insufficiency were studied according to the results of a low-dose overnight dexamethasone test at the preoperative stage. A proposal has been developed on the tactics of prescribing hormone replacement therapy to patients after unilateral adrenalectomy depending on the clinical picture and blood cortisol level at 0800. Directions for further study of postoperative adrenal insufficiency and possible methods of its prevention are outlined.

Key words: *hypocortisolemia, adrenal insufficiency, adrenalectomy, neoplasm, adrenocorticotrophic hormone*

Поступила 06.09.2024

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД — ЗАЛОГ УСПЕШНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНЬЮ

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

В статье рассмотрены проблемные вопросы головных болей и ведения пациентов с хронической мигренью, как одного из видов первичных цефалгий. Приведены факторы риска и триггеры, механизмы хронизации головных болей при мигрени. Рассмотрены возможные подходы и методики повышения эффективности лечения хронической мигрени. Приведен клинический случай успешного использования в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» мультидисциплинарного подхода в лечении пациента с хронической мигренью в сочетании с лекарственно-индуцированной головной болью с участием врачей-специалистов различного профиля, с проведением медикаментозной профилактической терапии, когнитивно-поведенческой терапии, сеансов акупунктуры и психотерапии, лечения лекарственно-индуцированной головной боли.

Ключевые слова: первичная головная боль, хроническая мигрень, мультидисциплинарный подход, лечение мигрени, цефалгия

Введение

Первичные головные боли являются одной из наиболее актуальных и распространенных проблем современной неврологии, среди которых мигрень и головная боль напряжения являются вариантами первичных цефалгий, наиболее часто встречающихся в нашей популяции [1]. Значение проблемы головных болей определяется не только ее высокой распространенностью в популяции, поскольку каждый человек хотя бы раз за свою жизнь испытывает головную боль, но и тяжелым бременем для пациентов и государства вследствие экономических потерь в связи с цефалгией.

Крупномасштабные исследования, проведенные в различных странах мира, показали, что основной удельный вес финансовых потерь, связанных с головной болью, обусловлен непрямыми расходами в связи с невыходом пациента на работу, нахождением на листке нетрудоспособности [2-4]. Среди первичных цефалгий мигрень занимает 7-е место среди при-

чин нарушения трудоспособности, при этом женщины страдают значительно чаще, чем мужчины [5]. Пик заболевания приходится на наиболее активный и трудоспособный возраст 30–40 лет, что приводит к значительному снижению повседневной активности и качества жизни пациентов. Не менее чем у 3% пациентов с мигренью ежегодно происходит прогрессирование заболевания с трансформацией эпизодической мигрени в хроническую.

В соответствии с Международной классификацией расстройств, сопровождающихся головной болью, 3-й бета-версией, 2013 (МКГБ-3 бета, 2013) хроническая мигрень — отдельная форма мигрени, которая проявляется наличием ежедневных или почти ежедневных головных болей (более 15 дней в месяц с головной болью на протяжении 3-х и более месяцев), из которых не менее 8 дней в месяц головные боли соответствуют мигренозным [6]. При этом ежедневная головная боль имеет характеристики, сходные с головными болями напряженного типа.

Причины хронизации и стратегии лечения хронической мигрени

Хроническая мигрень составляет около 10% среди всех форм мигренозных головных болей [7], а ее распространенность в популяции составляет около 0,9–2,2% [8]. Данный вид цефалгии довольно часто не диагностируется, протекает под масками головных болей различного генеза (сосудистой, головной боли напряжения, цервикокраниалгии), может являться частой причиной обращений на прием к врачам-неврологам, врачам общей практики и характеризуется склонностью к рефрактерности лечения заболевания [8]. Другой проблемой неудовлетворительного уровня ранней диагностики первичных головных болей (в частности — мигрени) и недостаточного качества оказания медицинской помощи таких пациентов специалисты считают низкую осведомленность врачей о принципах ведения пациентов с мигренью, избыточное назначение различных диагностических исследований и низкий уровень назначения профилактической терапии [9].

Причинами хронизации мигрени могут быть: чрезмерные психоэмоциональные нагрузки, хронический стресс, присоединение тревожных и депрессивных расстройств, расстройств сна, неправильное лечение эпизодической мигрени, отказ от купирования мигренозных приступов или недостаточное их прерывание, наличие избыточной массы тела и артериальной гипертензии, курение. От 30 до 50% пациентов с хронической мигренью страдают злоупотреблением анальгетиков или других обезболивающих лекарственных средств, кофеина. То есть у пациентов с хронической мигренью как правило присутствует абюзузный фактор хронизации мигрени [10]. Прогностически неблагоприятным фактором хронизации является наличие у пациентов в период приступа мигрени и межприступный период кожной аллодинии, которая характеризуется сильной болевой реакцией на обычные, не вызывающие боли, раздражители (при бритье, расчесывании волос, ношении очков и украшений).

Наибольший риск хронизации мигрени наступает, как правило, через 10 лет после дебюта заболевания и затрагивает социально активных людей трудоспособного возраста. Хроническая мигрень является наиболее частой причиной выраженной социальной дезадаптации пациентов с головными болями, ограничивает их трудоспособность и качество жизни, влечет за собой значимые экономические потери как для пациента, так и для общества [11, 12].

Основными задачами лечения пациентов с хронической мигренью является снижение частоты, тяжести, интенсивности, длительности приступов головных болей, что в последствие приведет к улучшению качества жизни пациентов, способствует расширению их социальной активности и большей адаптации в окружающем социуме [12].

Повышение эффективности лечения хронической мигрени — это мультимодальная задача, успешность реализации которой определяется мультидисциплинарным подходом в менеджменте терапии пациентов с хронической мигренью, который включает в себя несколько стратегий борьбы [13, 14].

Стратегия 1 — профессиональная поддержка со стороны врачей-специалистов. Она направлена на подбор адекватной abortивной терапии купирования мигренозных приступов, на проведение профилактической терапии и коррекции различных соматических и психоэмоциональных коморбидных состояний, хронического болевого синдрома, на информационно-образовательную подготовку пациента.

Стратегия 2 — модификация стиля жизни пациента с мигренью (поведенческая терапия). Данная стратегия направлена на идентификацию и модификацию корригируемых факторов риска (снижение веса и употребления кофеина, отказ от курения, регулярные умеренные физические нагрузки, соблюдение режима гигиены сна и отдыха). Это определенный образ жизни пациента с мигренью, одной из целей которого является способность избегать возможных триггеров и провокаторов мигре-

ни при сохранении повседневной социальной и трудовой активности.

Стратегия 3 — создание сетей социальной поддержки: очные и онлайн-сообщества пациентов с подобными проблемами головных болей, в которых можно поделиться опытом и различными способами и стратегиями преодоления трудностей.

Показано, что коморбидные соматические и психоэмоциональные состояния значимо повышают риск хронизации мигрени, что требует в целях повышения эффективности лечения хронической мигрени их обязательной коррекции [11]. Среди коморбидных факторов наибольший вклад в хронизацию заболевания вносят: депрессия, различные тревожные расстройства (генерализованное тревожное расстройство, фобии, обсессивно-компульсивное расстройство), нарушения сна различного характера (синдром сонных апноэ, синдром беспокойных ног, парасомнии, бессоница), дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, бруксизм, болевые синдромы.

Пациентам с хронической мигренью, согласно клиническим рекомендациям, показана профилактическая терапия с использованием различных групп лекарственных средств. Препаратами выбора при хронической мигрени являются топирамат, ботулинистический токсин типа А-гемагглютинирующий комплекс (ботулинотерапия по протоколу PREEMPT), моноклональные антитела к кальцитонин-ген-связывающему пептиду или его рецепторам [15].

Важное значение в успешности ведения пациентов с хронической мигренью отводится реалистичному определению целей лечения и временных сроков продолжительности этого лечения, создание комплаентности пациента и врача в стратегиях, определенных в начале лечения [12]. Главным остается принцип адаптации лечения строго индивидуально для каждого пациента.

Несмотря на то, что нелекарственные методы лечения хронической мигрени обладают невысоким уровнем доказательности, они достаточно широко используются в комплексном профилактическом

лечении, поскольку не несут дополнительную лекарственную нагрузку на пациента, характеризуются достаточно высоким уровнем безопасности и приверженности со стороны пациента, не сопровождаются побочными эффектами и хорошо переносятся. Среди немедикаментозных методов наиболее эффективно в лечении хронической мигрени показали себя биологическая обратная связь, психотерапия (поведенческая терапия, когнитивно-поведенческая терапия, арт-терапия техника осознанности «майндфулнесс»), релаксационная терапия с техниками прогрессивной мышечной релаксации, диафрагмального дыхания, иглорефлексотерапия [12, 16, 17].

Определенная роль в повышении эффективности лечения пациентов с мигренью отводится альтернативным методам лечения — неинвазивной нейростимуляции (транскраниальная нейростимуляция магнитным или постоянным током, чрескожная стимуляция перикраниальных нервов, метод чрескожной стимуляции супраорбитального нерва) [18, 19].

Специалисты отмечают, что комбинация лекарственной терапии и немедикаментозных методов лечения значимо повышают успешность лечения и прогностически благоприятно сказываются для пациента в достижении поставленных целей повышения эффективности лечения [12].

Представляем *клинический случай* ведения в условиях консультативно-диагностической поликлиники и отделения дневного пребывания ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» пациента Д., 34 лет. с хронической мигренью.

Мужчина обратился на первичный консультативный прием к врачу-психотерапевту ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с жалобами на слабость, повышенную утомляемость, напряжение, тревогу, ежедневные приступы головной боли в лобной, височной и затылочной областях, преимущественно давящего характера, и периодические приступы головных болей в одной половине головы в височной области (больше справа), чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, потливость. Вышеуказан-

ные жалобы пациент отмечал на протяжении нескольких лет. Ранее пациент был консультирован амбулаторно психотерапевтом и неврологом в связи с учащением эпизодов мигренозных головных болей, получал лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, топирама-том. Данные лекарственные средства пациент принимал кратковременно из-за развития побочных эффектов, самостоятельно отменял их без участия врача-специалиста из-за плохой переносимости.

В психическом статусе — контактен, фон настроения снижен, эмоционально лабилен, имеются признаки тревожности и напряжения. Мышление последовательное, логичное. Интеллект, память — согласно возрасту и полученному образованию, критика сохранена. Продуктивной психической симптоматики на момент осмотра не было. Суицидальные мысли и тенденции отрицал. Тестирование по шкале госпитальной тревоги и депрессии (HADS): тревога — 4 балла, депрессия — 14 баллов (клинически выраженная депрессия), по шкале Вейна — 50 баллов (наличие признаков вегетативной лабильности).

В связи с наличием у пациента стойких ежедневных головных болей мигренозного характера и напряженного типа было рекомендовано ведение дневника головной боли с последующей консультацией невролога.

По результатам консультирования врачом-неврологом установлено: в неврологическом статусе без очаговой симптоматики, по данным проведенных ранее инструментальных исследований (МРТ, МР-ангиография, КТ головного мозга, УЗДГ внечерепных брахиоцефальных артерий, офтальмоскопия, рентгенограмма шейного отдела позвоночника) патологических изменений не выявлено.

На момент обращения установлено, что со студенческих лет пациент страдал эпизодической мигренью с частотой приступов до 1–2 раз в месяц. Учащение приступов мигрени (до 4–5 раз в месяц) в возрасте

19–20 лет привело к отказу в получении пациентом высшего образования. Вместе с тем установлено, что у пациента имелись значительные погрешности в адекватности купирования приступов: в некоторых случаях — с пропусками их прерывания. Повышение интенсивности и частоты приступов мигрени до 3–4 раза в неделю, появление ежедневных головных болей давящего, тупого характера пациент связывал с рождением детей, повышением физической и психоэмоциональной нагрузки, проблемами в семейной жизни. Хронизация приступов головных болей на протяжении последних 5–6 месяцев привела к значительному повышению кратности приема обезболивающих средств и триптанов — сумамигрена, прием которого осуществлялся ежедневно в половинной или четвертной дозе, что не приводило к купированию приступов, сопровождалось сохранением и повышением интенсивности головных болей и способствовало хронизации мигрени.

По результатам анализа дневника головной боли установлено, что интенсивность ежедневных головных болей преимущественно напряженного типа по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на момент обращения составила 7–8 баллов, приступы мигренозной головной боли отмечались 3–4 раза в неделю и достигали 9–10 баллов по шкале ВАШ. По шкале НГТ-6 (тест влияния головной боли на качество жизни) — 68 баллов, что соответствовало значительному выраженному влиянию имеющихся у пациента головных болей на качество жизни. Согласно опроснику оценки дезадаптации при мигрени (MIDAS) — 45 баллов (дней) (IV степень) — тяжелая степень дезадаптации.

В результате осмотра и проведенного тестирования оставлен диагноз: «хроническая мигрень (в анамнезе мигрень без ауры). Лекарственно-индуцированная головная боль на фоне приема триптанов (сумамигрен). Смешанное тревожно-депрессивное расстройство».

В связи со значительным учащением количества приступов головных болей,

наличием фактора злоупотребления триптанами с дополнительным развитием лекарственно-индуцированных (абузусных) головных болей принято решение о необходимости лечения в условиях отделения дневного пребывания. Разработана мультидисциплинарная программа лечения пациента с участием врача-невролога, врача-психотерапевта, врача-физиотерапевта и реабилитолога в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению мигрени, лекарственно-индуцированной головной боли и коморбидного тревожно-депрессивного расстройства.

Проведен подбор адекватной медикаментозной терапии для купирования приступов мигрени с использованием нестероидных лекарственных средств пролонгированного действия, а в связи с наличием тошноты и рвоты в период приступа предложены альтернативные формы лекарственных средств (ректальные свечи), использование прокинетики. Рекомендована отмена триптана (сумамигрена), но пациент принял решение использовать триптан другого поколения (золмитриптан) в адекватной дозировке для купирования приступов мигрени тяжелой степени. Проведено обучение пациента по временным срокам, правильности и адекватности купирования приступов головных болей. В связи с наличием абузуса на прием триптанов в условиях отделения дневного пребывания проведен курс дезинтоксикационной терапии — «дезинтоксикационный мост» с отменой суматриптана, с внутривенным капельным ежедневным введением дексаметазона на протяжении 7 суток. Рекомендовано придерживаться достаточного питьевого режима (не менее 2-х литров в сутки), использовать другие обезболивающие средства для купирования головной боли в период отмены, назначена профилактическая терапия на срок не менее 6 месяцев комбинацией трициклического антидепрессанта (амитриптилина) и препарата вальпроевой кислоты. В период лечения в условиях отделения дневного пребывания пациент прошел курс индивиду-

альной психотерапии, обучался различным релаксационным методикам. С участием врача-невролога и врача-психотерапевта проведены сеансы когнитивно-поведенческой терапии, в условиях физиотерапевтического отделения — сеансы массажа позвоночника и волосистой части головы с элементами мануальной терапии, а также несколько сеансов иглорефлексотерапии.

Проспективное наблюдение пациента на протяжении 5 месяцев на фоне продолженной профилактической терапии показало, что частота приступов головных болей снизилась (мигренозных — до 1–2 раз в неделю с интенсивностью до 6 баллов, хорошо купируемых с использованием нестероидных противовоспалительных средств), интенсивность ежедневной головной боли снизилась до 2–3 баллов и не требовала дополнительного приема лекарственных средств. У пациента улучшился психоэмоциональный фон (тестирование по шкале HADS: тревога — 3 балла, депрессия — 6 баллов), появилось желание вести более активный образ жизни, что позволило пациенту выйти на работу на полную занятость.

Успешность лечения в представленном клиническом случае определялась мультидисциплинарным и мультимодальным подходами в тактике ведения пациента, а также сформированной комплаентностью пациента с командой врачей-специалистов.

Следует отметить, что определенный успех в повышении эффективности терапии данного пациента внесла стратегия комплексного подхода при определении программы медикаментозного и немедикаментозного лечения, а также сформированные на первоначальном этапе реалистические цели и доверительные отношения между пациентом и врачами-специалистами, открытость и заинтересованность в результатах как специалистов, так и пациента.

Заключение

Важностью сохранения и закрепления эффекта лечения при хронической мигрени являются: проведение длительной

профилактической терапии под неукоснительным контролем врачей-специалистов; адекватность купирования приступов; сохранение сформированных взаимосвязей пациента и врачей-специалистов, поскольку рецидив лекарственно-индуцированной головной боли и возврат к хронизации приступов мигрени в течении последующих 5 лет наблюдается как правило у 34–48% пациентов с хронической мигренью и абюзусом [20, 21]. Использование мультидисциплинарного и индивидуального подхода при выборе стратегии лечения пациентов с хронической мигренью позволяет повысить эффективность терапии и обеспечить более благоприятный прогноз социальной адаптации и улучшения качества жизни пациента.

Библиографический список

1. Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы) / А.В. Кондратьев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, №2. – С. 83-88.
2. The burden of headache in a patient population from a specialized headache centre / G.R. Vinding [et al.] // Cephalalgia. – 2007. – Vol. 27, №3. – P. 263-270.
3. Jensen, R., Rasmussen, B. K. Burden of headache / R. Jensen, B. K. Rasmussen // Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. – 2004. – Vol. 4, №3. – P. 353-359.
4. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения / В.В. Осипова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 16-22.
5. Migraine: the seventh disabler / T.J. Steiner [et al.] // J. Headache Pain. – 2013. – Vol 14, №1. DOI: 10.1186/1129-2377-14-1.
6. The International Classification of Headache Disorders. 3rd ed. (beta version) // Cephalalgia. – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
7. Chronic migraine: Burden, Comorbidities, and Treatment / O.A. Aynur [et al.] // Turk J. Neurol. – 2018. – Vol. 24. – P. 117-125.
8. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a countrywide survey / I. Ayzenberg [et al.] // Cephalalgia. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 373-381.
9. Мигрень в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования паттернов диагностики и лечения среди городского населения Российской Федерации / Г.Р. Табеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 40-50.
10. Максимова, М.Ю. Абюзусная головная боль / М.Ю. Максимова, Т.Ю. Хохлова, Л.А. Мота // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – Т. 1, № 4(1). – С. 82-86.
11. Татарина, К.В. Влияние клинических проявлений мигрени, депрессии и нарушения сна на качество жизни пациентов с хронической мигренью / К.В. Татарина, А.Р. Артеменко // Нервно-мышечные болезни. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 43-53.
12. Баюшкина, Л.И. Проблема коморбидности хронической мигрени / Л.И. Баюшкина, М.В. Наприенко // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018, № 9. – С. 37-40.
13. Данилов, А.Б. Влияние информационно-образовательной подготовки пациента на клинические, финансово-экономические факторы и удовлетворенность лечением / А.Б. Данилов, Е.В. Шевченко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 29-33.
14. Практические вопросы ведения пациентов с хронической мигренью. Рекомендации российских экспертов / Н.В. Латышева [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2015. – № 3. – С. 31-36.
15. Диагностика и лечение мигрени: рекомендации российских экспертов / Е.Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – № 12 (4). – С. 4-14.
16. Головачева, В.А. Терапия при хронической мигрени: междисциплинарный подход. Клиническое наблюдение / В.А. Головачева, А.А. Головачева, В.А. Парфенов // Терапевтический архив. – 2021. – № 93 (12). – С. 1528-1532.
17. Когнитивно-поведенческая терапия в лечении хронической мигрени: описание клинического случая / В.А. Головачева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, №1. – С. 74-80.
18. Табеева, Г.Р. Нейростимуляция супраорбитального нерва с помощью устройства Cefaly – новый метод лечения мигрени (обзор) / Г.Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – №3. – С. 3-8.
19. Беляев, А.А. Лечение мигрени методом транскраниальной магнитной стимуляции / А.А. Беляев, Е.И. Исайкова, А.С. Сон // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 85-89.
20. A randomized controlled trial on medication-overuse headache: out-come after 1 and 4 years / K.A. Hagen [et al.] // Acta Neurol. Scand. Suppl. – 2011. – P. 32-38.
21. Сергеев, А.В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А.В. Сергеев, В.А. Парфенов // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 26-31.

A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH IS THE KEY TO SUCCESSFUL
TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE**

The article reviews problematic issues of headaches and management the patients with chronic migraine, as one of the types of primary headaches. Risk factors and triggers, mechanisms of chronicization of migraine headaches are presented. Possible approaches and methods for increasing the effectiveness of chronic migraine treatment are reviewed. The article presents a clinical case of successful use of a multidisciplinary approach in the treatment of a patient with chronic migraine combined with drug-induced headache at the RRCRM&HE with the participation of medical specialists of various profiles, with the administration of drug preventive therapy, cognitive-behavioral therapy, acupuncture and psychotherapy sessions, and treatment of drug-induced headache.

Key words: *primary headache; chronic migraine; multidisciplinary approach; migraine treatment; cephalgia*

Поступила 26.09.2024

АСУМ — РЕДКАЯ МЮЛЛЕРОВАЯ ПАТОЛОГИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

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

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

Аномалии развития женских половых органов (мальформации) являются сложной медицинской проблемой из-за многообразия анатомических форм и клинических проявлений, которые могут протекать бессимптомно или иметь ярко выраженную симптоматику. Особое значение имеют полостные образования в матке, которые могут быть обусловлены нарушением оттока менструальной крови, и иные полостные образования матки. Как правило, дебют клинических проявлений совпадает с началом менархе. Сочетание жалоб пациента на выраженную дисменорею с характерной локализацией кавитированного образования миометрия под круглой связкой, визуализируемого при УЗИ и МРТ, может свидетельствовать о редкой патологии матки, связанной с аномалией мюллеровых протоков. В статье изложен клинический случай редкой врожденной аномалии развития АСУМ, вопросы диагностики, лечения, профилактики.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, кавитационная аномалия матки, АСУМ, аденомиоз, ювенильный кистозный аденомиоз

Введение

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) женских половых органов — это стойкие внутриутробные отклонения от вариаций нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, повлекшие нарушение их функции. Женская репродуктивная система включает в себя матку, шейку матки, фаллопиевы трубы, яичники и влагалище. Считается, что фаллопиевы трубы, матка, шейка матки и верхние две трети влагалища берут свое начало из парамезонефральных (мюллеровых) протоков, тогда как нижняя часть влагалища образуется из уrogenитального синуса. Врожденные аномалии женских половых органов составляют 14% от всех врожденных пороков развития и 3–7% — от гинекологических заболеваний детей и подростков. Аномалии развития женских половых органов занимают особое место в патогенезе бесплодия. Формы мальформаций женских половых органов могут

варьировать в зависимости от тяжести течения. Выделяют легко протекающие и, как правило, бессимптомные аномалии, которые, тем не менее, способны вызывать грозные акушерские нарушения — такие, например, как беременность в рудиментарном роге. В том числе существуют крайне серьезные пороки развития женских половых органов: маточные и влагалищные агенезии, синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера (СМРКХ) и обструктивные маточно-влагалищные аномалии, к которым относятся гематокольпос, атрезия влагалища и/или шейки матки, поперечная и продольная влагалищные перегородки и рудиментарный рог. В настоящее время наиболее современными классификациями аномалий женских половых органов являются классификация ESHRE 2013 г., обновленная классификация ASRM 2021 г. (MAC2021) (ESGE) [6], в которой наиболее полно отражены варианты врожденной аномалии развития внутренних половых органов [1].

Добавочная кавитационная аномалия матки (АСУМ — accessory cavitated uterine mass) — редкая аномалия мюллеровых протоков. В литературе АСУМ описывается как добавочное изолированное полостное образование матки, выстланное обычным эндотелием эндометрия, но не сообщающееся с нормальной полостью матки. АСУМ — относительно недавний термин, используемый для описания добавочной полости матки. Данная аномалия не описана в классификация ESHRE 2013 г., обновленной классификации ASRM 2021 г. (MAC 2021) и Европейского общества гинекологической эндоскопии [2]. Аномалия в литературе встречается под разными терминами: ювенильный кистозный аденомиоз; добавочный функционирующий рог матки; не сообщающийся с основной полостью матки; кистозная аденомиома; аденомиотическая киста; аденомиома.

В опубликованном в 2024 году обзоре Stefan Timmerman имеется сообщение об обнаружении 53 статей, включающих 115 случаев, которые соответствовали минимальным критериям АСУМ: возраст менее 30 лет; изолированная дополнительная кавитационная полость, выстланная эндометриальным эпителием с железами и стромой; жидкое содержимое шоколадно-коричневого цвета; экзогенное содержимое в переднебоковой стенке миометрия под местом прикрепления круглой связки; матка (полость матки) нормальной формы, наличие труб и яичников; обязательное патологоанатомическое исследование. Из обзора были исключены случаи обструктивных врожденных аномалий, таких как сообщающиеся и несообщающиеся рога, кистозные образования >1 см в диаметре, изолированные от полости матки и покрытых гипертрофированным миометрием [3].

Несмотря на недавнее описание патологии, изложены четкие клинические проявления АСУМ в виде выраженной альгодисменореи, которая наблюдалась у 76,5% пациентов, нециклической боли в области малого таза (56,5%), диспареунии (4,3%), аномального маточного кровотечения (1,7%).

Возраст менархе составлял 13 лет (10–17), время появления симптомов — 17 (12–37) лет. Средний интервал между менархе и появлением симптомов был 3 (0–13) года [3].

При ультразвуковом исследовании патология представлена экзогенным образованием по типу «матового стекла» с гладкой внутренней оболочкой и гипертрофированным миометрием по периферии полостного включения. Эффективным в диагностике патологии является также использование 3D-коронарного ультразвука, при котором визуализируется нормального размера и формы матка, оба маточных рога, что исключает традиционные мюллеровы аномалии. Масса видна в миометрии ниже уровня рогов. Таким образом, коронарное 3D ультразвуковое исследование не только подтверждает диагноз, но и позволяет дифференцировать патологию от других мюллеровых аномалий [5].

По данным обзора Stefan Timmerman (2024) при ультразвуковом исследовании диаметр поражения составил 30 (15,5–63) мм, диаметр кистозного участка — 15,5 (9–52) мм. Сопутствующая патология матки была выявлена у 25% пациентов: эндометриоз, аденомиоз, миома матки, мультифолликулярные яичники, кисты яичников, врожденная аномалия уrogenитального тракта [3].

При МРТ аномалия описывается как четко очерченное, округлое, не сообщающееся с полостью матки кистозное образование, локализованное в типичном месте под круглой связкой матки и собственной связкой яичника. Полость выстлана T2-гиперинтенсивным эндометрием с геморрагическим содержимым внутри, которое гиперинтенсивно на T1 и гипоинтенсивно на T2 взвешенных изображениях [4].

Тем не менее, установка диагноза, своевременная дифференциация патологии от других заболеваний и аномалий развития матки, проведение эффективного лечения зачастую запаздывают, что приводит к значительному ухудшению качества жизни, задержке хирургического лечения, которое является методом выбора для данной категории пациентов.

В зависимости от тяжести симптомов в качестве консервативных методов лечения АСУМ используются выжидательная тактика, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные контрацептивы (КОК), внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона. При использовании медикаментозной терапии не удается достигнуть пролонгированного эффекта. Дисменорея может рецидивировать после 12-месячного курса гормональной терапии. При этом в процессе лечения облегчение болевого синдрома ограничено — вскоре после отмены лечения может вновь возникнуть болевой синдром. Следовательно, эта терапия не может быть рекомендована молодым женщинам с тяжелой дисменореей. Методом выбора является хирургическое лечение в виде иссечения патологического очага [8].

В настоящее время нет достаточного количества накопленных данных о целесообразности проведения послеоперационной терапии. При этом следует принимать во внимание наличие сопутствующей маточной патологии и необходимости проведения лечебных мероприятий по иным заболеваниям. Кроме того, пациенты требуют динамического наблюдения с ультразвуковым мониторингом, принимая во внимание риски развития у них эндометриоза матки.

Описание полостных образований в матке можно встретить в литературе под названием ювенильный кистозный аденомоз (ЮКА). Морфология и клинические симптомы очень похожи на симптомы АСУМ. Существуют исследования, показывающие, что полостные образования матки в большинстве случаев возникают в результате порока развития, а не являются проявлением ЮКА. Была дискуссия о том, можно ли дифференцировать АСУМ от ювенильного кистозного аденомиоза (ЮКА) — состояния, имеющего схожий внешний вид, но предположительно разной этиологии. В обоих случаях пациенты часто молоды и страдают тяжелой дисме-

нореей. И в обоих случаях хирургический подход показал значительное уменьшение боли [7, 8].

Цель исследования — на основании описания клинического случая показать вариант течения АСУМ, диагностики и лечения данной аномалии матки, а также повысить осведомленность врачей о редкой патологии, требующей современного подхода в диагностике и лечении.

Пациентка Ф., 29 лет, поступила в гинекологическое отделение ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с жалобами на интенсивную боль внизу живота во время менструации. Боль беспокоила с менархе, усиливалась в течение последних 8 лет. По визуальной аналоговой шкале оценка боли составила 10 баллов. Во время менструации пациентка принимала нестероидные противовоспалительные средства с незначительным эффектом от проводимого лечения. Менархе — с 13 лет, менструации — регулярные, через 30–38 дней, по 8 дней, обильные, чрезвычайно болезненные. Количество беременностей — 1, родов — 1. В течение 8 лет неоднократно обращалась к врачам по поводу выраженного болевого синдрома. На догоспитальном этапе пациентке выполнялись УЗИ, МРТ органов малого таза. Выставляемые диагнозы: «эндометриоз матки», «аномалия развития половых органов с дополнительным функционирующим рогом матки», «синдром хронической тазовой боли» и пр.

При поступлении: нормального телосложения, ИМТ 20 кг/м²; наружные половые органы развиты правильно по женскому типу; влагалище рожавшей женщины, шейка матки цилиндрической формы. Пальпаторно выявлена матка нормальных размеров, чувствительная при пальпации.

При УЗИ выявлено кистозное образование миометрия (полость отмечена стрелкой) с толстыми стенками, не имеющее четкой границы с окружающим миометрием. Образование локализовано в типичном месте — под круглой связкой матки (рисунк 1). Диагноз подтвержден при МРТ. При МРТ матка выглядела нормальной, с

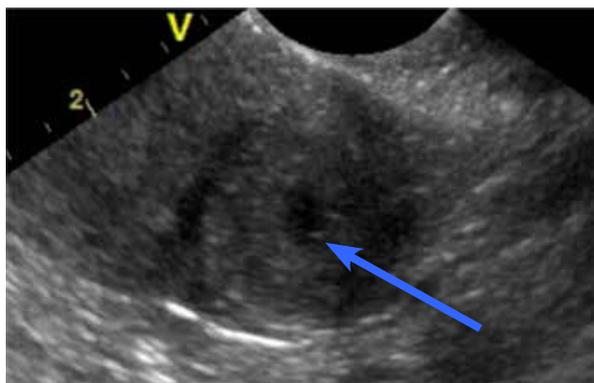


Рисунок 1 — Полостное образование в толще миометрия по данным УЗИ

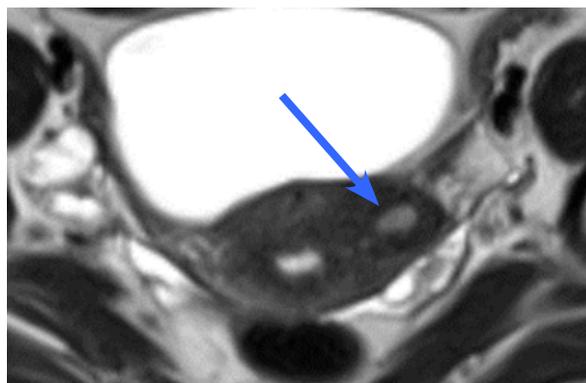


Рисунок 2 — Полостное образование в толще миометрия по данным МРТ

четко очерченной, округлой формы структурой размером 3×3 см (указано стрелкой), имеющей полость, не сообщающуюся с основной полостью матки. Структура локализовалась в передней стенке матки, сразу под местом прикрепления левой круглой связки. Полость была выстлана T2-гиперинтенсивным эндометрием с геморрагическим содержимым внутри, которое выглядело гиперинтенсивным на T1 и гипоинтенсивным на T2 взвешенных изображениях. Основная полость матки была нормальной формы и размера, оба рога визуализировались в типичном месте. Оба яичника были нормального размера и формы. Признаков перитонеального эндометриоза обнаружено не было. На основании вышеизложенных результатов был рассмотрен диагноз — ACUM (рисунок 2).

При гистероскопическом исследовании, которое было выполнено на 7 день менструального цикла, визуализирована полость матки треугольной формы с двумя устьями маточных труб в типичном месте, эндометрий соответствовал пролиферативной фазе цикла. Очагов субэпителиального эндометриоза и эндометриоидных ходов выявлено не было. Матка хорошо расправлялась раствором, ригидность стенок отсутствовала. Таким образом, имеющаяся мальформация отличалась от однорогой матки с функционирующим рудиментарным рогом, при которой гистероскопически выявляется полость матки, вытянутая в сторону единственного устья маточной трубы.

При лапароскопическом вмешательстве была обнаружена нормальных размеров матка с шаровидным образованием в миометрии по ребру матки под круглой связкой диаметром до 3 см. Яичники имели нормальные размеры, форму и структуру. Обе маточные трубы были без каких-либо особенностей и сообщались с маткой (рисунок 3). По брюшине малого таза не было выявлено эндометриоидных гетеротопий и спаек. При рассечении миометрия над образованием не было обнаружено четкой границы между образованием и неизменным миометрием. Образование удалено без вскрытия полости матки в пределах здоровых тканей. Миометрий ушит абсорбируемой нитью (рисунок 4).

На разрезе образования выявлена полость с «шоколадным» содержимым, вы-

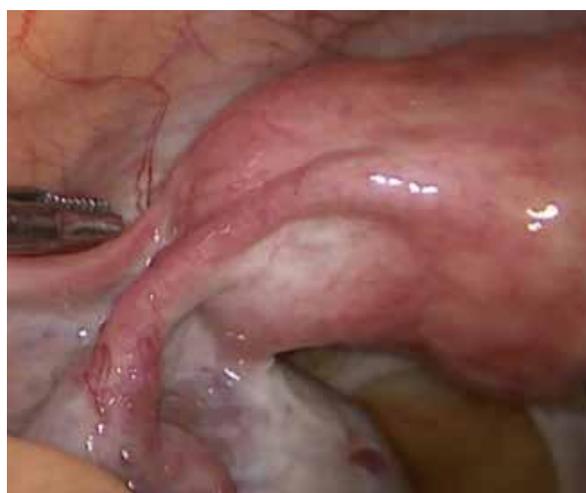


Рисунок 3 — Типичная локализация ACUM под круглой связкой матки



Рисунок 4 — Ушивание дефекта миометрия абсорбируемой нитью



Рисунок 5 — Полостное образование миометрия

стланная эпителием, схожим с эндометрием (на рисунке 5 изображены полость образования и окружающий ее мышечный слой). Гистопатологическое исследование: фрагмент миометрия с наличием полости с эндометриоидной выстилкой с тубарной метаплазией, перифокальным аденомиозом, гемосидерозом.

Морфологическая картина может соответствовать добавочному полостному образованию матки.

Послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений. Симптомы дисменореи в очередную менструацию зафиксированы не были. В течение 9-месячного периода послеоперационного наблюдения у пациентки отмечался регулярный менструальный цикл, не было болей в области таза и дисменореи.

Заключение

АСУМ — редкая аномалия мюллеровых протоков, сопровождающаяся болевым синдромом, характерными УЗИ и МРТ характеристиками: округлое образование с полостью, заполненной гипоехогенным содержимым, локализованное под круглой связкой матки. При гистероскопии характерно наличие нормальной полости матки с двумя устьями маточных труб. При лапароскопическом вмешательстве диагностируется характерное расположение образования. Методом выбора является оперативное лечение в объеме лапароскопии, иссечение

миометрия с кавитированной полостью в пределах здоровых тканей с последующим ушиванием миометрия. Послеоперационное медикаментозное ведение пациенток в настоящее время не разработано.

Библиографический список

1. Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса / Адамян Л. В. [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 4. – С. 425-432.
2. Imaging Manifestations of Accessory Cavitated Uterine Mass-A Rare Mullerian Anomaly / T. Putta [et al.] // Indian J Radiol Imaging. – 2021. – Vol. 31(3). – P. 545-520.
3. Accessory cavitated uterine malformation (ACUM): A scoping review / S. Timmerman [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2024. – Vol. 103(6). – P. 1036-1045.
4. Imaging diagnosis of accessory and cavitated uterine mass, a rare mullerian anomaly / N. Jain, R. Verma // Indian J Radiol Imaging. – 2014. – Vol. 24(2). – P. 178-181
5. Role of 3D Coronal Ultrasound in Diagnosis of Accessory and Cavitated Uterine Mass: A rare Mullerian Anomaly / M. V. Shah [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology of India. – 2021. – Vol. 71(6). – P. 633-636.
6. ASRM müllerian anomalies classification 2021 / S.M. Pfeifer [et al.] // Fertility and sterility. – 2021. – Vol. 116(5). – P. 1238-1252.
7. Sonographic features of accessory cavitated uterine mass (ACUM) successfully treated with robotic assisted laparoscopic surgery- a case report / N. Betzler [et al.] // Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. – 2019. – Vol. 5(6).
8. ACUM, an easily underdiagnosed cause of dysmenorrhea – A case report / Q. Hu [et al.] // Front Med (Lausanne) . – 2024. – Vol. 11.

A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko, O.V. Murashko, V.N. Kalachev

ACUM — RARE MULLERIAN PATHOLOGY (CLINICAL CASE)

Anomalies of the female genital organs (malformations) are a complex medical problem because of the variety of anatomical forms and clinical manifestations, which can be asymptomatic or have pronounced symptoms. Of particular importance are cavity formations in the uterus, which may be due to a violation of the outflow of menstrual blood and other uterine cavities. As a rule, the debut of clinical manifestations coincides with the onset of menarche. The combination of the patient's complaints of severe dysmenorrhea with the characteristic localization of a cavitated myometrial mass under the round ligament, visualized by ultrasound and MRI examination, may indicate a rare uterine pathology associated with anomalies of the Müllerian ducts. The article presents a clinical case of a rare congenital anomaly of ACUM development, issues of diagnosis, treatment, and prevention.

Key words: *congenital malformations, cavitary uterine anomaly, ACUM, adenomyosis; juvenile cystic adenomyosis*

Поступила 09.08.2024

**АМИОДАРОН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТИРЕОТОКСИКОЗ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ***ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь*

Тиреотоксикоз — клинический синдром, который может быть проявлением различных заболеваний. Одной из причин его развития является амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы. Амиодарон — препарат, широко используемый для лечения различных аритмий, его влияние на функциональную активность щитовидной железы необходимо учитывать при назначении пациенту. В статье рассматриваются причины возникновения тиреотоксикоза при лечении амиодароном, типы амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза и особенности их лечения. Приводится случай клинического наблюдения пациента с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом.

Ключевые слова: амиодарон, индуцированный, тиреотоксикоз, 1 тип, 2 тип

Введение

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме. Наиболее частыми его причинами являются болезнь Грейвса и узлов/многоузловой токсический зоб. Болезнь Грейвса чаще встречается в регионах с нормальным потреблением йода, в то время как функциональная автономия узлов ЩЖ является наиболее частой причиной тиреотоксикоза в йододефицитных районах [1].

Одной из причин развития тиреотоксикоза является амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы, при которой тиреотоксикоз развивается на фоне приема амиодарона. Амиодарон — широко используемый антиаритмический препарат, применяемый в настоящее время для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий [2]. Препарат является производным бензофурана, молекула которого сходна с молекулой тироксина. Каждая молекула амиодарона содержит 2 атома йода, что составляет примерно 37% ее молекулярного веса (75 мг йода в таблетке по 200 мг) [3]. Во время метаболизма в организме из каждых 200 мг препарата высвобождается при-

мерно 6–9 мг неорганического йода, в сутки что превышает суточную потребность в элементе, составляющую по ВОЗ 150–200 мкг йода, в 50–100 раз. Механизм действия амиодарона состоит в подавлении активности 5'-дейодиназы I типа в периферических тканях, уменьшение конверсии тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), что приводит к снижению сывороточного уровня свободного Т3 и повышению уровня свободного Т4. Это состояние эутиреоидной гипертироксинемии встречается примерно у 1/3 пациентов, получающих амиодарон и не требует коррекции, а также не является основным признаком, на котором основывается диагноз амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза [4]. Применение амиодарона может также привести к подавлению активности 5'-дейодиназы II типа, что вызывает уменьшение образования Т3 в гипофизе и, как следствие, небольшое повышение уровня ТТГ в сыворотке [5]. На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов за счет структурного сходства с Т3. Наиболее активный метаболит амиодарона дизэтиламиодарон действует как конкурентный ингибитор присоединения Т3 к α -1-Т3-рецепторам, находящимся преимущественно в сердечной и скелетной мускулатуре. Снижение про-

никновения Т3 в кардиомиоциты вызывает антиаритмический эффект за счет изменения экспрессии генов ионных каналов и других функциональных белков [5].

Кроме того, амиодарон и, в большей степени, дезэтиламиодарон оказывают прямое дозозависимое цитотоксическое действие на фолликулярные клетки щитовидной железы [3]. Амиодарон и его метаболит могут длительно сохраняться в циркуляции после прекращения лечения в связи с их способностью к накоплению в различных тканях и органах, причем у пациентов с ожирением клиренс снижается дополнительно на 22%, а у пациентов старше 65 лет — на 46%.

У большинства пациентов (около 80%), получающих амиодарон, нарушения функции щитовидной железы не развиваются в течение всего периода лечения [4]. Как правило, тиреотоксикоз выявляется через несколько месяцев после лечения амиодароном, однако, он может развиваться в любые сроки от начала терапии и даже спустя месяцы после его отмены [3].

Выделяют несколько типов амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 1 типа развивается в результате избыточного неконтролируемого синтеза и продукции тиреоидных гормонов, вызванного поступлением больших количеств йода в щитовидную железу пациентов, обычно уже имеющих патологию щитовидной железы (узловой зоб или латентную болезнь Грейвса). Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз 2 типа представляет собой деструктивный тиреоидит, развивающийся на фоне интактной щитовидной железы вследствие ассоциированного с йодом и/или амиодароном воспаления, при котором тиреотоксикоз возникает из-за поступления в циркуляцию уже синтезированных в щитовидной железе тиреоидных гормонов.

Выделяют также смешанный амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, вызванный сочетанием деструкции фолликулярного эпителия щитовидной железы с гиперпродукцией тиреоидных гормонов.

Клинические проявления амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза в целом аналогичны симптомам тиреотоксикоза, вызванного любой другой причиной. Однако, следует учитывать, что симптомы, обусловленные активацией симпатической нервной системы (тремор, потливость, тахикардия) могут отсутствовать вследствие наличия у амиодарона бета-блокирующего эффекта [3]. Типичным для амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза является ухудшение течения прежде стабильной сердечно-сосудистой патологии, в частности — нарушение ритма сердца или появление новых аритмий, особенно суправентрикулярных [5]. Еще одной особенностью амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза является очень высокий уровень тиреоидных гормонов при умеренно выраженных клинических проявлениях. Поэтому заболевание часто выявляют случайно, при плановом обследовании.

Для диагностики манифестного тиреотоксикоза необходимо наличие супрессированного уровня ТТГ и высоких значений сывороточной концентрации свободного Т4 и/или свободного Т3. Для амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа характерны повышенный или нормальный захват радиоактивного йода при проведении скинтиграфии щитовидной железы, при амиодарон-индуцированном тиреотоксикозе 2 типа отмечается снижение накопления препарата в железе. Также для дифференциальной диагностики используется соотношение Т4/Т3. В случае амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 типа оно, как правило, менее 4, при тиреотоксикозе 2 типа — больше 4.

Для лечения пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 1 типа используются тиреостатики (тирозол) в больших, чем стандартные, дозах. У пациентов с амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом 2 типа рекомендуется начинать лечение с глюкокортикоидов. В случае смешанного типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза следует использовать комбинацию тиреостатических препаратов и глюкокортикоидов

У пациентов с прогрессирующим ухудшением течения сердечно-сосудистой патологии, низким ответом на медикаментозную терапию, а также при наличии побочных эффектов от медикаментозной терапии рекомендуется выполнение тиреоидэктомии [5].

Цель работы — обсуждение клинического наблюдения развития тиреотоксикоза на фоне лечения амиодароном.

Результаты исследования

Пациент Б., 1958 г.р., был госпитализирован в отделение эндокринологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в связи с повышением уровня тиреоидных гормонов. Из анамнеза известно, что амиодарон принимал на протяжении 10 лет; в апреле 2020 г. прием препарата был отменен, но пациент периодически самостоятельно принимал его при нарушениях ритма. Ранее выполнялось УЗ-исследование щитовидной железы, которое выявило какие-то изменения (со слов пациента); уровень гормонов был в норме (но точно пациент не знает, выполнялись анализы или только УЗИ). Во время последней госпитализации получал амиодарон внутривенно для купирования пароксизма фибрилляции

Получены следующие результаты инструментальных и лабораторных методов исследования.

Биохимический анализ крови: общий белок — 69 г/л, глюкоза — 8,5 ммоль/л, мочевины — 7 ммоль/л, креатинин — 106 мкмоль/л, холестерин общий — 4,1 ммоль/л, триглицериды — 3,27 ммоль/л, билирубин общий — 31,2 мкмоль/л, билирубин общий связанный (прямой) — 10,6 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) — 12 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) — 35 Ед/л, кальций — 2,27 ммоль/л, натрий — 139 ммоль/л, калий — 3,5 ммоль/л, хлориды — 100 ммоль/л.

Общий анализ крови: эритроциты — $6,23 \times 10^{12}$, тромбоциты — 186×10^9 , лейкоциты — $5,06 \times 10^9$, гемоглобин — 170 г/л, п — 2, с — 72, э — 1, м — 10, л — 15, СОЭ — 4 мм/ч

Гормоны щитовидной железы (до лечения): свТ4 — 105,5 пмоль/л (9,0–19,0), ТТГ — 0,009 мЕл (0,35–4,94), АТТРО — 1,17 (0–30)

Гормоны щитовидной железы на фоне лечения: свТ3 — 2,41 пмоль/л (2,6–5,7), свТ4 — 22,9 пмоль/л (9,0–19,0), ТТГ — 0,01 мЕл (0,35–4,94),

ЭКГ: фибрилляция — трепетание предсердий, ЧЖС = 75–142 в мин., ЭОС — нормальная.

ЭКГ в динамике: синусовая брадикардия ЧСС 51 в мин, ЭОС — горизонтальная. Нагрузка на левые отделы сердца. Диффузные изменения в миокарде ЛЖ., нет прироста R V1-V4

Холтеровское мониторирование, ЭКГ, заключение: исходно-синусовый ритм, ритм ЭКС с предсердной стимуляцией, с 0:08:05 до окончания мониторирования — пароксизм фибрилляции-трепетания предсердий с единичными и парными стимулированными желудочковыми комплексами; на протяжении всего времени мониторирования отмечается депрессия сегмента ST по 2-ому и 3-ему каналам от -0,9 до -1,3 мм с отрицательными зубцами Т.

Эхо-КГ, заключение: глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса — 59%), гипертрофия миокарда ЛЖ, фиброз створок Аок, МК, ТК, кальциноз створок Аок 1 ст., регургитация 1–2 ст на МК, нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ.

УЗИ щитовидной железы: объем щитовидной железы — 17,5 см³, эхогенность нормальная, структура неоднородная; в задне-среднем отделе правой доли определяется гипоехогенное образование р. 0,3 см; в нижнем полюсе определяется гипоехогенное образование р. 0,5×0,6 см.

Кардиолог, ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК 2 (клинически), атеросклеротический кардиосклероз, персистирующая часто рецидивирующая форма фибрилляции предсердий, эндокардиальная имплантация ИВР (2007) по поводу СССУ, эндокардиальная реимплантация ИВР (DDDR) 21.04.2020, артериальная гипертония 3 ст риск 4 Н1.

В результате изучения данных инструментальных и лабораторных исследований, данных анамнеза и физикального осмотра

поставлен клинический диагноз: «амиодарон-индуцированный гипертиреоз с диффузным зобом, смешанный тип. ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК 2 (клинически), атеросклеротический кардиосклероз, персистирующая часто рецидивирующая форма фибрилляции предсердий, эндокардиальная имплантация ИВР (2007) по поводу CCCY, эндокардиальная реимплантация ИВР (DDDR) 21.04.2020. Артериальная гипертензия 3 ст риск 4 Н1. Алиментарно-конституциональное ожирение 1 ст (ИМТ 32,2 кг/м²)».

В стационаре пациент получал лечение: индапафон, карведилол, пропанормом, розувастатин, преднизолон, фраксипарин, аспикард, амиодарон, с целью коррекции нарушений тиреоидного статуса были назначены мерказолил и преднизолон. В результате лечения самочувствие пациента улучшилось, уменьшились перебои в работе сердца, одышка, повысилась переносимость физических нагрузок.

В связи с длительным периодом вывода амиодарона и хорошим ответом на проводимую терапию пациенту рекомендовано продолжить прием мерказолила — 10 мг в сутки, преднизолон — 30 мг в сутки с последующим контролем уровня ТТГ, св.Т4 — через 10–14 дней амбулаторно для коррекции проводимой терапии. С целью антиаритмической терапии рекомендовано продолжить прием пропанорм 150 мг 3 раза в день под контролем ЧСС.

Выводы

Перед назначением амиодарона для профилактики его побочных действий необходимо исследовать функцию щитовидной железы. При длительном приеме амиодарона необходимо наблюдение пациента эндокринологом с целью исследования уровня тиреоидных гормонов во время приема препарата, после его отмены и в течение 2 лет.

Библиографический список

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/ многоузловым зобом 2021 г. – Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»: РФ, 2021. – 50 с.
2. Чазов Е.И. Рациональная фармакотерапия. Серия руководств для практикующих врачей: в 6 т. / Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е., и др. – Москва: Литтерра, 2005. – 972 с.
3. Клинические рекомендации амиодарон-индуцированная дисфункция щитовидной железы 2021 г. / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», «Российское кардиологическое общество»: РФ, 2021. – 50 с.
4. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике. (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы) / Н.Ю. Свириденко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021 – №2. – С. 63-71.
5. Платонова, Н.М. Современные аспекты диагностики и лечения амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза / Н.М. Платонова // Поликлиника. – 2016. – №1(2). – С.45-50.

N.V. Kholupko, Ya.L. Navmenova, E.S. Makhlina, A.V. Korotaev, A.V. Rozhko

AMIODARONE-INDUCED THYROTOXICOSIS: A CLINICAL CASE

Thyrotoxicosis is a clinical syndrome that can be a manifestation of various diseases. One of the reasons for its development is amiodarone-induced thyroid dysfunction. Amiodarone is a drug widely used to treat various arrhythmias; its effect on the functional activity of the thyroid gland must be taken into account when prescribing to a patient. The article discusses the causes of thyrotoxicosis during treatment with amiodarone, the types of amiodarone-induced thyrotoxicosis and the features of their treatment. A case of clinical observation of a patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis is presented.

Key words: *amiodarone, induced, thyrotoxicosis, type 1, type 2*

Поступила 26.09.2024