

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(33)  
2025 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 26.03.25  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 120 экз.  
Усл. печ. л. 13,25. Уч.-изд. л. 8,33.  
Зак. 50.

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. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (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. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызиков (д.м.н., профессор),  
А.В. Макарович (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. Алешикова  
(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), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),  
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.А. Пиневиц (Минск),  
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. 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](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 1(33)

2025

# 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****Е.Л. Боровиков, А.М. Дзядзько**

Особенности анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения пациентов при адrenaлэктомиях по поводу феохромоцитомы (обзор литературы)

5

**О.Г. Жариков, А.А. Литвин, А.В. Жарикова**

Реалии и перспективы развития искусственного интеллекта в медицине

15

**О.В. Мурашко, А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко**

Лечение и профилактика дисфункции тазового дна (обзор литературы)

22

**М.В. Линков, Ж.М. Козич, Н.Н. Усова**

Парапротеинемические полиневропатии у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

29

**О.П. Логинова, Н.И. Шевченко, Е.Л. Гасич**

Факторы и причины развития рака шейки матки (обзор литературы)

38

**Медико-биологические проблемы****К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова**

Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы *in situ*

47

**И.В. Веялкин, В.А. Рожко, С.Н. Никонovich, О.И. Зубец, В.Б. Масыкин, В.Н. Бортовский**

Анализ динамик заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь до и после катастрофы на ЧАЭС

55

**М.А. Корнеева, И.А. Семёник, А.О. Чеботарь, С.Н. Рябцева, С.А. Гузов**

Характер воспалительной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с разным клиническим течением COVID-19

66

**Reviews and problem articles****E.L. Borovikov, A.M. Dzyadzko**

The features of anesthetic management and perioperative care of patients undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma (literature review)

**O.G. Zharikov, A.A. Litvin, A.V. Zharikova**

Realities and prospects of development an artificial intelligence in medicine

**O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko**

Prevention and treatment of pelvic floor dysfunction (literature review)

**M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova**

Paraproteinemic polyneuropathies in patients with plasma cell neoplasms

**O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich**

Factors and causes of cervical cancer (literature review)

**Medical-biological problems****K.N. Buzdalkin, E.K. Nilova**

*In situ* estimation of the air volumetric activity

**I.V. Veyalkin, V.A. Rozhko, S.N. Nikonovich, O.I. Zubets, V.B. Masyakin, V.N. Bortnovsky**

Analysis of the dynamics of the incidence of malignant neoplasms in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl disaster

**M.A. Korneeva, I.A. Siamionik, A.O. Chabatar, S.N. Rjabtseva, S.A. Guзов**

Character of inflammatory response in pulmonary parenchyma of patients with different clinical courses of COVID-19

**С.П. Новицкая, Е.А. Щурова, Н.В. Чуешова, В.М. Щемелев**

Содержание провоспалительных цитокинов в ткани тимуса мышей в условиях хронического воздействия электромагнитного поля низкой интенсивности 73

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

Доклинический этап испытания новых раневых покрытий в эксперименте на животных: динамика раневого заживления и уровни факторов роста 79

**S.P. Navitskaya, E.A. Shchurova, N.V. Chueshova, V.M. Schemelev**

Content of pro-inflammatory cytokines in mice thymus tissue under conditions of chronic exposure to low-intensity electromagnetic field

**V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets**

Preclinical stage of testing new wound dressings in an animal experiment: dynamics of wound healing and the levels of growth factors

### ***Клиническая медицина***

**К.В. Левченко, В.М. Мицура**

Прогнозирование летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенмрезистентной *Klebsiella pneumoniae* 89

**Н.В. Матиевская, П.И. Абянова, Ю.П. Красько**

Гастроинтестинальные проявления и детекция РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке у детей с инфекцией COVID-19 95

**K.V. Levchenko, V.M. Mitsura**

Prediction of fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

**N.V. Mاتيyeuskaya, P.I. Abianova, Y.P. Krasko**

Gastrointestinal manifestations and detection of SARS-CoV-2 rna in rectal swab in children with COVID-19

### ***Обмен опытом***

**А.В. Доманцевич, В.А. Доманцевич, С.В. Шиманец**

Случай двустороннего нетравматического заднего переломовывиха головок плечевых костей 101

**A.V. Domantsevich, V.A. Domantsevich, S.V. Shimanets**

Case of bilateral non-traumatic posterior fracture-dislocation of humeral heads

## ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ И ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ АДРЕНАЛЭКТОМИЯХ ПО ПОВОДУ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

<sup>2</sup>ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Беларусь

Феохромоцитома — это опухоль из хромоаффинных клеток, локализуемая в мозговом веществе надпочечников и секретирующая большое количество катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин). Данная патология и вызванные ею осложнения являются одной из причин инвалидизации и смерти пациентов трудоспособного возраста, в связи с чем своевременная диагностика и адекватное лечение на основе понимания патогенеза и патофизиологии развития заболевания являются актуальной проблемой современной клинической медицины. В обзоре освещены вопросы эпидемиологии, патогенеза, патофизиологии, клинической картины, диагностики, современных подходов к предоперационной подготовке, хирургическому лечению, анестезиологическому обеспечению и послеоперационному ведению пациентов при адреналэктомиях по поводу феохромоцитомы.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, лапароскопическая адреналэктомия, анестезиологическое обеспечение, предоперационная подготовка, гемодинамическая нестабильность

### Введение

Феохромоцитома — гормонально-активная опухоль, исходящая из хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, продуцирующая избыточное количество катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин) [1]. Частота встречаемости феохромоцитомы в общей популяции по данным литературы составляет менее 1 случая на 200 тысяч человек в год, а заболеваемость — от 2 до 8 наблюдений на 1 миллион человек в год [2]. Женщины и мужчины болеют примерно с одинаковой частотой, среди детей чаще заболевают мальчики (в 60% случаев). Феохромоцитома чаще всего выявляются у молодых людей, значительная часть случаев (примерно 85%) приходится на возраст до 40 лет. Около 30% случаев феохромоцитомы диагностируются у пациентов младше 20 лет.

Таким образом, в большинстве случаев заболевание проявляется в трудоспособном возрасте, что подчеркивает важность ранней диагностики и своевременного лечения данной патологии, учитывая высокий риск инвалидизации и смерти пациентов. У пациентов с артериальной гипертензией частота обнаружения данной опухоли достигает 1–1,3%. В 30–70% наблюдений диагноз устанавливается при аутопсии [3, 4].

### Патогенез и патофизиология

Основные патофизиологические изменения в организме при феохромоцитоме обусловлены гиперпродукцией и накоплением катехоламинов опухолью, выброс которых может происходить при некрозе ткани опухоли, изменениях кровотока. Опухоль также синтезирует и накапливает большое количество пептидов и биогенных аминов, в том числе эндотелин и нейротроп-

тид Y, являющихся вазоконстрикторами. Воздействие избытка катехоламинов на адренорецепторы органов-мишеней определяет разнообразие клинических проявлений феохромоцитомы, зависящих от типа секреции, количества секретируемых гормонов, а также от чувствительности адренорецепторов к ним.

Стимуляция норадреналином альфа-1-адренорецепторов сосудов поперечно-полосатых мышц приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Адреналин преимущественно воздействует на альфа-1-адренорецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре сосудов слизистых оболочек, кожи и внутренних органов, и не играет важную роль в повышении общего периферического сосудистого сопротивления и артериального давления. Стимуляция бета-1-рецепторов миокарда приводит к повышению частоты и силы сердечных сокращений, провоцирует развитие наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма. Стимуляция бета-адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек запускает каскад активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящий к повышению артериального давления. Воздействие избытка катехоламинов на альфа-1-адренорецепторы и бета-2-адренорецепторы желудочно-кишечного тракта приводит к повышению тонуса сфинктеров и подавлению перистальтики, приводящей к формированию запоров, гиповолемии из-за задержки жидкости в желудочно-кишечном тракте [5].

Основными механизмами изменений гомеостаза глюкозы, связанных с гиперсекрецией катехоламинов, являются нарушение секреции инсулина и повышение инсулинорезистентности. В связи с различием в сродстве адреналина и норадреналина с адренергическими рецепторами секреторный фенотип опухоли может по-разному влиять на метаболизм глюкозы у пациентов с феохромоцитомой. Адреналин характеризуется более высоким сродством с альфа-2-адренорецепторами, которые

подавляют секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы. И наоборот, норадреналин обладает более высоким сродством с альфа-рецепторами, которые повышают резистентность к инсулину вследствие увеличения уровня свободных жирных кислот, секреции глюкагона и поглощения глюкозы мышцами. Воздействие катехоламинов на альфа-адренорецепторы потовых желез приводит к повышенной потливости [6].

Следует отметить, что клинические проявления феохромоцитомы обусловлены не только гиперпродукцией катехоламинов опухолью, но и наличием большого запаса норадреналина в цитоплазме постганглионарных симпатических нервных волокон. При активации симпатической нервной системы, например, в ответ на психоэмоциональный стресс или при приеме определенных лекарственных препаратов, происходит выброс норадреналина из симпатических нервных окончаний, приводящий к развитию катехоламинового (симпто-адреналового) криза. При этом концентрация катехоламинов в крови не повышается.

Важным звеном патогенеза, определяющим клинические проявления феохромоцитомы и развитие осложнений, является снижение объема циркулирующей крови, обусловленное повышением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением проницаемости артериол и выходом жидкости из сосудистого русла. Потливость и хронические запоры способствуют развитию гиповолемии. Кардиотоксические изменения при избытке катехоламинов обусловлены метаболическими и морфологическими изменениями в миокарде, приводящими к развитию токсической катехоламиновой кардиомиопатии [1]. Разделение катехоламиновых кардиомиопатий на острую и хроническую обусловлено различными механизмами развития и длительностью воздействия катехоламинов на миокард. Острое кратковременное воздействие катехоламинов приводит к оглушению и апоптозу миокардиоцитов, нарушению сократительной функции мио-

карда. При хронической кардиомиопатии длительное воздействие катехоламинов на миокард приводит сначала к гипертрофической (на фоне постоянной стимуляции бета-1-адренорецепторов сердца), а затем и к дилатационной кардиомиопатии на фоне выраженного воспаления, фиброза и некроза миокарда. Хронические катехоламиновые кардиомиопатии приводят к развитию тяжёлой хронической сердечной недостаточности, ухудшающей прогноз течения заболевания [7].

Тяжёлым осложнением феохромоцитомы является развитие состояния неуправляемой гемодинамики на фоне увеличения продукции и частоты выброса катехоламинов в кровоток, проявляющееся частой сменой эпизодов гипертензии и гипотензии, не поддающихся медикаментозной терапии. В дальнейшем происходит развитие катехоламинового шока, обусловленного резистентностью адренорецепторов миокарда и периферических сосудов к катехоламинам, истощением клеток проводящей системы сердца и изменением механизмов метаболизма катехоламинов. Причиной данного состояния могут быть травмы, роды, любые оперативные вмешательства как при недиагностированной феохромоцитоме, так и при известной феохромоцитоме без проведения адекватной предоперационной подготовки, а также неправильные диагностические или лечебные мероприятия при лечении данного заболевания. При развитии катехоламинового шока отмечается стойкая артериальная гипотония на фоне тяжёлых жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма и неэффективного кровообращения. Ситуацию может усугублять имеющаяся у пациентов гиповолемия [1, 5].

### **Клиническая картина**

Клинические симптомы феохромоцитомы характеризуются большим разнообразием проявлений [8, 9]. Согласно литературным данным, некоторые эксперты считают, что клиническая картина

определяется эффектами секретируемых гормонов. Для опухолей с гиперпродукцией норадреналина характерна постоянная артериальная гипертензия с эпизодами гипертонических кризов, сильная головная боль, потливость. Новообразования с гиперсекрецией адреналина проявляются пароксизмами артериальной гипертензии с последующей нормализацией артериального давления, чувством сердцебиения, суправентрикулярными и желудочковыми нарушениями ритма, бледностью кожных покровов, синкопальными состояниями, тремором, гипергликемией. Для дофамин-продуцирующей феохромоцитомы характерны артериальная гипертензия, выраженная тахикардия, снижение массы тела, тошнота, рвота, диарея. При смешанной продукции катехоламинов возможны сочетания симптомов [10, 11, 12].

По данным других экспертов, определение типа клинического течения заболевания в зависимости от гиперсекреции определённого гормона весьма условна ввиду наличия значительного депо норадреналина в постганглионарных симпатических нервных волокнах, вариабельности развития рецепторного аппарата в органах-мишенях, различной чувствительности рецепторов к воздействию избытка катехоламинов, резистентности рецепторного аппарата при длительном воздействии катехоламинов [5].

Примерно у 50% пациентов с феохромоцитомой артериальная гипертензия имеет кризовое течение и проявляется кризами, возникающими на фоне нормального артериального давления или имеющейся артериальной гипертензии. Провоцирующими факторами, приводящими к возникновению криза, являются пальпация живота, мочеиспускание, незначительная физическая нагрузка, психологический стресс, переедание, продолжительное голодание, курение. Некоторые пищевые продукты и напитки, содержащие тирамин и синефрин (определённые сорта сыра, вино, пиво, шоколад, бананы, цитрусовые), диагностические процедуры (ангиография, люм-

бальная пункция, эндоскопия), экстракция зуба, травмы и оперативные вмешательства, анестезия также могут вызвать возникновение криза.

К лекарственным препаратам, приём которых может спровоцировать развитие катехоламинового (симпатоадреналового) криза, относятся: бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, соталол, карведилол, лабеталол) — при отсутствии бета-2-опосредованной вазодилатации возникает выраженная опосредованная адреналином вазоконстрикция; антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, хлорпромазин, дроперидол); трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин) — угнетают обратный захват норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями; ингибиторы моноаминоксидазы (транилципромин, фенелзин, моклобемид, препараты с эффектом блокирования моноаминоксидазы (линезолид) — ингибиторы окислительного дезаминирования, увеличивают концентрацию норадреналина, дофамина в крови; симпатомиметики (адреналин, норадреналин, допамин, добутамин) — стимулируют выброс в кровоток катехоламинов; опиоидные анальгетики (морфин, трамадол) — гистаминолибераторы, стимулируют выброс катехоламинов в кровоток; миорелаксанты (суксаметонийодид, атракурия безилат, цисатракурия безилат, мивакурия хлорид) — гистаминолибераторы, стимулируют выброс катехоламинов, повышают внутрибрюшное давление, стимулируя выброс катехоламинов опухолью; синтетические гормональные препараты (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, гидрокортизон, кортикотропин, глюкагон) — усиливают продукцию и секрецию катехоламинов опухолью.

Классическая клиническая картина катехоламинового (симпатоадреналового) криза характеризуется резким повышением систолического и диастолического артериального давления до 250–300/120–160 мм рт. ст. продолжительностью от 5–20 до 60 минут. В дальнейшем артериальное давление нормализуется самостоятельно даже без проведе-

ния лечебных мероприятий. Кратковременность и самостоятельное купирование являются отличительными признаками криза при феохромоцитоме [8, 13].

Клиническая симптоматика во время криза разнообразна и включает в себя выраженную головную боль пульсирующего характера, часто сопровождающиеся тошнотой и рвотой, шум в ушах, ощущение выраженного сердцебиения при отсутствии тахикардии при объективном осмотре, профузное потоотделение, бледность или гиперемия кожных покровов, чувство немотивированной тревоги и страха смерти. Также могут возникать боли в грудной клетке, животе, расстройства зрения (двоение в глазах) и слуха, повышение температуры тела, тремор, парестезии, судороги, мочеиспускание во время или после приступа. На электрокардиограмме регистрируются аритмии в виде частой суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолы, суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, депрессия или подъём сегмента ST (обычно не связаны с нарушением коронарного кровотока, обусловлены токсическим действием катехоламинов на миокард). Возможны комбинации данных симптомов. При лабораторном исследовании отмечаются лейкоцитоз, эозинофилия, гипергликемия, повышение уровня кардиоспецифических ферментов, глюкозурия. Чередование эпизодов гипертензии и гипотонии при феохромоцитоме является проявлением синдрома неуправляемой гемодинамики, являющегося предиктором катехоламинового шока, трудно поддающегося медикаментозной коррекции и приводящего к прогрессирующей гипотонии и летальному исходу [1, 10, 15, 23].

### **Осложнения**

Осложнениями феохромоцитомы являются острая (отёк лёгких, кардиогенный шок) и хроническая сердечная недостаточность, аритмии, катехоламиновый шок, острые нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность (при развитии шока), ишемический колит, рассла-

ивающая аневризма аорты [1]. Ведущими причинами смерти пациентов при катехоламиновом (симпатоадреналовом) кризе являются острая левожелудочковая недостаточность (отёк лёгких, кардиогенный шок), острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения [10, 14].

Следует отметить, что острые очаговые повреждения миокарда на фоне острой катехоламиновой кардиомиопатии часто имитируют острый коронарный синдром с характерными изменениями на электрокардиограмме, ростом кардиоспецифических ферментов, эхокардиографическими признаками повреждения миокарда (нарушения локальной сократимости, снижение фракции выброса левого желудочка). При этом у более 50% таких пациентов отсутствуют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Гиподиагностика феохромоцитомы при таких состояниях сопряжена с негативными последствиями, так как в протоколы лечения острого коронарного синдрома входят бета-адреноблокаторы, усугубляющие клиническое течение заболевания, что в результате может привести к фатальным осложнениям [16, 18, 19].

Ранняя диагностика катехоламиновых кардиомиопатий позволит выделить пациентов с данной патологией в особую группу риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

### **Диагностика**

Оптимальным методом первичной диагностики феохромоцитомы является определение уровня свободных метанефринов (метанефрин, норметанефрин) плазмы и фракционированных метанефринов (свободные и конъюгированные метаболиты) суточной мочи. Чувствительность данных методов составляет 99%, специфичность — 94 процента. Метанефрины устойчивы в течение 24 часов, поэтому их определение не связано по времени с моментом выброса гормонов опухолью. Диагностически значимым является повыше-

ние уровня метанефринов плазмы крови и фракционированных метанефринов суточной мочи более чем в 3 раза выше верхней границы референсного интервала нормы.

Методики определения катехоламинов в плазме и моче не нашли широкого применения в клинической медицине из-за недостаточной надёжности (быстрое разрушение катехоламинов в плазме — 10–15 секунд), низкой специфичности, а потому не рекомендованы экспертами. Топическая диагностика феохромоцитомы рекомендована только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении уровня метанефринов.

Компьютерная томография является распространённым, доступным и недорогим методом топической диагностики феохромоцитомы, обладающим лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования по сравнению с магнитно-резонансной томографией. Преимуществом магнитно-резонансной томографии является отсутствие лучевой нагрузки, что делает её методом выбора для диагностики феохромоцитомы у детей и беременных. Также данный метод показан для пациентов с аллергией на йодсодержащие препараты [1, 18].

### **Хирургическое лечение феохромоцитомы надпочечника**

Оптимальным радикальным методом лечения феохромоцитомы надпочечника является оперативное лечение. В прошлом веке уровень госпитальной летальности при хирургическом лечении феохромоцитомы достигал 48%, однако с развитием знаний о патогенезе и патофизиологии данного заболевания, прогрессом анестезиологических и реанимационных технологий и малоинвазивных хирургических методик, периоперационная летальность снизилась до 0,5–2% [19].

Различают несколько видов хирургических доступов при адреналэктомии. Открытая адреналэктомия показана при размерах опухоли более 8 сантиметров,

инвазивных опухолях с прорастанием в соседние органы и сосуды, у пациентов с тяжёлой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Значимым фактором здесь является личный опыт хирурга и операционной бригады в целом. Малоинвазивные доступы включают в себя классический лапароскопический, боковой ретроперитонеальный и задний ретроперитонеальный [10, 20]. Преимуществами малоинвазивных доступов являются малая травматичность, низкий риск кровопотери, отсутствие выраженного болевого синдрома из-за малой травматизации тканей, ранние сроки активизации пациента, раннее начало энтерального питания, более короткие сроки госпитализации после оперативного вмешательства [21]. Объём и метод хирургического лечения определяется хирургом: резекция надпочечника с опухолью, односторонняя адреналэктомия с опухолью, двусторонняя адреналэктомия с опухолями.

### ***Предоперационная подготовка***

Предоперационная подготовка проводится всем пациентам перед адреналэктомией. Она направлена на стабилизацию артериального давления, снижение рисков катехоламиновых (симпатоадреналовых) кризов, достижение целевой ЧСС, ликвидацию индуцированного катехоламинами гиповолемического синдрома.

В Республике Беларусь для этих целей используется селективный блокатор альфа-1-адренергических рецепторов — доксазозин. Период полувыведения препарата составляет около 22 часов, пиковая концентрация после перорального приема достигается через 2–3 часа. Препарат не вызывает ортостатической гипотензии при отсутствии гиповолемии. Дополнительными преимуществами препарата являются его положительное влияние на липидный состав крови (доксазозин уменьшает концентрацию холестерина и липопротеинов низкой плотности и повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности), снижение агрегационной способности

тромбоцитов [8, 10, 18, 22]. Предоперационная подготовка доксазозином проводится в обязательном порядке всем пациентам с феохромоцитомой в течение 7–14 дней до оперативного вмешательства.

Препаратами второй линии для коррекции артериальной гипертензии и тахикардии являются блокаторы кальциевых каналов (амлодипин) и бета-адреноблокаторы (пропранолол, атенолол). Бета-адреноблокаторы добавляются не ранее чем через 3 дня после назначения доксазозина.

Приём селективных блокаторов альфа-1-адренорецепторов на фоне некоррегированной гиповолемии может стать причиной ортостатической гипотензии и гипотензии во время вводной анестезии, поэтому многими экспертами рекомендована диета с повышенным содержанием натрия и приём достаточного количества жидкости, также — регидратация кристаллоидными и коллоидными растворами в объёме 1–2 литра перед оперативным вмешательством [10, 20].

Критериями адекватной предоперационной подготовки пациентов с феохромоцитомой, согласно данным литературы, являются уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. в положении сидя одновременно с уровнем систолического АД более 90 мм рт. ст. в положении стоя и частотой сердечных сокращений 60–70 ударов в минуту в положении сидя [18].

Разработка лабораторных критериев адекватной предоперационной подготовки является перспективным направлением.

### ***Интраоперационное ведение пациентов при адреналэктомии***

Оперативное вмешательство требует согласованной работы хирурга и анестезиолога, так как интраоперационные гемодинамические сдвиги напрямую зависят от хирургических манипуляций. Анестезией выбора на данный момент по рекомендациям большинства экспертов является общая анестезия. Регионарная анестезия ранее использовалась довольно часто, но из-за риска вазоплегии на фоне скрытой гиповолемии или катехоламиновой недостаточности после пережатия надпочеч-

никовой вены и гемодинамической нестабильности, а также благодаря увеличению возможностей миниинвазивной хирургии, было предложено отказаться от её рутинного применения.

Важными компонентами мониторинга наряду со стандартными при данном оперативном вмешательстве является инвазивное измерение артериального давления, контроль центрального венозного давления, контроль диуреза. Инвазивный мониторинг давления в лёгочной артерии, сердечного выброса показан при наличии тяжёлой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [10, 24].

Критическими моментами во время лапароскопической адреналэктомии, при которых возникает гемодинамическая нестабильность, являются вводная анестезия (может проявляться в виде относительной гипотензии, вызванной как медикаментозной симпатэктомией, так и остаточным эффектом блокаторов альфа-адренорецепторов, что приводит к дополнительной вазоплегии), ларингоскопия, эндотрахеальная интубация, позиционирование пациента, разрез кожи, наложение пневмоперитонеума, хирургические манипуляции с опухолью и пережатие надпочечниковой вены.

Оптимальный препарат для индукции и поддержания анестезии — пропофол, инфузия которого является безопасной и эффективной. Севофлуран является препаратом выбора среди ингаляционных анестетиков благодаря своему минимальному проаритмогенному действию по сравнению с другими анестетиками, такими как изофлуран, десфлуран и энфлуран. Это делает его более безопасным вариантом для пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Препаратами выбора для обеспечения миоплегии во время операции являются рокурония бромид и векурония бромид, так как они оказывают минимальное влияние на выброс гистамина и интраоперационные гемодинамические колебания. От применения суксаметония йодида, атракурия безилата и панкурония бромида (вви-

ду их способности стимулировать выброс гистамина) рекомендовано воздержаться. Кетамин, морфин и дроперидол противопоказаны при анестезии, поскольку они оказывают выраженное стимулирующее влияние на симпатическую нервную систему и могут способствовать выбросу гистамина. Это может привести к нежелательным гемодинамическим эффектам во время операции.

Важным фактором, влияющим на развитие осложнений в интра- и послеоперационном периоде является положение пациента на операционном столе. Лапароскопическая адреналэктомия при феохромоцитоме выполняется в положении пациента на боку, при этом головной и ножной конец операционного стола наклонены вниз. Надёжная фиксация пациента на операционном столе, защита подушками всех мест сдавления, корректная установка эндотрахеальной трубки и её надёжная фиксация, нормальное функционирование катетеров и внутривенных систем и свободный доступ к ним должны быть обеспечены до начала оперативного вмешательства.

Препаратом выбора для интраоперационной коррекции артериальной гипертензии является короткодействующий блокатор альфа-1-адренорецепторов — урапидил. Для коррекции наджелудочковых аритмий используются короткодействующие бета-блокаторы — метопролол, эсмолол. После пережатия надпочечниковой вены в 30–60% случаев регистрируется артериальная гипотензия. Она обусловлена снижением общего периферического сосудистого сопротивления ввиду прекращения выброса эндогенных катехоламинов опухолью, остаточным эффектом альфа-адреноблокаторов и других гипотензивных препаратов, недостаточной коррекцией гиповолемии. Основным препаратом для купирования гипотензии является норадреналин — ввиду его преимущественного влияния на альфа-адренорецепторы периферических сосудов, приводящего к повышению общего периферического сосудистого сопротивления. При недостаточном эффекте норадренали-

на возможна комбинация с адреналином или допамином, однако следует учитывать проаритмогенный эффект последних и преобладание компенсаторной тахикардии после адреналэктомии, обусловленной увеличением минутной работы сердца в условиях сниженного сосудистого сопротивления и повышенного сердечного индекса. Также на фоне введения вазоактивных препаратов показана инфузионная нагрузка для купирования гиповолемии [1, 10, 24, 25].

Оптимизация существующих и введение новых методик анестезиологического обеспечения при адреналэктомиях по поводу феохромоцитомы, позволяющих более чётко управлять гемодинамическими сдвигами во время оперативного вмешательства, позволят снизить риск осложнений в периоперационном периоде.

#### ***Послеоперационное ведение пациентов после адреналэктомии***

Достаточно редкими возможными осложнениями в послеоперационном периоде являются гипогликемия и надпочечниковая недостаточность. Механизм развития гипогликемии в послеоперационном периоде заключается в том, что стимуляция альфа-2-рецепторов при феохромоцитоме подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой, что приводит к гипергликемии. Прекращение этого стимула может привести к гиперинсулинемии и гипогликемии. Хотя гипогликемия обычно возникает в течение первых 30 минут — 2 часов после операции, тщательный мониторинг уровня глюкозы в плазме рекомендуется продолжать в течение 24–48 часов после операции [25, 26].

После двусторонней адреналэктомии, двусторонней резекции надпочечников, односторонней резекции единственного оставшегося надпочечника и при значительном объёме кровопотери необходимо проводить тщательную оценку риска развития надпочечниковой недостаточности и своевременно проводить заместительную терапию глюкокортикоидами. Применяются гидрокортизон и метилпреднизолон

в эквивалентных дозах с последующим подбором пероральной формы [10, 27].

#### ***Заключение***

Анестезиологическое обеспечение и периоперационное ведение пациентов при адреналэктомии по поводу феохромоцитомы является сложной задачей для анестезиолога. Ранняя диагностика, тщательная предоперационная подготовка, адекватное управление гемодинамикой на различных этапах оперативного вмешательства на основе понимания патогенеза и патофизиологии данного заболевания позволят снизить риск осложнений в периоперационном периоде. Вопросы определения лабораторных и инструментальных критериев адекватной предоперационной подготовки пациентов, ранней диагностики катехоламиновых кардиомиопатий как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, внедрения новых методик анестезиологического обеспечения, обеспечивающих интраоперационную гемодинамическую стабильность при адреналэктомиях по поводу феохромоцитомы, требуют дальнейшего изучения и разработки.

#### ***Библиографический список***

1. Феохромоцитома: патофизиология, клиника, современные подходы к диагностике и лечению: учебно-методическое пособие / Е.Г. Мохорт [и др.]. – Минск: БГМУ, 2018. – 22 с.
2. Ilias, I. Addressing delays in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma. / I. Ilias, C. Thomopoulos // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Vol.14, №5. – P. 359–363. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657007>.
3. Pheochromocytoma / H.C. Klingler, P.J. Klingler, J.K. Martin Jr [et al.] // Urology. – 2001. – Vol. 57, №6. – P. 1025-1032. doi: 10.1016/s0090-4295(01)00966-9. PMID: 11377298.
4. Панькив, В.И. Феохромоцитома: этиология, патогенез, диагностика, клинические особенности, лечение / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – Т. 40, №8. – С. 123-130.
5. Бельцевич, Д.Г., Феохромоцитома. / Д.Г. Бельцевич, Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, №1. – С. 63-71.
6. Сахарный диабет как симптом феохромоцитомы: клиническое наблюдение. / В.Н. Серебренников, А.И. Павлов, А.А. Прохорчик [и др.]. – Эф-

- фективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 29. – С. 24–28.
7. Szatko, A. Pheochromocytoma/paraganglioma-associated cardiomyopathy / A. Szatko, P. Glinicki, M. Gietka-Czernel // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol.14 – P. 1-8. doi: 10.3389/fendo.2023.1204851.
8. Диагностика и ведение пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и междисциплинарной группы по диагностике и лечению нейроэндокринных опухолей / Н.В. Блинова, И.А. Иловайская, Н.М. Чихладзе [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т.96, №7. – С. 645–658. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202779
9. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. / J. Calissendorff, C.C. Juhlin, I. Bancos, H. Falhammar // *Cancers*. – 2022. – Vol.14, №4. – P. 1-22. doi: 10.3390/cancers14040917.
10. Эволюция взглядов на периоперационное ведение пациентов с катехоламин-продуцирующими опухолями надпочечников. / М.А. Алексеев, О.В. Кулешов, Е.А. Федоров [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2022. № 4. – С 85–91. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202204185>
11. Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. / A. Geroula, T. Deutschbein, K. Langton [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2019. – Vol. 181, №4. – P. 409–420. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>
12. A dopamine-secreting pheochromocytoma / K. Yasunari, M. Kohno, M. Minami, [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2000. – Vol. 36, №6. – P. 75-77. doi.org/10.1097/00005344-200006006-00016.
13. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертензии (2022). / И.Е. Чазова, Н.М. Чихладзе, Н.В. Блинова [и др.] // *Евразийский Кардиологический Журнал*. – 2023. – №1. – С 6-65. DOI:10.38109/2225-1685-2023-1-6-65
14. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? / R.F. Stolk, C. Bakx, J. Mulder [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – Vol. 98, №3. – P. 1100-1106. doi: 10.1210/jc.2012-3669.
15. Случай острого очагового повреждения миокарда на фоне катехоламиновой кардиопатии у больного с феохромоцитомой. / М.А. Тереничева, Р.М. Шахнович, Д.В. Певзнер [и др.]. // *Кардиологический вестник*. – 2018. – Т 13, №3. – С 52–59. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20181303152>
16. Инфаркт миокарда как маска катехоламининдуцированной кардиомиопатии, развившейся на фоне феохромоцитомы / Н.А. Лигай, М.С. Ланкина, И.А. Багаева [и др.] // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2023. – Т 4, №2. – С 115–121. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-2-115-121
17. Zhang, R. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. / R. Zhang, D. Gupta, S.G. Albert // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 249. – P. 319-323. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.014.
18. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. / Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина, Д.Г. Бельцевич. [и др.] // *Эндокринная хирургия*. – 2015. – Т 9, №3. – С. 15-33. <https://doi.org/10.14341/serg2015315-33>
19. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours / H. Groeben, M.K. Walz, B.J. Nottebaum [et al.] // *The British Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 107, №2. – P. 170–178. <https://doi.org/10.1002/bjs.11378>
20. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline / J.W. Lenders, Q.Y. Duh, G. Eisenhofer [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2014. – Vol. 99, №6. – P. 1915–1942. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
21. Perioperative Management of Severe Hypertension during Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma / M.A. Erdoğan, M. Uçar, A.S. Özkan [et al.] // *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. – 2016. – Vol. 44, №1. – P. 47–49. doi: 10.5152/TJAR.2016.25993.
22. Is there an optimal preoperative management strategy for phaeochromocytoma/paraganglioma? / B.G. Challis, R.T. Casey, H.L. Simpson, M. Gurnell // *Clinical Endocrinology*. – 2017. – Vol. 86, №2. – P. 163–167. doi: 10.1111/cen.13252.
23. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma / A. Prejbisz, J.W. Lenders, G. Eisenhofer, A. Januszewicz // *Journal of Hypertension*. – 2011. – 29, № 11. – P. 2049–2060. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9.
24. Naranjo, J. Perioperative Management of Pheochromocytoma. / J. Naranjo, S. Dodd, Y.N. Martin // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2017. – Vol. 31, №4. – P. 1427–1439. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.023>
25. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumors with endocrineactivity: Perioperative management pathways for reduced complications and improved outcomes. / U. Takanobu, I. Shota, S. Yuka [et al.] // *International Journal of Urology*. – 2023. – Vol. 30, №10. – P. 818-826. <https://doi.org/10.1111/iju.15218>
26. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma / Y. Chen, R.A. Hodin, C. Pandolfi [et al.] // *Surgery*. – 2014. – Vol. 156, №6. – P. 1404–1408. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.020.

27. Анестезиологическое обеспечение у пациента с феохромоцитомой: описание клинического случая / Р.В. Милутис, Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян

[и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024. – Т. 11, № 3. – С 71–77.

**E.L. Borovikov, A.M. Dzyadzko**

**THE FEATURES OF ANESTHETIC MANAGEMENT AND PERIOPERATIVE CARE OF PATIENTS UNDERGOING ADRENALECTOMY FOR PHEOCHROMOCYTOMA (LITERATURE REVIEW)**

Pheochromocytoma is a tumor of chromaffin cells localized in the adrenal medulla and secreting a large amount of catecholamines (adrenaline, noradrenaline, dopamine). This pathology and complications caused by it are one of the causes of disability and death of patients of working age, in connection with which timely diagnosis and adequate treatment based on understanding the pathogenesis and pathophysiology of the disease are an urgent problem of modern clinical medicine. The review covers the issues of epidemiology, pathogenesis, pathophysiology, clinical picture, diagnostics, modern approaches to preoperative preparation, surgical treatment, anesthetic management and postoperative management of patients with adrenalectomy for pheochromocytoma.

**Key words:** *pheochromocytoma, laparoscopic adrenalectomy, anesthetic management, preoperative preparation, hemodynamic instability*

*Поступила 19.12.24*

## РЕАЛИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ

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

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

В связи с прогрессивным ростом числа запросов и публикаций по данной тематике проведён описательный обзор литературы, позволяющий оценить существующие проблемы, возможности и перспективы развития искусственного интеллекта в медицине. Рассмотрена структура применения искусственного интеллекта в здравоохранении, которая в настоящее время включает пять основных областей применения: улучшение медицинской диагностики и лечения; ускорение разработки лекарственных средств; оптимизацию организации здравоохранения; осуществление роботизированной хирургии и анализ показателей здоровья пациентов. Приведены примеры имеющихся достижений применения искусственного интеллекта в медицине в качестве систем поддержки принятия решений, анализа медицинских изображений, создания интеллектуальных приложений для повышения качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект, медицина, системы поддержки принятия решений, глубокое обучение, прогнозирование

Искусственный интеллект (ИИ) всё активнее и глубже входит в жизнь современного мирового сообщества. Ещё 15 лет назад возможности ИИ подвергались сомнению, но в настоящее время приходит осознание его значимости и незаменимости в технологическом прогрессе, в том числе в системе поддержки принятия решений в медицине. При анализе данных Национальной медицинской библиотеки Pubmed установлено, что, по запросу «искусственный интеллект» в 2000 году читателю предлагалось лишь 1 248 статей, в 2005 году — уже 3 639, 2010-м — 4 473, 2015-м — 6 773, 2020-м — 22 692. В 2024-м количество публикаций по теме в фондах Pubmed достигло порядка 50 тысяч публикаций [1]. Возросший интерес общества к ИИ неудивителен и отражает современные реалии развития различных областей наук, поскольку интеллектуальные системы поддержки принятия решений способны отыскивать скрытые закономерности в многомерных и запутанных данных, которые не-

видимы «невооружённому человеческому глазу», и таким образом помогать решать сложнейшие задачи. Так, на основе ИИ уже функционируют беспилотные автомобили, авиатехника, созданы «умные» социальные сети, чат-боты, интеллектуальные роботы, иногда полностью заменяющие человеческий труд.

Искусственный интеллект — это область компьютерных наук и технологий, с помощью которых изучаются, разрабатываются и внедряются системы, способные выполнять задачи, требующие существенных интеллектуальных усилий человека — распознавание речи и визуальных образов, обработка большого массива информации, обучение на основе имеющихся данных, принятие решений и многое другое [2].

Некоторые перспективные научные направления в области ИИ включают в себя [3]:

1. Глубокое обучение (Deep Learning) — использование нейронных сетей для обработки больших объёмов данных и выявления значимых признаков.

2. Обработку естественного языка (Natural Language Processing) — подход, который исследует возможности компьютерного распознавания, интерпретации и генерации естественного языка.
3. Робототехнику — создание машин, способных выполнять задачи, которые ранее могли осуществлять только люди.
4. Компьютерное зрение (Computer Vision) — компьютерный анализ и интерпретация изображений и видео.
5. Автономные системы — создание систем, функционирующих без участия человека.
6. Машинное обучение (Machine Learning) — самостоятельное компьютерное обучение на основе опыта человека.
7. Распределённые системы — создание систем, которые могут работать в распределённой среде.
8. Автоматическое планирование и принятие решений — создание приложений, которые могут принимать решения на основе информации и ограничений.
9. Интеллектуальные системы управления — создание систем, способных оптимизировать процессы управления в различных сферах.
10. Рекомендательные системы — создание приложений, предоставляющих личные рекомендации на основе изучения предыдущих действий пользователей.

В настоящее время начали появляться примеры эффективного использования искусственного интеллекта в медицине и здравоохранении. Уже сформированы пять основных областей применения ИИ: улучшение медицинской диагностики, ускорение разработки лекарственных средств, организация здравоохранения, осуществление роботизированной хирургии и анализ показателей пациентов [3].

Например, современный электрокардиограф уже имеет функцию автоматической

интерпретации данных, которая позволяет за секунды получить значения амплитудно-временных параметров и развёрнутое синдромальное заключение, а также формирует предложения для определения возможных диагнозов. Врачу остаётся лишь скорректировать заключение в ряде случаев.

Достаточно и более сложных действующих новаторских систем на базе искусственного интеллекта.

Например, IDx-DR — одобренная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США система ИИ, которая может диагностировать диабетическую ретинопатию. Система использует глубокое обучение для анализа изображений сетчатки глаза и выявления признаков заболевания, что позволяет врачам вмешиваться раньше и предотвращать потерю зрения. По данным компании-разработчика Digital Diagnostics, это первый случай, когда FDA одобрило систему ИИ [4].

Buoy Health — это хорошо разработанный онлайн-сервис проверки симптомов, который использует ИИ для осуществления персонализированных медицинских консультаций. Пользователи могут вводить симптомы в чат-бот, после чего система поставит диагноз и порекомендует соответствующий алгоритм действий, будь то посещение врача-специалиста или лечение симптомов в домашних условиях [5].

Viome — компания, оказывающая точные медицинские услуги. Клиенты Viome отправляют медучреждению образцы крови, слюны и кала. С использованием результатов тестов, включая секвенирование РНК, запатентованная технология выявляет и подсчитывает все микроорганизмы в кишечнике клиента и, проанализировав полученные данные с помощью ИИ, предоставляет персонализированную оценку состояния здоровья человека и индивидуальные рекомендации по питанию, помогающие наладить баланс микрофлоры и восстановить нарушенные функции ЖКТ [6].

Это отдельные примеры того, как в медицине на основе искусственного интел-

лекта созданы узкоспециализированные приложения, точками приложения которых стали отдельные области медицины. Более широкие проекты реализуются крупными компаниями — Google, IBM, другими коммерческими организациями.

Одной из самых ярких разработок является совместный проект Вашингтонского университета, разработчика и производителя электронных устройств и компьютерных компонентов Intel и крупной американской компании по уходу за престарелыми гражданами Elite Care по созданию системы ИИ, которая помогает заботиться о пациентах, страдающих болезнью Альцгеймера. Эта система позволяет пациентам восстанавливать необходимые навыки для осуществления повседневных задач. В настоящее время разработчики подготовили три приложения — Activity Compass, ADL Monitor и ADL Prompter, — каждое из которых выполняет определённые функции в деле повышения качества жизни пенсионеров. Так, Activity Compass помогает ориентироваться в пространстве и находить дорогу до пункта назначения, даже если пациент забыл, куда он должен прийти: для этого приложение изучает абсолютно всё, что делает пациент и исследует, каким образом он достигает своих целей. Датчик повседневной активности ADL Monitor следит за пациентом и выявляет ненормальное поведение, но для этого система предварительно изучает «нормальное» поведение пациента. А приложение ADL Prompter помогает выполнять сложные бытовые задачи, такие, например, как приготовление еды [7].

Есть и другие впечатляющие примеры. Так, недавнее научное исследование созданной на основе ИИ системы раннего оповещения для сепсиса фактически продемонстрировало улучшение результатов лечения (включая снижение смертности) на фоне начала антибиотикотерапии в течение 3-х часов после сгенерированного машиной оповещения о необходимости раннего начала лечения антибактериальными препаратами [8]. Всё это доказывает ценность возможности ИИ научиться

замечать закономерности в разрозненных фрагментах данных, а затем предупреждать врачей о том, что, возможно, пришло время оперативно действовать.

Имеются успехи использования ИИ при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). ЭКО — сложная процедура, которая включает введение различных доз гонадотропина в определённое время для стимуляции роста фолликулов, а также роста и развития ооцитов, одновременно повышая жизнеспособность и эффективность каждой яйцеклетки. Разработанное с помощью ИИ приложение ALQIMI состоит из трёх частей: модели искусственного интеллекта для определения правильного протокола стимуляции гонадотропина; приложения, при помощи которого практикующие врачи-репродуктологи могут вводить клиничко-лабораторные показатели и извлекать результирующие данные; полноценной интеграции с системой электронных медицинских карт клиники. После прогнозирования ИИ рекомендует начальные и последующие дозировки гонадотропина, время остановки стимуляции для повышения жизнеспособности ооцитов [3].

В хирургии системы искусственного интеллекта активно применяются в прогнозировании течения, развития осложнений и исходов заболеваний, роботизированных хирургических вмешательствах, интраоперационной навигации [9, 10].

С ростом признания важности ИИ в медицине в конце 2019 года в Вашингтоне (США) состоялся первый всемирный саммит по искусственному интеллекту в гастроэнтерологии и эндоскопии, в котором приняли участие многочисленные эксперты из академических кругов, представители промышленных предприятий и законодательных органов. Консорциум признал, что в течение следующих 10 лет клиническое применение ИИ в гастроэнтерологии окажет положительное влияние на качество лечения пациентов, поэтому важно тесное междисциплинарное сотрудничество в разработке и применении новых технологий в клинических условиях [11].

В 2024 году в России в третий раз (до этого — в 2021 и 2023 годах) состоялся Международный конкурс по искусственному интеллекту для молодёжи. Участие в нём приняли 8,5 тысячи человек из 65 стран мира, в том числе США, Украины, Узбекистана, Эфиопии, Перу, Индии, Канады и других. Молодые учёные соревновались в создании приложений на основе ИИ для решения ряда задач в банковской сфере, металлургии, образовании, сельском хозяйстве, медицине и др. [12]. В этом же году прошёл IV Всероссийский Форум с международным участием «Обращение медицинских изделий NOVAMED-2024», на одной из сессий которого под названием «Искусственный интеллект: перспективы развития в медицине» обсуждались как общие вопросы информатизации в здравоохранении, так и перспективы использования ИИ в медицинской отрасли.

На форуме отмечено, что искусственный интеллект является одним из самых динамично развивающихся сегментов медицинской индустрии и имеет исключительное значение для будущего медицины. При этом уже сегодня в Российской Федерации зарегистрировано 37 медицинских продуктов на основе ИИ, 30 из которых созданы российскими компаниями.

В 2016 году европейский рынок ИИ в отрасли охраны здоровья оценивался международными ИТ-компаниями в 270 млн. долларов. По прогнозу ведущей в США маркетинговой компании BIS Research, к 2025 году он приблизится к 28 млрд. долларов. Коммерческую выгоду систем ИИ в медицине уже оценили многие компании-разработчики — и ИТ-гиганты, и маленькие стартапы, работающие в узких направлениях. По данным исследовательской корпорации Venture Scanner, разработки в сфере искусственного интеллекта уже ведут более 2 000 компаний по всему миру [13].

В журнале «Здравоохранение России» в 2022 году описано 5 крупнейших медицинских сервисов, работающих на основе искусственного интеллекта: SberMedAI, Celsus, Care Mentor AI, Анализ флюорограмм ООО «ФтизисБиоМед», IRadiology [15].

SberMedAI включает алгоритм «КТ Инсульт», разработанный на сверхточном нейросетевом анализе десятков тысяч КТ-снимков головного мозга. Программа позволяет обнаружить ранний или поздний инсульт, а также выявить начальные признаки острого нарушения мозгового кровообращения. Алгоритм «КТ лёгких» корректно распознаёт патологию лёгких в 95% случаев.

Celsus представляет собой эффективно функционирующую платформу для анализа медицинских изображений маммографии, флюорографии, КТ органов грудной клетки и КТ головного мозга. Приложения Care Mentor AI, Анализ флюорограмм ООО «ФтизисБиоМед», IRadiology являются интеллектуальными экспертными системами для диагностики патологии лёгких.

Цифровой помощник «Топ-3» на основе искусственного интеллекта работает в поликлиниках Москвы с октября 2020 года. Приложение помогает врачам общей практики и терапевтам ставить предварительный диагноз на основании жалоб пациента [14].

При помощи ИИ в клинично-диагностическом центре «Инновация» ООО «Сити-Лаб» (Московская область) сократили время ожидания приёма врачом до 10–20 минут вместо прежних 40–60-ти. Цель была достигнута благодаря более точному интеллектуальному прогнозированию загрузки клиники и обеспечении оптимального распределения ресурсов [15].

Другими примерами успешно реализованных российских проектов по внедрению ИИ в медицине являются «Третье мнение», Botkin.ai, «Прородинки», Retina.ai, Webiomed, 3D Smile и многие другие [16].

В Республике Беларусь работы по применению искусственного интеллекта в медицине не столь многочисленны, как в США, Китае, Европе или России. Однако, исследования проводятся и уже имеются примеры успешно реализованных продуктов. Так, в октябре 2024 года состоялась выставка III Форума ИТ-Академграда «Искусственный интеллект в Беларуси», где были представлены разработки в сфере медицины. Среди них — проект по интел-

лектуальному компьютерному моделированию лекарственных препаратов против гриппа, ВИЧ и коронавируса, который позволяет минимизировать затраты времени на разработку, клинические испытания и финансирование. Вторая разработка — программный комплекс диагностики заболеваний лёгких на основе анализа рентгеновских и томографических исследований (LungExpert) [17].

Ещё в 2008 году отечественными врачами-специалистами при поддержке сотрудников Объединённого института проблем информатики Национальной Академии Наук Беларуси на основе нейронных сетей создана «Система прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза», которая позволяет выявить пациентов с тяжёлым острым панкреатитом, угрожаемых по развитию гнойных осложнений и своевременно установить этот диагноз для принятия решения о необходимости оперативного лечения [18].

Разработана компьютерная система дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза посредством анализа анизотропии тканей по данным компьютерной томографии [19].

В 2017 г. на основе созданной программы искусственного интеллекта «Система интеллектуального анализа и диагностики заболеваний» разработана и внедрена система диагностики и прогнозирования вероятности возникновения холецистита на основе нейросетевого анализа факторов риска [20].

В 2022 году в Беларуси дан старт перспективному проекту Baby Rain по ранней диагностике расстройств аутистического спектра с помощью нейронных сетей. Ребёнку предлагается поиграть в определённые игры или посмотреть на специально заданные изображения. При этом платформа, созданная на основе ИИ, предусматривает отслеживание позы ребёнка при выполнении действий, детекцию лицевой сетки и геометрии лица, зрачков и контуров глаз, распознавание форм и движение рук, определение способностей повторения рисунка и др. Реакция ребёнка на происхо-

дящее перед ним на экране соотносится с созданным алгоритмом, в результате чего происходит выявление реакций, присущих расстройству аутистического спектра, что требует направления ребёнка на консультацию к врачу-специалисту и позволяет выявить заболевание на ранней стадии [21].

В 2023 году белорусскими исследователями при использовании нейросетевого алгоритма кластеризации данных проведён анализ результатов клинического обследования пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на различных стадиях хронической болезни почек (установлены референтные интервалы паратиреоидного гормона и биохимических показателей костного обмена), что может быть использовано в качестве дополнительных показателей, характеризующих состояние костного обмена у данной группы пациентов [22].

В 2024 году лабораторией Telemed AI (г. Гродно) на основе технологий ИИ разработан научно-практический проект, включающий три ассистента врача. «ИИ-ассистент» собирает данные о пациентах, обратившихся в приёмное отделение, и представляет их врачу для оптимизации его работы. Второй, «ИИ-фармаколог», выдаёт рекомендации врачу при назначении медикаментозного лечения. Третий, «Ассистент-специалист по клиническим протоколам» следит за соблюдением клинических протоколов лечения заболеваний. Проект проходит тестирование в Гродненской городской клинической больнице скорой медицинской помощи [23].

### **Выводы**

Искусственный интеллект всё более широко входит в различные сферы медицины. В настоящее время ИИ признан одним из наиболее перспективных направлений технологического прогресса. Здравоохранение — ключевая сфера, где широко может применяться ИИ: от сбора жалоб пациента с целью оказания помощи в работе врачу до создания высокоинтеллектуальных новаторских систем, позволяющих увеличить скорость и улучшить качество медицин-

ской диагностики, усовершенствовать сферу организации здравоохранения и решать множество других сложных задач. Поэтому разработка и внедрение интеллектуальных медицинских систем являются важными задачами в деле повышения качества и доступности медицинской помощи.

### Библиографический список

1. National Library of Medicine : [site]. – 2024. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (date of access: 19.12.2024).
2. Головкин, В.А. Нейросетевые технологии обработки данных : учеб. Пособие / В.А. Головкин, В.В. Краснопрошин. – Минск : БГУ, 2017. – 263 с. – (Классическое университетское издание).
3. 2025 – Искусственный интеллект: международный конкурс презентаций для студентов, преподавателей и профессионалов : [сайт]. – Нижний Новгород, 2025. – URL: <http://students.interclover.ru/business/ai.html> (дата обращения: 08.01.2025).
4. Miloski, B. Opportunities for artificial intelligence in healthcare and in vitro fertilization / B. Miloski // Fertility and Sterility. – 2023. – Vol. 120, №1. P. 3–7.
5. LumineticsCore : [site]. – [Coralville], 2024–2025. – URL: <https://www.digitaldiagnostics.com/products/eye-disease/lumineticscore> (date of access: 19.12.2024).
6. Buoy Health : [site]. – 2024. URL: <https://www.buoyhealth.com> (date of access: 19.12.2024).
7. Meet Vie – Viome’s Artificial Intelligence System : [site]. – 2024. URL: <https://www.viome.com/blog/meet-vie-viomes-artificial-intelligence-system> (date of access: 19.12.2024).
8. Искусственный интеллект в медицине : [сайт]. – 2020. URL: <https://iot.ru/meditsina/iskusstvennyy-intellekt-v-meditsine> (дата обращения: 27.12.2024).
9. Prospective, multisite study of patient outcomes after implementation of the TREWS machine learning-based early warning system for sepsis / R. Adams, K.E Henry, A. Sridharan [et al.]. Nature Medicine. – 2023. – Vol. 30. – P. 1455–1460.
10. Artificial Intelligence-Assisted Surgery: Potential and Challenges / S. Bodenstedt, M. Wagner, B.P. Müller-Stich [et al.]. Visceral Medicine. – 2020. – Vol. 36(6). – P. 450–455.
11. A systematic review on artificial intelligence in robot-assisted surgery / A. Moglia, K. Georgiou, E. Georgiou [et al.]. International Journal of Surgery. – 2021. – Vol. 95. – P. 106151.
12. Proceedings from the First Global Artificial Intelligence in Gastroenterology and Endoscopy Summit / S. Parasa, M. Wallace, U. Bagci [et al.] // Gastrointestinal Endoscopy – 2020. – Vol. 92. P. 938–945.
13. AI Challenge Международный конкурс по искусственному интеллекту для молодежи : [сайт]. – 2024. – URL: <https://aiijc.com/ru> (дата обращения: 19.12.2024).
14. Форум Novamed : [сайт]. – 2024. – URL: <https://novamed-forum.ru> (дата обращения: 20.12.2024).
15. Журнал «Здравоохранение России»: [сайт]. – Ростов-на-Дону, 2024. – URL: [https://zdorovayarossia.ru/partners/novyy-uroven-vzaimodeystviya-v-interesakh-razvitiya-rynka-medizdeliy-/?sphrase\\_id=48181](https://zdorovayarossia.ru/partners/novyy-uroven-vzaimodeystviya-v-interesakh-razvitiya-rynka-medizdeliy-/?sphrase_id=48181) (дата обращения: 20.12.2024).
16. Обзор Российских систем искусственного интеллекта для здравоохранения : [сайт]. – 2024. – URL: <https://webiomed.ru/blog/obzor-rossiiskikh-sistem-iskusstvennogo-intellekta-dlia-zdravookhraneniia> (дата обращения: 27.12.2024).
17. Моделирование лекарств и диагностика болезней: в чем уже помогает искусственный интеллект в Беларуси : [сайт]. – 2024. – URL: <https://belta.by/tech/view/modelirovanie-lekarstv-i-diagnostics-boleznej-v-chem-uzhe-pomogaet-iskusstvennyj-intellekt-v-belarusi-667708-2024> (дата обращения: 27.12.2024).
18. Жариков, О.Г. Прогнозирование гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита / О.Г. Жариков // Новости хирургии. – 2008. – № 4. – С. 117–125.
19. Литвин, А.А. Инфицированный панкреонекроз / А.А. Литвин. – М.: Интеграция, 2011. – 240 с.
20. Лазаренко, В.А. Диагностика и прогнозирование вероятности возникновения холецистита на основе нейросетевого анализа факторов риска / В.А. Лазаренко, А. Е. Антонов // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4. – №4. – С. 67–72.
21. В Беларуси создали компьютерную игру, которая помогает выявить у ребенка расстройство аутистического спектра : [сайт]. – 2024. – URL: <https://www.sb.by/articles/v-belarusi-s-pomoshchyu-kompyuternoy-igry-u-rebenka-mozhno-vyyavit-rasstroystvo-autisticheskogo-spek.html> (дата обращения: 27.12.2024).
22. Карлович, Н. В. Определение референтного интервала паратгормона у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек / Н.В. Карлович, О.С. Спиридонова, Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2021. – № 18(2). – С. 186–195.
23. В Беларуси у врачей появятся ИИ-ассистенты : [сайт]. – 2024. – URL: <https://www.sb.by/articles/v-belarusi-u-vrachev-poyavyatsya-ii-assistenty.html> (дата обращения: 27.12.2024).

O.G. Zharikov, A.A. Litvin, A.V. Zharikova

**REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT AN  
ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN MEDICINE**

The purpose of the descriptive literature review is to assess the state of the problem, possibilities and prospects for the development of an artificial intelligence in medicine. A progressive increase in the number of requests and publications on this topic is noted. The structure of the application of an artificial intelligence in healthcare is considered, which currently includes five main areas of application: to improve medical diagnostics and treatment, accelerate the development of drugs, optimize the organization of healthcare, implement robotic surgery and analyze patient health indicators. Examples of existing achievements in the use of an artificial intelligence in medicine are given as decision support systems, medical image analysis, and the creation of intelligent applications to improve the quality of life of patients.

**Key words:** *artificial intelligence, medicine, decision support systems, deep learning, forecasting*

*Поступила 22.01.25*

## ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Лечение и профилактика дисфункции тазового дна (ДТД) зависит от степени пролапса гениталий, возможных состояний, связанных с ним, возраста пациентки, её жалоб и анамнеза. Лечить нужно симптоматический и осложнённый пролапс гениталий. Ведение пациентов с ДТД может быть как консервативное, так и оперативное. При правильном подборе эффективность пессария составляет 60–80 процентов. Хирургические вмешательства с использованием или без сетчатых имплантов строго индивидуальны. Использование сетчатого протеза зарекомендовало себя как более надёжный способ в отношении рецидива заболевания. Профилактические мероприятия при ДТД необходимо проводить на начальных этапах заболевания, при этом важна мотивация пациента и модификация образа жизни.

**Ключевые слова:** дисфункция тазового дна, недержание мочи, пролапс тазовых органов, сексуальная дисфункция, сетчатый имплант, тренировка мышц тазового дна, биологическая обратная связь, вагинальный пессарий

### **Введение**

К дисфункции тазового дна (ДТД) у женщин относят ряд состояний, таких как синдром вагинальной релаксации (СВР), пролапс тазовых органов (ПТО), недержание мочи и кала, затруднённую дефекацию и сексуальную дисфункцию. СВР является ранним симптомом ПТО [1, 2]. Основным проявлением СВР является нарушение сексуальной функции [3]. До 54% женщин с ПТО страдают стрессовом недержании мочи (СНМ) [4]. Профилактические мероприятия очень разнообразны и требуют систематизации в работе клинициста. Лечение ДТД достаточно сложный, многоступенчатый процесс, требующий скрупулёзного подхода как со стороны доктора, так и со стороны пациента.

Цель работы: изучение профилактики и лечения ДТД для понимания основных методов, их систематизации и практического использования у пациентов с данной патологией.

### **Лечение ДТД**

Выбор тактики лечения и ведения зависит от степени пролапса гениталий,

возможных состояний, связанных с ним, возраста пациентки, её жалоб и анамнеза. Важно также применение в клинической практике опросников для оценки выраженности симптомов ДТД и их влияния на качество жизни у пациенток с ПТО, что позволяет включить и предусмотреть все факторы риска и симптомы, которые пациент может скрыть или посчитать неважными при беседе с врачом. Особое значение опросники имеют для изучения качества жизни пациентов до оперативного лечения и после него.

При данной патологии лечение всегда должно быть направлено на улучшение качества жизни. Лечить нужно симптоматический и осложнённый ПТО. Ведение пациентов с ДТД может быть консервативным и оперативным. Подбор вагинальных пессариев для коррекции пролапса необходим для каждой пациентки, так как не только облегчает симптомы ДТД, но и порой позволяет диагностировать «скрытую» патологию, как в случае со СНМ, проявляющуюся у части пациенток при введении пессария [5].

Пессарий — многоразовое медицинское устройство (в виде формы куба, кольца, пончика и т.д.), вводимое во влагалище, которое может быть выбрано и прописано врачами, физиотерапевтами, акушерками. При введении пессарий должен быть удобным, корректировать выпуклость влагалища и, возможно, другие признаки и симптомы (обструкция выходного отверстия мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, тяжесть и т.д.) и легко извлекаться. В идеале лучшим решением является использование пессария, при котором женщина самостоятельно его извлекает и вставляет.

По данным обзора по использованию пессариев, включающего 86 исследований [6], установлено, что лишь половина больных применяют пессарий более полугода из-за дискомфорта, боли, слабой фиксации устройства внутри влагалища. Но при правильном подборе эффективность пессария составила 60–80 процентов. Недавнее исследование даже показало, что длительное использование (более одного года) пессариев приводит к незначительному улучшению стадии пролапса. Однако в этом исследовании не было контрольной группы пациентов. При этом известно, что в некоторых случаях со временем может произойти регресс пролапса, особенно у очень пожилых женщин из-за постклимактерической вульвовагинальной атрофии.

Проблемой использования пессария для ряда пациенток является уход за ним, его замена, частое посещение женской консультации. Уретральные пессарии продемонстрировали более низкую эффективность и удовлетворённость пациенток при их применении. Тренировка мышц тазового дна (ТМТД) или упражнения Кегеля с использованием тренажёров (перинеометр, вагинальные конусы) наиболее часто используются у пациентов с недержанием мочи и ПТО. Несмотря на простоту метода, до 30–50% пациенток не могут самостоятельно сократить мышцы тазового дна [7]. Метод ТМТД имеет наивысший уровень доказательности (уровень 1) и является первой линией терапии ПТО [8]. Существует

множество различных приёмов и методик для ТМТД, в том числе и с применением биологической обратной связи (БОС). По данным зарубежной литературы, ТМТД с применением БОС является методом первой линии при недержании мочи.

Национальное управление здравоохранения Франции (HAS) опубликовало клинические рекомендации по ведению пациентов с ПТО под названием «Пролапс женских тазовых органов, терапия». Эти рекомендации были составлены рабочей группой, а затем проверены внешними рецензентами в соответствии с методологией HAS. Целью документа является представление краткого изложения рекомендаций HAS, которое предназначено для информирования специалистов, ведущих женщин с ПТО, о различных терапевтических стратегиях. Особое внимание в опубликованном документе уделено актуальности нехирургического лечения (обучение ТМТД и гинекологические пессарии) и определению показаний к операции, а также процедурам информирования и наблюдения за пациентами.

Сегодня всё чаще применяются лазерные технологии в лечении ДТД с использованием ErYAG-SMOOTH-лазерного излучения для коррекции тонуса влагалища с целью улучшения сексуальной функции, о чём говорит ряд зарубежных исследований. Эффективность метода составляет от 69 до 96% [9]. Однако работ и доказательных данных по лечению ПТО мало. Заместительная эстрогенотерапия имеет положительный эффект при местном использовании препарата в случаях признаков вульвовагинальной атрофии (рекомендации Европейской ассоциации урологов).

Несмотря на консервативные методы коррекции пролапса, по данным мировых популяционных исследований, каждая пятая женщина нуждается в хирургическом лечении ПТО и СНМ [10]. Хирургическое лечение ПТО должно в значительной степени учитывать послеоперационные цели каждого пациента, поскольку разные подходы приводят к разным результатам в сек-

суальной сфере и качестве жизни. Важно учитывать клинические показатели при оценке эффективности хирургии ПТО, а не только исключительно анатомические критерии. Хирургические методы можно разделить на реконструктивные и облитеративные, а по доступу — на влагалищные, абдоминальные и лапароскопические. Количество методик оперативного лечения очень велико, многие из них давно представляют только исторический интерес.

Хирургическое лечение пролапса включает операции с использованием сетчатых имплантов и без их использования, то есть коррекцию пролапса с помощью собственных тканей пациента. На знаниях трёхуровневой поддержки матки и влагалища основано применение трёхуровневой гибридной реконструкции тазового дна [11].

Использование сетчатого протезирования зарекомендовало себя как более надёжный способ, с меньшим числом рецидивов пролапса. В то же время данный метод вызывает ряд осложнений: эрозии влагалища в местах установки протеза, возникновение СНМ, болевой синдром, а также интраоперационные осложнения — травмы близлежащих органов и сосудов. Особого внимания также требует квалификация хирургов, осуществляющих данные операции: они должны обладать определённым набором знаний, навыков и иметь разрешение на установку протезов. По этим причинам, например, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration — FDA) запретило использование в стране трансвагинальных сеток для коррекции пролапса. В итоге вопрос использования аллопротезов в мировой медицинской практике по сей день остаётся открытым [12].

В Великобритании проведено исследование PROSPECT (PROLapse Surgery: Pragmatic Evaluation and randomised Controlled Trials), проведённое С. Glazener и соавт. В нём указано, что около 12% осложнений обусловлены применением трансвагинальных имплантов [13]. В докладе Научного комитета по возникающим и вновь

выявленным рискам для здоровья (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks — SCENIHR), опубликованном в 2015 г, говорится, что трансвагинальная установка сетчатого импланта для лечения ПТО должна рассматриваться только в сложных клинических случаях, в частности — после неэффективности других методов оперативного лечения [14]. По данным рекомендаций немецко-австрийско-швейцарской рабочей группы, основанных на их собственном метаанализе, сделан вывод, что сетчатые импланты, устанавливаемые трансвагинально, более эффективны в сравнении с реконструкцией с помощью собственных тканей в лечении ПТО: кумулятивный показатель эффективности составил соответственно 93 и 69%; импланты снижают частоту рецидива при цистоцеле в 3 раза чаще, чем при хирургии собственными тканями [15].

В отношении имплантации трансуретрального слинга при СНМ у женщин в консенсусе Европейской урогинекологической ассоциации и Европейской ассоциации урологии, опубликованном в 2017 г, говорится, что применение полипропиленовых слингов рекомендуется при хирургическом лечении СНМ [16] и зарекомендовало себя как эффективный и безопасный метод лечения СНМ [17, 18].

Для коррекции СНМ в Российской Федерации специалисты руководствуются клиническими рекомендациями, утверждёнными в 2020 г. [19]. Наиболее часто используемые методики — имплантация среднеуретрального слинга и трансобтураторная методика с регулировкой натяжения слинга. Проведение хирургического лечения без аллопротезирования имеет ограниченные показания, но при решении пациентки и определённых ситуациях (степень и тип пролапса, психическое состояние пациентки, коморбидные состояния) используется в коррекции опущения тазовых органов.

Наиболее широкое распространение имеет выполнение манчестерской операции (была предложена в 1888 г. американским гинекологом Арчибальдом До-

нальдом из Манчестера, а в дальнейшем усовершенствована его учеником Уильямом Эдвардом Фозергиллом) для лечения элонгации шейки матки. Передняя и задняя кольпоррафии используются как необходимый этап при вмешательствах по поводу пролапса. Однако укрепление фасции собственными тканями ограничено ввиду анатомической несостоятельности этих тканей. Применение субфасциальных швов и дубликатур влагалища также не всегда эффективно. Поэтому сегодня отказаться от использования сетчатого имплантата неразумно, особенно при апикальном и передне-апикальном пролапсе.

Хирургия лечения пролапса с аллопротезированием направлена на минимальное использование сетчатого материала (полипропиленовых слингов) и фиксацию протеза к мощным соединительнотканным структурам таза [20]. Таковыми являются сакро-спинальная связка и промонториум. Фиксация сеток осуществляется как вагинальным доступом (сакро-спинальная утеропексия), так и трансабдоминально (лапароскопическая сакро-вагино(цервико)пексия) [20, 21].

Разные мировые организации по пельвиоперинеалогии оправдывают и доказывают ряд преимуществ между методиками и доступами к фиксации сетчатого протеза. Использование вагинального доступа имеет преимущества применения у пациенток с ожирением, сопутствующей соматической патологией, когда есть ограничения использования лапароскопического доступа. Также существует способ лечения апикального пролапса — пектопексия, — заключающийся к фиксации шейки матки или культы влагалища к куперовской связке с обеих сторон с помощью сетки [22]. Данную методику проводят и у пациенток с ожирением. Наиболее сложным в плане рецидивов, является коррекция переднего пролапса (цистоцеле) ввиду ограничения использования широких протезов для коррекции дефектов фасции Гальбана, возникающего стрессового недержания мочи после установки протеза. Определённые

трудности, с хирургической точки зрения, представляет постгистерэктомический пролапс, коррекция которого осуществляется различными методиками с использованием аллопротезирования.

Одним из эффективных способов коррекции, используемым в Российской Федерации и Республике Беларусь, является применение апикального слинга для трёхуровневой гибридной хирургической реконструкции тазового дна с использованием лоскутной методики. Широко применяются методики комбинированной лапаро-вагинальной реконструкции тазового дна, которые показаны при болезненности сакро-спинальных связок, сочетании апикального пролапса с элонгацией шейки матки, рецидивах пролапса при трансвагинальной установке сетки.

### *Профилактика ДТД*

Несмотря на успехи хирургического лечения, сегодня мы сталкиваемся с тем, что у 40% пациентов могут быть рецидивы после пластики собственными тканями, а использование сетчатого протеза имеет ряд нежелательных эффектов, в том числе и болевой синдром. Поэтому необходимо задуматься о профилактических мерах по предупреждению всех форм ДТД.

В комплекс профилактических мероприятий входит предупреждение травмы промежности во время родов: подготовка рожениц к родам, бережное ведение родов, послойное хирургическое восстановление тканей при разрывах и разрезах промежности [23]. В послеродовую реабилитацию пациенток включают ряд мероприятий, направленных на профилактику ПТО и СНМ. Ещё в 1948 году американским гинекологом Арнольдом Кегелем были описаны упражнения, направленные на укрепление мышц и ТМТД, но клинических рекомендаций и доказательной базы по их эффективности до сих пор не существует. Наиболее эффективной является ТМТД под контролем специалиста с использованием прибора в режиме БОС с последующим переходом на самостоятельные трениров-

ки с перинеометром iEASE XFT-0010 [24]. Кроме того, БОС-терапия оказалась эффективна при лечении дисфункционального мочеиспускания, в том числе при сочетании упражнений с экстракорпоральной электромагнитной стимуляцией [25].

Результаты мета-анализа N. Romero-Franco и соавт. (2021 г.) продемонстрировали, что большинство упражнений для ТМТД улучшает состояние мышц тазового дна, снижает проявления ПТО и улучшает качество жизни пациенток. Но малые объёмы выборок в проводимых исследованиях не позволяют делать однозначные выводы [26]. Результаты мета-анализа D. Zhu и соавт. (2021 г.) показали, что ТМТД в сочетании с электростимуляцией способствуют улучшению уродинамических показателей, повышают силу мышц тазового дна и в целом оказались эффективнее и безопаснее в отношении ранних послеродовых симптомов стрессового недержания мочи, чем только ТМТД [27]. По данным Кохрейновского обзора 2017 г., электростимуляция эффективна в лечении стрессового недержания мочи, однако изученные исследования не имеют чёткой доказательной базы и не позволяют делать однозначные выводы [28]. Опрос пациенток, выполнявших ТМТД в домашних условиях после обучения у специалиста, показал, что приверженность к выполнению упражнений зависела от программы тренировок, её эффективности, их личного опыта и убеждений, а также наличия обратной связи [29].

Результаты нескольких РКИ показали эффективность неабляционной лазерной терапии Er:YAG в лечении СВР. После курса терапии пациентки отмечали улучшение герметичности входа, визуальных данных, улучшение сексуального удовлетворения. Сила сокращений мышц тазового дна после лечения также была выше, чем в группе плацебо [30, 31]. По данным F.K. Alves и соавт. (2015 г.) ТМТД оказались эффективными у женщин в постменопаузе, приводили к увеличению сократительной способности мышц тазового дна и снижению мочевого симптомов.

Эксперты Британского Королевского общества акушеров и гинекологов рекомендуют следующие правила модификации образа жизни для профилактики развития и прогрессирования ПТО [32]: отказ от курения; лечение заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем; нормализация стула; ограничение физических нагрузок с подъёмом тяжестей; контроль массы тела с поддержанием нормального индекса массы тела; тренировки мышц тазового дна.

### **Заключение**

Хирургическое лечение не имеет «золотого» стандарта методики оперативного лечения, а использование аллопротезов постоянно эволюционирует, сводится к минимальным использованиям сетчатого материала и стандартизации фиксации протеза.

Предоперационное консультирование имеет решающее значение для прогнозирования и повышения удовлетворённости пациентов после операции.

Профилактику ДТД необходимо начинать как можно раньше, особенно у пациенток с такими факторами риска, как травматичные роды, ожирение, курение, дисплазия соединительной ткани, варикозная болезнь, гипермобильность суставов.

Наиболее важным в проведении профилактических мероприятий ДТД является мотивированность пациентки и доступность методов профилактики, а также активное участие амбулаторного звена при консультировании пациенток с рисками и уже имеющейся клиникой ДТД.

### **Библиографический список**

1. Self-Reported Vaginal Laxity-Prevalence, Impact, and Associated Symptoms in Women [Attending a Urogynecology Clinic] / P. Campbell [et al.] // J Sexual Medicine. – 2018. – Vol. 15(11). – P. 1515–1517. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.08.015
2. Alexander, J.W. Is vaginal laxity a nearly symptom of pelvic organ prolapse? / J.W. Alexander, M. Gillor, H.P. Dietz // International Urogynecology Journal. – 2021. DOI: 10.1007/s00192-021-04927-3
3. Vaginal laxity: what does this symptom mean? / H.P. Dietz [et al.] // International Urogynecology Journal. – 2018. – Vol. 29(5). – P. 723–728. DOI: 10.1007/s00192-017-3426-0.

4. Pelvic organ prolapse in nulliparae / H.P. Dietz [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2022. – Vol. 62(3). – P. 420–425. doi: 10.1111/ajo.13481.
5. Moderate or intensive management of the active phase of second-stage labor and risk of urinary and anal incontinence: results of the randomized controlled trial PASST / N. Dupuis [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2023. PMID: 37499991 Clinical Trial.
6. Female pelvic organ prolaps using pessaries: systematic review / S.C. De Albuquerque [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2016. – Vol. 27(12). – P. 1797–1803.
7. Pelvic organ prolapse stage and the relationship to genital hiatus and perineal body measurements / C. Dumoulin [et al.] // Female Pelvic Med. Reconstr. Surg. – 2016. – Vol. 22(6). – P. 497–500.
8. What is the evidence for abdominal and pelvic floor muscle training to treat diastasis recti abdominis postpartum? A systematic review with meta-analysis / S. Gluppe [et al.] // Braz. J Phys. Ther. – 2021. – Vol. 25(6). – P. 664–675. doi: 10.1016/j.bjpt.2021.06.006. E
9. Minimally invasive non-ablative Er: YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women – a pilot study / N. Fistonc [et al.] // Lasers Med. Sci. – 2016. – Vol. 31(4). – P. 635–643.
10. The truth behind transvaginal mesh litigation: devices, timelines, and provider characteristics. / C.P. Souders [et al.] // Female Pelvic Med Reconstr Surg. – 2018. – Vol. 24(1). – P. 21–25.
11. Шкарупа, Д.Д. Методические рекомендации по реконструкции тазового дна с применением синтетических материалов / Д.Д., Шкарупа, Н.Д. Кубин [и др.]. – 6-е изд., 2023, Санкт-Петербург. – 13–23 с.
12. Petition Women's Health Physicians: Ensure Ethical and Fair FDA Mesh Research. Available at: <https://www.change.org/p/women-s-healthphysicians-ensure-ethical-and-fair-fda-mesh-research> / Accessed: 01.08.2021
13. Mesh, graft, or standard repair for women having primary transvaginal anterior or posterior compartment prolapse surgery: two parallel-group, multicentre, randomised, controlled trials (PROSPECT) / C.M. Glazener [et al.] // Lancet. – 2017. – Vol. 389(10067). – P. 381–392.
14. Opinion on the safety of surgical meshes used in urogynecological surgery. European Commission, Directorate General for Health & Consumers (2015) SCENIHR-Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific\\_committees/emerging/docs/scenih\\_r\\_o\\_049.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_049.pdf) / Accessed: 01.08.2021.
15. AWMF: Leitlinien. Leitlinien-Detailansicht. Weiblicher Descensus genitalis Diagnostik und Therapie. Available at: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0061\\_S2e\\_Descensus\\_genitalis-DiagnostikTherapie\\_2016-11-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0061_S2e_Descensus_genitalis-DiagnostikTherapie_2016-11-abgelaufen.pdf) / Accessed: 01.08.2021.
16. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence / C.R. Chapple [et al.] // Eur Urol. – 2017. – Vol. 72(3). – P. 424–431.
17. Seventeen years' follow-up of the tension-free vaginal tape procedure for female stress urinary incontinence / C.G. Nilsson [et al.] // Int Urogynecol J. – 2013. – Vol. 24(8). – P. 1265–1269.
18. Liapis, A Long-term efficacy of tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women: Efficacy at 5- and 7-year follow-up / A. Liapis, P. Bakas, G. Creatsas // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2008 – Vol. 19(11). – P.1509-1512.
19. Пушкар, Д.Ю. Отдаленные результаты использования свободной синтетической петли в лечении недержания мочи у женщин (восьмилетние результаты) / Д.Ю. Пушкар, Г.Р. Касян // Урология. – 2010. – Т. 2. – С. 32.
20. A long-term comparative study of Uphold™ transvaginal mesh kit against anterior colporrhaphy / M. Gillor [et al.] // Int Urogynecol J. – 2020. – Vol. 31(4). – P. 793–797.
21. The resurrection of sacrospinous fixation: unilateral apical sling hysteropexy / D. Shkarupa, N. Kubin, E. Shapovalova, A. Zaytseva // Int Urogynecol J. – 2020. – Vol. 31(2). – P. 351–357.
22. Опыт лечения апикального пролапса тазовых органов у женщин с использованием сетчатых имплантов / Ю.А. Болдырева, В.Б. Цхай, А.М. Полстяной [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15(3). – С. 7-11.
23. Суханов, А.А. Сила мышц тазового дна у женщин после родов и влияние на неё консервативных методов лечения / А.А. Суханов, Г.Б. Дикке, И.И. Кукарская // Медицинский совет. – 2019. – Т. 6. – С. 142–147. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-6-142-147>.
24. Пролапс тазовых органов у женщин. Современные методы коррекции / В.А. Сейкина, Н.А. Жаркин, Н.А. Бурова, С.А. Прохвятилов // Вестник ВолГМУ. – 2017. – Т. 4(64). – С. 8-12. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-4\(64\)-8-12](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-4(64)-8-12).
25. Результаты исследования метода биологической обратной связи с тестовой электростимуляцией мышц тазового дна в качестве монотерапии и в сочетании с экстракорпоральной магнитной стимуляцией мышц тазового дна при функциональной инфравезикальной обструкции / Л.Ю. Борисенко, А.В. Сивков, В.В. Ромих, А.В. Захарченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – Т. 2. – С. 146-151. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-2-146-150>
26. Therapeutic exercise to improve pelvic floor muscle function in a female sporting population: a systematic review and meta-analysis / N. Romero-Franco [et al.] // Physiotherapy. – 2021. – Vol. 113. – P. 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2021.04.006>

27. Effectiveness of physiotherapy for lower urinary tract symptoms in postpartum women: systematic review and meta-analysis / D. Zhu [et al.] // *International Urogynecology Journal*. – 2022. – Vol. 33(3). – P. 507-521. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04939-z>
28. Electrical stimulation with non-implanted devices for stress urinary incontinence in women. / F. Stewart, B. Berghmans [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 12(12). – CD012390 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012390.pub2>
29. Navarro-Brazález B. What Influences women to Adhere to Pelvic Floor Exercises after Physiotherapy Treatment? A Qualitative Study for Individualized Pelvic Health Care / Navarro- B. Brazález [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11(12). – P. 1368. <https://doi.org/10.3390/jpm11121368>
30. Treating Vaginal Laxity Using Nonablative Er:YAG Laser: A Retrospective Case Series of Patients From 2.5 Years of Clinical Practice / M. Mitsuyuki [et al.] // *Sexual Medicine*. – 2020. – Vol. 8(2). – P. 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2020.01.001>
31. The efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser in the treatment of decreased sexual sensation: a randomized, placebocontrolled trial / A. Sathaworawong [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 2022. – Vol. 37(1). – P. 581–588. <https://doi.org/10.1007/s10103-021-03305-1>
32. Saunders, K. Recent Advances in Understanding Pelvic-Floor Tissue of women with and without Pelvic Organ Prolapse: Considerations for Physical Therapists / K. Saunders // *Physical Therapy*. – 2017. – Vol. 97(4). – P. 455–463. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzx019>

**O.V. Murashko, A.S. Podgornaya, A.Yu. Zakharko**

## **PREVENTION AND TREATMENT OF PELVIC FLOOR DYSFUNCTION (LITERATURE REVIEW)**

Treatment and prevention of pelvic floor dysfunction (PFD) depends on the degree of genital prolapse, possible conditions associated with it, the patient's age, her complaints and medical history. Symptomatic and complicated genital prolapse should be treated. Patients with PFD can be managed both conservatively and surgically. When selected correctly, the effectiveness of a pessary is 60-80%. Surgical interventions with or without mesh implants are strictly individual. The use of a mesh prosthesis has proven to be a more reliable method in relation to relapse of the disease. Preventive measures for PFD should be carried out at the initial stages of the disease, while the patient's motivation and lifestyle modifications are important.

**Key words:** *pelvic floor dysfunction, urinary incontinence, sexual dysfunction, mesh implant*

*Поступила 03.02.25*

## ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

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

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

К основным плазмоклеточным новообразованиям, которые характеризуются пролиферацией клональных плазматических клеток, продуцирующих моноклональный иммуноглобулин, относятся моноклональная гаммапатия неопределённого значения, множественная миелома, AL-амилоидоз, солитарная плазмоцитома, лимфоплазмочитарная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, первичная болезнь холодовых агглютининов, болезни тяжёлых цепей, плазмоклеточный лейкоз, а также некоторые паранеопластические синдромы. Под воздействием моноклонального иммуноглобулина на аксоны или миелиновую оболочку нейронов у ряда пациентов с плазмоклеточными новообразованиями формируются парапротеинемические полиневропатии, которые характеризуются медленным течением и схожими клиническими и инструментальными проявлениями, что затрудняет их диагностику и дифференциальную диагностику. В данной статье систематизированы результаты актуальных исследований, посвящённых патогенезу и клиническим особенностям парапротеинемических полиневропатий при различных плазматических новообразованиях.

**Ключевые слова:** плазмоклеточные новообразования, множественная миелома, парапротеинемические полиневропатии, классификация, патогенез

### Введение

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, которые характеризуются накоплением клональных плазматических клеток (ПК) в костном мозге (КМ), продуцирующих моноклональный иммуноглобулин (Ig) [1]. ПН возникают из В-клеток поздних стадий дифференцировки и проходят несколько ступеней клональной прогрессии. Одним из наиболее распространённых ПН является множественная миелома (ММ), на долю которой приходится около 10% от всех злокачественных гематологических новообразований [6]. Доклинической стадией, в 90% случаев предшествующей ММ, является моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ), встречающаяся у 3–4% пациентов в возрасте старше 50 лет. Однако

моноклональный белок может определяться при различной соматической патологии, инфекционных состояниях, аутоиммунных заболеваниях [8, 9]. Промежуточной бессимптомной стадией между МГНЗ и ММ является тлеющая миелома (ТМ) [6]. Формирование полиневропатии (ПНП) на фоне ПН обусловлено взаимодействием моноклональных иммуноглобулинов с антигенами аксонов или миелиновой оболочки нейронов. Так как клиническая картина парапротеинемической ПНП неспецифична и требует дифференциальной диагностики с хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, то необходимо включать в обследование дополнительные методы диагностики.

**Целью** данного обзора явилось обобщение и систематизация существующих исследований, посвящённых ПН и парапротеинемическим ПНП.

### **Распространённость и диагностические критерии плазмоклеточных новообразований**

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) классификация ПН, основанная на типе моноклонального белка и наличии симптомов поражения органов, в последние годы осуществлялась согласно пересмотренной в 2016 году классификации гематологических новообразований [2]. В 2022 году были опубликованы две пересмотренные классификации ПН: классификация ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей 5-го пересмотра (WHO-NAEM5) и Международная консенсусная классификация зрелых лимфоидных опухолей (ICC-2022) [3, 4]. При детальном сравнении этих двух классификаций в части описания плазмоклеточных опухолей и родственных им В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с секрецией моноклонального Ig, отмечены некоторые новые категории и варианты заболеваний, выделение которых в самостоятельные категории стало возможным благодаря интеграции клинических, лабораторных и морфологических знаний [5]. Так, в классификацию WHO-NAEM5 введены 3 новые нозологические формы: болезнь холодовых агглютининов, моноклональная гаммапатия почечного значения и паранеопластический синдром AESOP (Adenopathy and an Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma), а термин «первичный амилоидоз» заменён на «амилоидоз, связанный с иммуноглобулином» (AL-амилоидоз). В классификации ICC-2022 введены такие нозологические формы, как моноклональная гаммапатия неопределённого значения с секрецией IgM плазмоклеточного типа, первичная болезнь холодовых агглютининов и категория ограниченного AL-амилоидоза.

К основным ПН сегодня, согласно классификациям WHO-NAEM5 и ICC-2022, относят лимфоплазмочитарную лимфому (ЛПЛ), в том числе макроглобулинемию Вальденстрема (МВ); МГНЗ, протекаю-

щую с секрецией IgM и не-IgM МГНЗ; первичную болезнь холодовых агглютининов (пБХА); болезни тяжёлых цепей; плазмоклеточные опухоли, в том числе ММ, костную и внекостную солитарную плазмоцитому (СП); болезни депозитов моноклонального Ig (AL-амилоидоз) и паранеопластические синдромы, связанные с плазмоклеточной пролиферацией, такие как POEMS-синдром (полиневропатия, органомегалия, эндокринопатия, М-протеин, кожные изменения), TEMPI-синдром (телеангиэктазия, повышенный уровень эндогенного эритропоэтина и вторичный эритроцитоз, МГНЗ, накопление жидкости в паранефральном пространстве, внутрилегочное шунтирование), AESOP-синдром (регионарная лимфаденопатия, СП и кожные проявления) [5].

ММ — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются ПК, продуцирующие моноклональный Ig [7]. Диагноз симптоматической ММ основан на выявлении 10% и более клональных ПК в КМ и/или биопсийном материале в сочетании с одним или более CRAB-критериев (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, наличие остеодеструктивных поражений) [6].

Диагноз МГНЗ подтверждается при выявлении менее 10% ПК в КМ и концентрацией М-протеина в сыворотке крови менее 30 г/л и/или белка Бенс-Джонса в моче менее 50 мг/сут [6]. Риск прогрессирования МГНЗ во ММ составляет около 1% в год [10]. ТМ в отличие от МГНЗ прогрессирует чаще — до 10% в год в течение первых 5 лет после постановки диагноза, в течение следующих 5 лет — 3% в год, а затем — 1,5% в год [11]. В отличие от ММ, ТМ не требует проведения специфической терапии ввиду отсутствия CRAB-критериев [6].

СП — локализованная плазмоклеточная опухоль, поражающая кости, мягкие ткани или отдельные органы в виде одиночного образования без проявления системного неопластического процесса [12, 13]. Выделяют экстрамедуллярную плазмоцитому (ЭМП), не связанную с костной тканью; СП, связанную с костной тканью (СКП) и

СП с минимальным поражением КМ. Диагноз СП основывается на результатах биопсии ткани и гистологическом и иммуногистохимическом подтверждении наличия клональных ПК, которые обычно экспрессируют CD138 и/или CD38 [14]. Риск прогрессирования во ММ за 3 года при СП без поражения КМ составляет 10%, а с минимальным его поражением КМ (менее 10% плазматических клеток) — 60% для СКП и 20% — для ЭМП соответственно [14].

ЛПЛ — опухоль, которая состоит из плазмочитарных лимфоцитов, малых В-лимфоцитов и плазматических клеток [3]. Чаще ЛПЛ поражает КМ, реже — лимфатические узлы и селезёнку.

Диагноз МВ правомочен при сочетании признаков поражения ЛПЛ КМ и секреции моноклонального IgM [15]. Для МВ прогрессирование во ММ не характерно [16].

К пБХА относят аутоиммунные гемолитические анемии без явного клинического онкологического процесса, обусловленные антиэритроцитарными антителами к C3d-компоненту комплемента (холодовыми агглютинидами) [17]. Заболеваемость пБХА составляет от 0,5 до 1,9 случая на 1 млн населения в год и чаще встречается в странах с холодным климатом [18]. В большинстве случаев субстратом пБХА является лимфопролиферативное заболевание КМ, ассоциированное с БХА [19]. Диагноз подтверждается прямой моноспецифической реакцией Кумбса с титром холодовых антител 1:64 и более, при этом в 90% случаев холодовые агглютинины представляют собой антитела изотипа IgMk со специфичностью к антигену I, который присутствует на эритроцитах всех групп крови [20].

Термин «AL-амилоидоз» (ранее — «первичный амилоидоз») предполагает чёткое разделение амилоидоза, связанного с Ig от других форм амилоидоза, не связанных с В-клеточным клональным процессом и болезней депозитов лёгких и тяжёлых цепей неамилоидной природы [3]. Согласно классификации ICC-2022 отдельно выделяют системный и локализованный AL-амилоидоз [4]. Частота трансформации локального AL-

амилоидоза в системный не превышает 2 процентов. Для него характерно поражение органов мочевыводящей системы, лёгких и верхних дыхательных путей, кожи, желудочно-кишечного тракта [21].

К плазмоклеточным опухолям с крайне агрессивным течением относят плазмоклеточный лейкоз (ПКЛ), который проявляется выходом в периферическую кровь циркулирующих ПК, массивной парапротеинемией, гиперкальциемией и экстрамедуллярными поражениями, быстро приводит к цитопении и острому повреждению почек [22]. Выделяют первичный и вторичный ПКЛ, развившийся в результате прогрессии ММ. Для постановки диагноза ПКЛ помимо критериев ММ необходимо наличие >5% ПК в периферической крови [6].

Среди всех паранеопластических синдромов, связанных с плазмоклеточной пролиферацией, особое место занимает ROEMS-синдром, проявляющийся неврологической симптоматикой, связанной с повреждением периферических нервов [23]. В основе патогенеза ROEMS-синдрома лежит пролиферация клональных ПК в КМ с обязательным наличием ПНП [24].

### ***Патогенез, клинические проявления и диагностика парапротеинемической полиневропатии у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями***

Демиелинизирующая ПНП формируется при взаимодействии иммуноглобулинов с миелинассоциированным гликопротеином (МАГ) в мембране шванновских клеток, который является адгезивной молекулой, скрепляя слои миелина между собой, а также участвует во взаимодействии аксона со шванновской клеткой. При микроскопии биоптата икроножного нерва увеличивается расстояние между слоями миелина в результате накопления между ними анти-МАГ-антител [25].

Кроме повреждения МАГ, ПНП формируются также при воздействии антител против гликофинголипидов — ганглиозидов GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1b и LM1, выполняющих регуляторные функции и являю-

щимися важными структурными компонентами мембраны нейронов [25]. Отмечено, что повреждение антителами ганглиозидов GM1 или GD1a приводит к изолированным моторным формам ПНП, а формирование ПНП с преимущественным поражением сенсорных волокон крупного калибра или тонких волокон связано с формированием антител к ганглиозидам GD1b или антисульфатидными антителами, соответственно.

При МГНЗ распространённость ПНП составляет 5%, при этом в её структуре соотношение случаев диагностируемой ПНП в зависимости от вида секретируемого иммуноглобулина составляет 6:3:1 при секреции IgM, IgG и IgA соответственно [26].

Для ПНП при МГНЗ, связанной с секретами моноклонального IgM с анти-МАГ-антителами, характерно медленное начало с постепенным прогрессированием в течение нескольких лет и возможным последующим периодом стабилизации [25]. Клинические проявления обусловлены демиелинизацией с преимущественным поражением толстых волокон: сенсорные нарушения в виде онемения и парестезии на начальных стадиях в дистальных отделах конечностей, с течением времени распространяющиеся на проксимальные отделы. При этом болевой синдром и вегетативные нарушения чаще всего отсутствуют, а двигательные нарушения в виде амиотрофии и мышечной слабости возникают на поздних стадиях и, в отличие от хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП, минимально или умеренно выражены [25]. У 40–90% пациентов на ранних стадиях диагностируется постуральный тремор и чувствительная атаксия, черепные нервы, как правило, не вовлекаются.

При ПНП с отсутствием анти-МАГ-антител повреждение нейронов может носить аксональный или демиелинизирующий характер. Клинические проявления при формировании антител к ганглиозидам GM1 или GD1b могут напоминать мультифокальную моторную невропатию с блоками проведения; при наличии парепроотеина с антисульфатидной актив-

ностью формируется преимущественно сенсорная аксональная, демиелинизирующая или смешанная ПНП; чувствительная атаксия возможна в результате повреждения сенсорных волокон крупного калибра, обусловленного формированием антител против ганглиозида GQ1b; в редких случаях возможно снижение всех видов чувствительности и формирование болевого синдрома в результате преимущественного повреждения тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон [25]. При формировании антител к хондроитин-сульфату С развивается преимущественно сенсорная аксональная ПНП. В этом случае возникают сенсорные нарушения в виде онемения, парестезии и болевых ощущений в дистальных отделах нижних конечностей, которые по мере прогрессирования ПНП распространяются на проксимальные. При этом сухожильные рефлексы на ранних стадиях остаются без изменений, а степень проявления сенсорных симптомов по сравнению с таковыми при ПНП, связанной с анти-МАГ-антителами, менее выражена [25]. Демиелинизирующий вариант ПНП встречается реже и клинически напоминает хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП.

ПНП при МГНЗ, связанной с продукцией моноклональных IgG или IgA, чаще протекает с вовлечением сенсорных и моторных волокон и носит преимущественно аксональный характер. В случае демиелинизирующего характера в отличие от хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП для данных форм ПНП характерно более длительное течение с большей вовлечённостью в патологический процесс сенсорных волокон [25].

Формирование ПНП при ММ обусловлено структурным повреждением нейронов за счёт отложения амилоида в сосудах нервов, инфильтрацией нервных волокон опухолевыми ПК или амилоидом, а также отложением фрагментов IgG и IgA в тканях [25]. Частота ПНП при ММ составляет 4–14% [27]. Клинически ПНП при ММ могут проявляться медленно прогресси-

рующей дистальной аксональной ПНП с симметричными сенсорными или сенсорно-моторными нарушениями, более выраженными в нижних конечностях, а также демиелинизирующей ПНП, подобной по своей симптоматике хронической воспалительной демиелинизирующей ПНП [25].

У 20% пациентов на момент постановки диагноза МВ имеются признаки ПНП, при этом патогенез и клинические проявления ПНП напоминают таковые при МГНЗ, связанной с образованием анти-МАГ-антител [28]. Кроме того, формирование ПНП при МВ может быть обусловлено нейролимфоматозом — инфильтрацией нервных стволов опухолевыми ПК. При этом формируется смешанная сенсорно-моторная ПНП, а признаки нейролимфоматоза подтверждаются данными биопсии нерва [27]. Описаны случаи формирования хронической демиелинизирующей сенсорно-моторной ПНП, а также ПНП с преимущественным поражением тонких волокон с развитием сенсорных и вегетативных нарушений [25].

При пБХА ПНП проявляется в 7–90% случаев и за счёт большей восприимчивости к ишемическому фактору толстых чувствительных и двигательных волокон в основном имеет аксональный сенсомоторный или сенсорный характер [25, 29]. Прогрессирующие менее чем за 6 месяцев сенсорные симптомы в виде парестезии и онемения в нижних конечностях провоцируются холодом, чаще носят симметричный характер и сопровождаются болевым синдромом невропатического характера, тогда как изолированная моторная ПНП встречается только в 5% случаев [25, 29]. Для пБХА также характерен CANOMAD-синдром (англ. Chronic Ataxic Neuropathy, Ophthalmoplegia, IgM M-protein, Cold Agglutinins and Disialosyl Ganglioside Antibodies) — редкая смешанная сенсорно-моторная ПНП, связанная с секрецией моноклонального IgM к ганглиозидам CD1b, GD3, GT1b и GQ1b, которая проявляется сенситивной атаксией, офтальмоплегией и наличием холодových агглютининов [30].

По данным электронейромиографического (ЭНМГ) исследования у пациентов с этой формой ПНП выявляют как демиелинизирующий (60%), так и аксональный (27%) характер поражения нервных волокон [31].

AL-амилоидоз за счёт отложения белков во внеклеточном веществе и повреждении аксонов тонких немиелинизированных и миелинизированных волокон в 40% случаев также сопровождается формированием в течение 6 месяцев первично аксональной сенсорно-моторной ПНП, при этом в 15% случаев симптомы ПНП могут быть единственным проявлением заболевания [25, 32].

Начальными симптомами ПНП при AL-амилоидозе являются сенсорные нарушения в виде парестезии, онемения и болевого синдрома невропатического характера, при этом чаще поверхностная чувствительность страдает в большей степени, чем глубокая. Со временем прогрессируя, симптомы ПНП наблюдаются в более проксимальных отделах нижних конечностей, а также в дистальных отделах верхних конечностей [25]. Кроме того, для ПНП, ассоциированной с AL-амилоидозом, характерны симптомы автономной ПНП, включающие в себя гипогидроз, ортостатическую гипотензию, расстройства желудочно-кишечного тракта, недержание мочи и эректильную дисфункцию, которые могут проявляться на начальных стадиях заболевания [32]. Развитие двигательных нарушений и амиотрофии в дистальных отделах конечностей характерно для поздних стадий заболевания, при этом сенсорные и моторные нарушения могут носить асимметричный характер за счёт вовлечения спинномозговых корешков и поясничного сплетения [25]. Кроме того, начальными проявлениями AL-амилоидоза у некоторых пациентов является множественная крапивчатая невропатия, у 20–25% пациентов с AL-амилоидозом диагностируются туннельные невропатии [25].

POEMS-синдром в 60% случаев дебютирует с ПНП, а её формирование обусловлено аутоиммунным процессом, секрецией

цитокинов, фактором роста сосудистого эндотелия и секрецией лёгких цепей иммуноглобулинов [25]. Такая ПНП носит симметричный, преимущественно демиелинизирующий характер; для неё характерно вовлечение как моторных, так и сенсорных волокон, при этом симптомы (онемение, парестезии, мышечная слабость и невропатический болевой синдром) носят восходящий характер и по клинической картине напоминают хроническую воспалительную демиелинизирующую ПНП [25].

Систематизируя вышеизложенную информацию, особенности патогенеза, клинические проявления и характер поражения периферических нервов по данным электронейромиографического (ЭНМГ) исследования для ПНП при ПН представлены в таблице 1 [25–32].

Лабораторная диагностика, подтверждающая ПН, а также данные ЭНМГ исследования при ПНП позволяют уточнить диагноз [27]. При наличии IgM МГНЗ и признаков ПНП по данным ЭНМГ, в зависимости от характера поражения исследуемых нервов, выполняют дополнительные лабораторные исследования: при демиелинизирующем поражении исключают анти-МАГ ПНП (анализ на анти-МАГ-антитела), при отрицательном результате — анализ на антитела к ганглиозидам (исключают CANOMAD-синдром). При аксональном или смешанном поражении необходимо исключить пБХА, AL-амилоидоз, а в случаях с быстрым прогрессированием клиники ПНП — выполнить биопсию нерва для исключения нейролимфоматоза. В случае не IgM МГНЗ (с секрецией IgA или IgG) необходимо исключить РОEMS-синдром (определение содержания фактора роста эндотелия сосудов) [27].

### Заключение

Таким образом, плазмоклеточные новообразования, к которым относится множественная миелома, остаются актуальными для изучения в настоящее время. Парапротеинемическая полиневропатия является частым симптомом разных плаз-

моклеточных новообразований и проявляется сенсорными и/или сенсорно-моторными нарушениями с наиболее частой локализацией в нижних конечностях. Полиневропатии при различных плазмоклеточных новообразованиях имеют сложные механизмы патогенеза и схожие симптомы. Представленный обзор систематизирует основные клинические, инструментальные и лабораторные проявления полиневропатии при различных плазмоклеточных новообразованиях, что можно использовать в клинической практике для их дифференциальной диагностики.

### Библиографический список

1. Boccadoro, M. Plasma cell dyscrasias: classification, clinical and laboratory characteristics, and differential diagnosis / M. Boccadoro, A. Pileri // *Bailliere's Clinical Haematology*. – 1995. – Vol. 8, №4. – P. 705–719.
2. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms / S.H. Swerdlow, E. Campo, S.A. Pileri [et al.] // *Blood*. – 2016. – Vol. 127, №20. – P. 2375–2390.
3. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms / R. Alaggio, C. Amador, I. Anagnostopoulos [et al.] // *Leukemia*. – 2022. – Vol. 36, №7. – P. 1720–1748.
4. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee / E. Campo, E.S. Jaffe, J.R. Cook [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, №11. – P. 1229–1253.
5. Семочкин, С.В. Плазмоклеточные опухоли в гематологических классификациях 2022 г.: WHO-NAEM5 (ВОЗ, 5-й пересмотр) и ICC (Международная консенсусная классификация). Взгляд клинициста / С.В. Семочкин // *Клиническая онкогематология*. – 2024. – Т. 17, №2. – С. 94–108.
6. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. 538–548.
7. Множественная миелома. Клинические рекомендации / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина [и др.] // *Современная Онкология*. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 6–28.
8. The prevalence and significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance in acute medical admissions / C. Atkin, V. Reddy-Kolanu, M.T. Drayson [et al.] // *Br. J. Haematol*. – 2020. – Vol. 189, №6. – P. 1127–1135.
9. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance / R.A. Kyle, D.R.

**Таблица 1** — Сравнительная характеристика ПНП при различных ПН

| Вид ПН        | ПНП         |                                                                                                         |                                                                                   |                                                                           |                                                                                                                                                  |
|---------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | Частота (%) | Патогенез                                                                                               |                                                                                   | Характер поражения                                                        | Клинические проявления                                                                                                                           |
| МГНЗ          | 5           | С секрецией IgM                                                                                         | Формирование анти-МАГ-антител                                                     | Демиелинизирующая, преимущественно сенсорная                              | Медленно прогрессирующие восходящие сенсорные нарушения могут сопровождаться сенситивной атаксией и интенционным тремором в кистях и пальцах рук |
|               |             |                                                                                                         | Формирование антител к ганглиозидам; формирование антител к хондроитин-сульфату С | Аксональная или аксонально-демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная | Медленно прогрессирующие восходящие сенсорные или моторные нарушения, иногда с невропатической болью; возможна сенситивная атаксия               |
|               |             | С секрецией IgG, IgA                                                                                    | Отложение фрагментов IgG, IgA в тканях                                            | Преимущественно аксональная, сенсорно-моторная                            | Медленно прогрессирующие восходящие, преимущественно сенсорные или сенсорно-моторные нарушения                                                   |
| ММ            | 4-14        | Отложение амилоида в сосудах нервов; отложение фрагментов IgG, IgA в тканях                             |                                                                                   | Аксональная или аксонально-демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная | Медленно прогрессирующие восходящие симметричные сенсорные или сенсорно-моторные нарушения, иногда с невропатической болью                       |
| МВ            | 20          | Формирование анти-МАГ-антител; Нейролимфоматоз                                                          |                                                                                   | Демиелинизирующая или аксонально-демиелинизирующая сенсорно-моторная      | Медленно прогрессирующие восходящие сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью                                                          |
| пБХА          | 7-90        | Ишемия нервных волокон                                                                                  |                                                                                   | Аксональная или демиелинизирующая сенсорная, сенсорно-моторная            | Быстро прогрессирующие сенсорные нарушения с невропатической болью; сенсорно-моторные нарушения, сенситивная атаксия, офтальмоплегия             |
| AL-амилоидоз  | 40          | Отложение амилоида во внеклеточном пространстве; повреждение аксонов                                    |                                                                                   | Аксональная сенсорно-моторная                                             | Быстро прогрессирующие, иногда асимметричные сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью и вегетативной недостаточностью                 |
| POEMS-синдром | 100         | Аутоиммунный процесс; секреция цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия; секреция лёгких цепей Ig |                                                                                   | Преимущественно демиелинизирующая сенсорно-моторная                       | Медленно прогрессирующие восходящие сенсорно-моторные нарушения с невропатической болью                                                          |

Larson, T.M. Therneau [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 378, №3. – P. 241–249.

10. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma / E. M. Boyle, S. Deshpande, R. Tytarenko [et al.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 293, №12. – P. 1–13.

11. Prevalence of smoldering multiple myeloma based on nationwide screening / S. Thorsteinsdottir, G.K. Gislason, T. Aspelund [et al.] // Nat Med. – 2023. – Vol. 29, №2. – P. 467–472.

12. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project / M. D'Agostino, D.A. Cairns, J.J. Lahuerta [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, №29. – P. 3406–3418.

13. Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмцитомы / В.В. Войцеховский, А.А. Григоренко, Т.В. Есенина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – № 88. – С. 105–119.

14. Diagnosis, treatment, and response assessment in solitary plasmacytoma: updated recommendations from a European Expert Panel / J. Caers, B. Paiva, E. Zamagni [et al.] // Journal of Gematology and Oncology. – 2018. – Vol. 11, №1. – P. 1–10.

15. Kyle, R.A. A tribute to Jan Gosta Waldenstrom / R.A. Kyle, K.C. Anderson // Blood. – 1997. – Vol. 89, №12. – P. 4245–4247.

16. Клинико-эпидемиологическая характеристика плазмклеточных новообразований / Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, И.В. Веялкин [и др.] // Здравоохранение. – 2023. – № 7. – С. 33–42.

17. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting / U. Jager, W. Barcellini, C.M. Broome [et al.] // Blood Reviews. – 2020. – Vol. 41, № 29. – P. 1–22.

18. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia / Q.A. Hill, R. Stamps, E. Massey [et al.] // British Journal of Haematology. – 2017. – Vol. 177, №22. – P. 208–220.

19. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity / A. Malecka, G. Troen, A. Tierens [et al.] // Haematologica. – 2016. – Vol. 101, №9. – P. 361–364.

20. Roelcke, D. Cold agglutination. Antibodies and antigens / D. Roelcke // Clinical Immunology and Immunopathology. – 1974. – Vol. 2, №2. – P. 266–280.

21. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression / M. Basset, K. Hummedah, C. Kimmich [et al.] // Am J Hematol. – 2020. – Vol. 95, №10. – P. 1158–1169.

22. Plasma cell leukemia: A review of the molecular classification, diagnosis, and evidenced-based treatment / K. Gowin, S. Skerget, J.J. Keats [et al.] // Leukemia Research. – 2021. – № 111. – P. 1–8.

23. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature / P.A. Bardwick, N.J. Zvaifler, G.N. Gill [et al.] // Medicine. – 1980. – Vol. 59, №4. – P. 311–322.

24. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2021 Update on diagnosis, risk-stratification, and management / A. Dispenzieri // Am J Hematol. – 2021. – Vol. 96, №7. – P. 872–888.

25. Левин, О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство / О.С. Левин. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 480 с.

26. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) – Not So Asymptomatic after All / O.C. Lomas, T.H. Mouhieddine, S. Tahri [et al.] // Cancers. – 2020. – Vol. 12, №6. – P. 1–16.

27. From Biology to Treatment of Monoclonal Gammopathies of Neurological Significance / A. Visentin, S. Pravato, F. Castellani [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, №6. – P. 1–17.

28. Hobbs, M. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management / M. Hobbs, A. Fonder, Y. L. HWA // J Adv Pract Oncol. – 2020. – Vol. 11, №4. – P. 381–389.

29. Efficacy and Safety of Rituximab in Vasculitic Neuropathy: A Systematic Review of the Literature / N. Mena-Vázquez, P. Cabezudo-García, C.F. Varela [et al.] // Reumatol Clin. – 2019. – Vol. 15, №3. – P. 173–178.

30. Dispenzieri, A. Monoclonal gammopathies of clinical significance / A. Dispenzieri // Hematology. – 2020. – № 1. – P. 380–388.

31. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies / M.L. Cann, F. Bouhour, K. Viala [et al.] // Blood. – 2020. – Vol. 136, №21. – P. 2428–2436.

32. Paraneoplastic Neuropathies: What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria / M. Zoccarato, W. Grisold, A. Grisold [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12, №1. – P. 1–14.

M.V. Linkou, Zh.M. Kozich, N.N. Usova

**PARAPROTEINEMIC POLYNEUROPATHIES IN  
PATIENTS WITH PLASMA CELL NEOPLASMS**

The main plasma cell neoplasms characterized by the proliferation of clonal plasma cells producing monoclonal immunoglobulin include monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, AL amyloidosis, solitary plasmacytoma, lymphoplasmacytic lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, primary cold agglutinin disease, heavy chain diseases, plasma cell leukemia, and some paraneoplastic syndromes. Under the influence of monoclonal immunoglobulin on axons or myelin sheath of neurons, a number of patients with plasma cell neoplasms develop paraproteinemic polyneuropathies. They are characterized by a slow course and similar clinical and instrumental manifestations, which complicates their diagnosis and differential diagnosis. This article systematizes the results of current studies devoted to the pathogenesis and clinical features of paraproteinemic polyneuropathies associated with various plasma cell neoplasms.

**Key words:** *plasma cell neoplasms, multiple myeloma, paraproteinemic polyneuropathies, classification, pathogenesis*

*Поступила 20.12.24*

УДК 618.146-006.6-036.22:578.827.1  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-1(33)-38-46

О.П. Логинова<sup>1</sup>, Н.И. Шевченко<sup>1</sup>,  
Е.Л. Гасич<sup>2</sup>

## ФАКТОРЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

<sup>2</sup>ГУ «РЦ гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Беларусь

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее распространённых опухолей женской репродуктивной системы. В статье рассмотрены факторы возникновения рака шейки матки. Безусловно, основная этиологическая роль в развитии РШМ принадлежит вирусу папилломы человека высокого канцерогенного риска. Однако есть данные авторов, что 5–7% рака шейки матки являются ВПЧ-отрицательными. В связи с этим в обзоре представлены невирусные ко-факторы возникновения РШМ. К таковым относятся: состояние микробиоты влагалищного биотопа, функции резидентной микрофлоры влагалища и состояние локального иммунитета влагалища. Показано, что при РШМ происходят изменения количественного состава микробиоты влагалища, диспластическим процессам предшествует хроническое воспаление и дисрегуляция иммунного ответа.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, этиология, вирус папилломы человека, невирусные ко-факторы, микробиота влагалища

### *Распространённость РШМ в мире*

Рак шейки матки является одной из наиболее распространённых опухолей женской репродуктивной системы. В настоящее время РШМ остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире и в Республике Беларусь и имеет серьёзные экономические и демографические последствия. По общемировым данным, РШМ находится на 4 месте по значимости среди причин смерти от злокачественных новообразований у женщин. В 2020 году в базе данных GLOBOCAN сообщалось о 604 000 новых случаев РШМ и о 342 000 смертей от данного заболевания по всему миру [1].

Большинство случаев РШМ (78%) встречается в развивающихся странах, где он составляет 15% от всех форм злокачественных новообразований у женщин, тогда как в экономически развитых странах составляет только 4,4% от всех вновь диагностированных случаев рака. Наиболее высокая распространённость РШМ наблюдается в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, Восточной и Южной Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. Очень низ-

кая распространённость РШМ отмечается в Китае и странах Западной Азии. Это может быть связано со многими факторами, такими как социально-экономические условия, национальные традиции, образовательный уровень населения, степень развития системы здравоохранения, проведение программ скрининга и др. [2].

Ежегодно в США около 100 000 человек проходят лечение от предраковых заболеваний шейки матки, у 14 000 жителей страны диагностируется РШМ, а 4 000 умирают от этого заболевания [3]. По результатам, представленным Barchuk A. и соавторами (2018 г.), в России за последние десятилетия смертность от РШМ стала основной причиной ухода из жизни молодых женщин и главной среди всех онкологических заболеваний: в 2000 году было выявлено 12 342 случая, в 2010-м — 14 719, в 2021-м — 15 364. В группе женщин до 40 лет рост составил более 64%, а в группе моложе 29 лет — 150 процентов. Почти каждый второй случай привёл к смерти [4].

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная тенденция роста заболева-

емости РШМ у женщин репродуктивного возраста, а также среди женщин, проживающих в сельской местности, при снижении заболеваемости и смертности в среднем и пожилом возрасте, сокращение периодов канцерогенеза РШМ [5, 6]. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в 2022 г. в Республике Беларусь составил 10,8 (10–11,7) ‰, а в Гомельской области — 11,1 (9,1–13,9) ‰ и по-прежнему находится на высоком уровне [6].

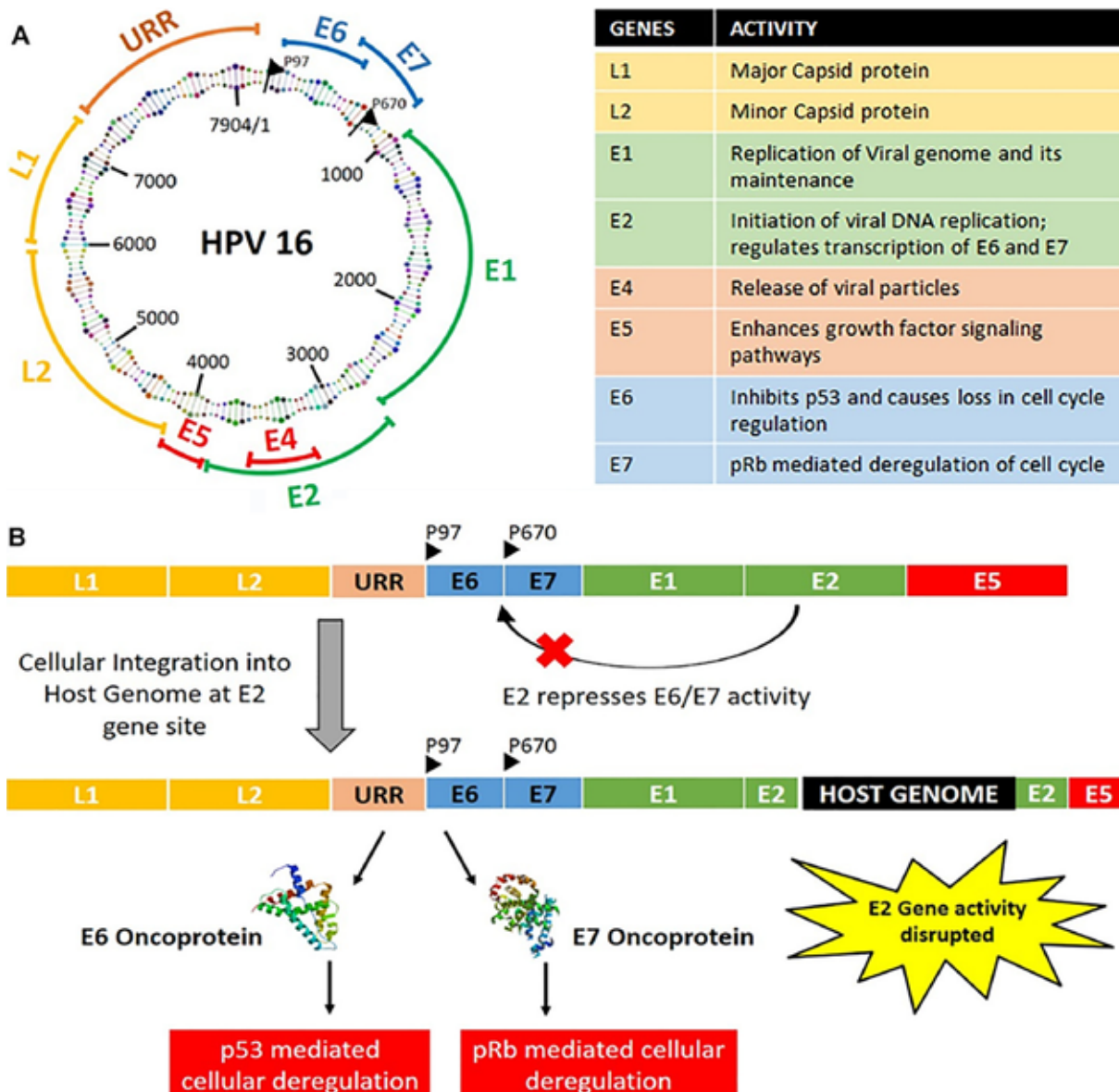
### **Вирус папилломы человека — основной инфекционный фактор РШМ**

В настоящее время хорошо известно, что вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) является основным этиологическим фактором развития РШМ [7]. ВПЧ может оказывать про-дуктивное и трансформирующее воздействие на слизистую оболочку шейки матки. Важным моментом в патогенезе неопластических изменений эпителия шейки матки является проникновение вируса в клетки через микроповреждения в эпителиальной базальной мембране. Благоприятным фоном для формирования дисплазии шейки матки являются длительная персистенция ВПЧ, изменения в составе резидентной микрофлоры влагалища, состоянии местного иммунитета влагалища. Мишенью для воздействия онкогенных типов ВПЧ является переходная цервикальная зона, где и развиваются предраковые изменения. К предраку шейки матки относятся интраэпителиальные дисплазии различных степеней выраженности.

ВПЧ-инфекция считается основным фактором онкогенеза в шейке матки. ВПЧ — это безоболочечный ДНК-содержащий вирус с двухцепочечным геномом, содержащим около 8000 пар оснований. На сегодня идентифицировано более 400 генотипов ВПЧ в семействе *Papillomaviridae*, которые разделены на пять родов: *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Mu* и *Nu*. Особый интерес представляют ВПЧ *Alpha* из-за их значительного вклада в онкогенез, в котором онкогенность варьируется в зависимости от генотипа [8].

Геном ВПЧ кодирует три основные функциональные области — длинный контролирующий участок или восходящая регуляторная область (LCR) и гены, кодирующие ранние (E) и поздние (L) белки (рис. 1). Геном ВПЧ имеет восемь открывающихся рамок считывания и две поздние области — L1 и L2. Рамки считывания облегчают репликацию и транскрипцию, процессы, завершаемые белками хозяина. Гены E1 и E2 являются факторами репликации, в то время как гены E1, E4, E5, E6 и E7 — вспомогательные белки. Кроме того, L1 и L2 кодируют вирусные капсидные белки и принимают непосредственное участие в образовании икосаэдрического капсида вновь образующихся вирионов [9]. В настоящее время исследования в основном сосредоточены на рамках E6 и E7, которые играют ключевую роль в нарушении роста и дифференцировки клеток.

В большинстве случаев происходит спонтанная элиминация ВПЧ, особенно у молодых женщин [11]. Однако персистенция некоторых штаммов ВПЧ высокого риска способствует развитию предраковых поражений шейки матки, а их хроническое течение вызывает прогрессирование до стадии инвазивного РШМ [12]. Прогрессирование предраковых поражений, связанных с папилломавирусами, является результатом способности определённых ВПЧ интегрировать свой геном в клетку-хозяина и существовать в виде провируса [13]. Эти интеграционные события вызывают структурные изменения в геноме клетки-хозяина, которые впоследствии могут вызвать экспрессию вирусных онкопротеинов, таких как E6 и E7, влияя на функцию некоторых генов-супрессоров опухолей и протоонкогенов, которые напрямую коррелируют с прогрессированием поражений шейки матки [14]. Нарушение регуляции экспрессии E6 и E7 в клетках-хозяевах является критическим событием в злокачественной прогрессии, стимулируемой ВПЧ [15]. Интеграция онкогенного вируса оказывает прямое влияние на апоптоз, уклонение от иммунного ответа, метаболическую



**Рисунок 1** — А) Структура и организация генома вируса HPV16. В) Интеграция генома ВПЧ в геном хозяина путём нарушения работы гена E2, что приводит к экспрессии онкогенов E6 и E7 [10]

пластичность, клональную экспансию, пролиферацию клеток, инвазию и метастазирование — признаки рака, связанные с прогрессированием опухоли [16].

Генотипы ВПЧ разделены на группы высокого онкогенного риска (ВПЧ ВКР) и низкого онкогенного риска (ВПЧ НКР). Эта классификация основана на их онкогенном потенциале или ассоциации с заболеванием. ВПЧ ВКР связаны с раком, в то время как ВПЧ НКР вызывают доброкачественные поражения. Генотипы ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 опреде-

ны Всемирной организацией здравоохранения как типы, вызывающие рак [17].

ВПЧ 16 и 18 являются наиболее частыми генотипами при РШМ. Однако по результатам исследований, проведённых китайскими учёными, у женщин репродуктивного возраста отмечается увеличение заболеваемости РШМ, спровоцированной ВПЧ 33, 45, 58, 53 и 52 генотипов [18]. С этими же генотипами связывают и прогрессирование CIN I (дисплазия слабой степени). Множественное инфицирование несколькими генотипами ВПЧ ВКР повы-

шает уровень персистенции вирусной инфекции, тем самым влияя на онкогенный потенциал вируса, последующее развитие и прогрессирование предраковых поражений [19]. Длительная персистенция ВПЧ ВКР в эпителиальном слое генитального тракта в течение 6 месяцев — 3 лет может привести к развитию CIN средней (II) или тяжёлой (III) степени, а также к предраковому поражению железистых клеток шейки матки. При отсутствии лечения в течение 10–15 лет CIN II–III может с высокой долей вероятности развиваться в плоскоклеточный рак, а поражение железистых клеток может сформироваться в аденокарциному *in situ* (AIS), которая составляет до 20% всех инвазивных вариантов РШМ и имеет наиболее агрессивное течение в молодом возрасте [20].

#### **ВПЧ-негативный рак шейки матки**

Несмотря на то, что ВПЧ является основной причиной РШМ, в литературе имеются данные о ВПЧ-отрицательном РШМ. ВПЧ-отрицательный РШМ составляет примерно 3–8% всех случаев. Исследования по проблеме РШМ преимущественно сосредоточены на ВПЧ-положительном РШМ из-за его наиболее частой распространённости и наличия доказательной базы, а ВПЧ-негативному РШМ и причинам его возникновения уделяется значительно меньше внимания. ВПЧ-негативный РШМ плохо изучен, его этиология остаётся неясной [21]. В 2001–2008 гг. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки, по данным авторов (W.A. Tjalma, X.B. Trinh, M. Rosenlund, 2015), составил до 7,1% [22]. Исследование Cancer Genome Atlas показало, что около 5% первичных случаев рака шейки матки являются ВПЧ-отрицательными [23]. В последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей женских половых органов (2020 г., 5-е изд.) карциномы шейки матки подразделяются на основе их связи с инфекцией ВПЧ. Опухоли шейки матки классифицируются как ассоциированные с ВПЧ и независимые от ВПЧ [24].

Даже при использовании самых чувствительных методов обнаружения ВПЧ около 5–7% всех случаев цервикального рака являются ВПЧ-отрицательными, а клинические, макроскопические и микроскопические признаки неотличимы от признаков ВПЧ-ассоциированного РШМ [25]. Существуют случаи ВПЧ-отрицательного РШМ, прогноз которых хуже, чем у ВПЧ-положительного рака шейки матки [26]. Сообщается, что ВПЧ-отрицательный РШМ показал худшую выживаемость, чем ВПЧ-положительный РШМ. Поскольку вакцины против ВПЧ стали более доступными, количество смертей от ВПЧ-положительного РШМ неуклонно снижается [27]. Однако ожидается, что ВПЧ-отрицательный РШМ сохранится в эпоху после вакцинации, что требует интенсивных исследований о причинах развития, канцерогенеза и возможностях терапии ВПЧ-негативного РШМ [28].

#### **Факторы риска развития РШМ**

К основным доказанным факторам риска инфицирования ВПЧ и дальнейшего развития РШМ относятся: длительное применение оральных контрацептивов, большое число родов, курение, ко-инфекция другими возбудителями, передающимися половым путём, а также отдельные факторы образа жизни: наличие нескольких сексуальных партнёров, более молодой возраст при первом половом акте, иммуносупрессия и диета [29].

В последнее время всё чаще рассматривается роль невирусных ко-факторов в развитии РШМ. К ним относят состояние резидентной микробиоты влагалищного биотопа, выработку лактобактериями различных бактериоцинов, поддержание кислой среды влагалищного отделяемого, состояние локальной иммунной системы влагалища, наличие хронического воспаления. Научные результаты различных авторов (Klein C., 2020, Fong Amaris W.M., 2024, Wei L.Q., 2021) о роли невирусных факторов неоднозначны и порой противоречивы, что делает необходимым проводить дальнейшие исследования в этой об-

ласти. Изучение всех вышеперечисленных факторов, оценка их вклада в патологический процесс при ВПЧ-инфекции позволят своевременно проводить диагностику и персонализированную терапию, способную повлиять на благоприятный исход заболевания [30, 31, 32].

Слизистая влагалища и цервикального канала в норме создаёт защитный физиологический и иммунологический барьеры, которые способствуют предотвращению инфицирования верхних отделов генитальной области вирусами и бактериями. Важная роль в этом процессе принадлежит эндогенной микробиоте влагалища. Резидентная микробиота влагалища представлена на 95–98% лактобактериями. Одним из основных свойств, которым характеризуются лактобактерии, является продукция молочной кислоты, что способствует поддержанию кислой среды влагалищного отделяемого. Активное кислотообразование рассматривается как важный фактор антагонистической активности в отношении многих условно-патогенных микроорганизмов. Лактобактерии формируют колонизационную резистентность.

К факторам, влияющим на формирование колонизационной резистентности нормальной микрофлоры влагалища, относят:

- низкое значение pH влагалищной среды (pH в пределах 3,8–4,5);
- адгезивную конкурентность, обеспечивающую активное взаимодействие микроорганизмов с рецепторами вагинальных эпителиоцитов;
- выработку перекиси водорода, обеспечивающую механизмы бактериального антагонизма;
- антимикробные агенты, к которым относятся бактериоцины, являющиеся сильными ингибиторами белковой природы;
- неспецифические и специфические гуморальные и клеточные бактерицидные факторы защиты [33].

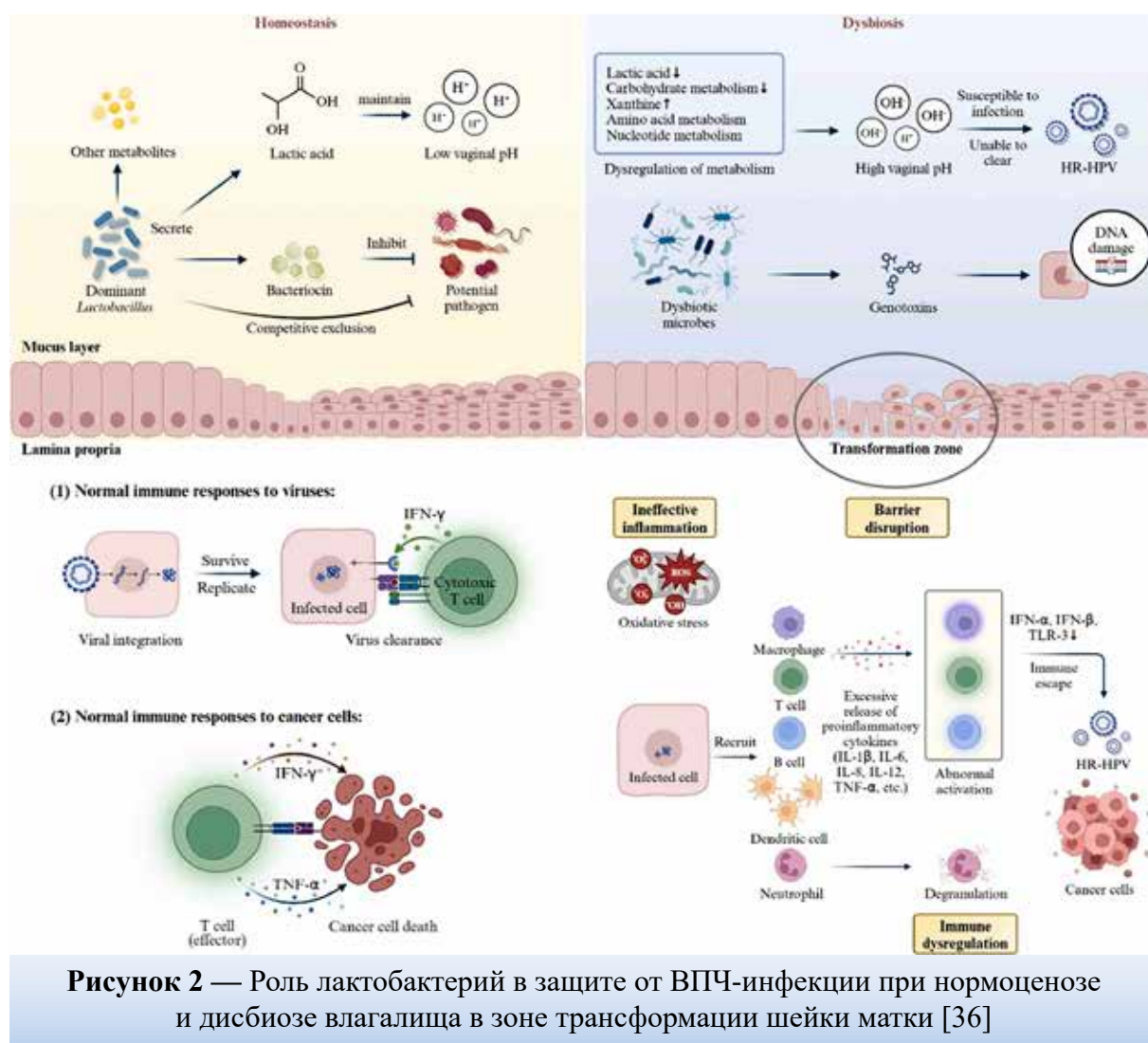
Лактобактерии, обладая преимущественной конкурентной адгезией, абсорбируются на эпителиальных клетках влагали-

ща, блокируют рецепторы, предотвращая возможность адгезии бактерий, способных инфицировать эпителиальные клетки. Дисбиоз влагалища — часто возникающее состояние, которое влияет на иммунный гомеостаз, вызывая нарушение целостности эпителиального барьера и способствуя проникновению патогенных микроорганизмов и вирусов [34]. Лактобациллы проявляют антагонистическую активность в отношении грамотрицательных, грамположительных, аэробных, анаэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. Наиболее выражена эта активность у представителей видов *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*.

Важную роль в механизмах антимикробной и противовирусной активности у лактобактерий играет способность продуцировать перекись водорода.

Имеются многочисленные сведения о способности лактобактерий влиять на иммунную систему, которая проявляется в стимуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, синтеза иммуноглобулинов, образования интерферонов, интерлейкинов и фактора некроза опухолей [35].

Как видно из рисунка 2, при нормоценозе влагалищного биотопа доминирующие виды *Lactobacillus* могут поддерживать здоровье репродуктивного тракта с помощью различных пробиотических механизмов. Эти механизмы включают поддержание локального низкого pH за счёт продукции молочной кислоты, секреции бактериоцинов и конкурентного исключения для сопротивления колонизации патогенными бактериями. Когда ВПЧ ВКР проникает в эпителиальные клетки слизистой оболочки и подвергается вирусной трансформации, цитотоксические Т-клетки распознают рецептор Т-клеток на поверхности инфицированных клеток, впоследствии активируются, секретируют и экспрессируют различные эффекторные молекулы, например, интерферон-гамма (IFN-γ), которые нацеливаются на инфицированные ВПЧ клетки и устраняют их, тем самым предотвращая выживание и репликацию ВПЧ ВКР. Ана-



**Рисунок 2** — Роль лактобактерий в защите от ВПЧ-инфекции при нормоценозе и дисбиозе влагалища в зоне трансформации шейки матки [36]

логичным образом эффекторные Т-клетки могут вызывать гибель опухолевых клеток в организме. У женщин с дисбиозом шейки матки и влагалища возникает снижение выработки молочной кислоты. Влагалищная среда с высоким рН делает организм восприимчивым к инфекции ВПЧ ВКР и снижает возможность элиминации ВПЧ. Дисбиотическая микробиота (анаэробная) может напрямую вызывать повреждение ДНК эпителиальных клеток, вырабатывая генотоксины, тем самым увеличивая риск канцерогенеза [36].

Инфицирование ВПЧ ВКР и дисбиоз связаны с хроническим воспалением в цервикаловaginальной области, характеризующимся окислительным стрессом и чрезмерным высвобождением провоспалительных цитокинов. Воспаление шейки

матки и влагалища, характеризующееся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, может привести к увеличению протеолитических ферментов, вызывая нарушение эпителиального барьера в репродуктивном тракте и способствуя инфильтрации и активации иммунных клеток. Это считается пусковым механизмом канцерогенеза шейки матки [36].

Особая роль в иммунологической защите слизистой репродуктивного тракта женщины принадлежит иммуноглобулинам. Одним из них является секреторный иммуноглобулин А (sIgA). sIgA — это иммуноглобулин, существующий в виде димера. Установлено, что IgA и секреторный компонент синтезируются в разных клетках: IgA — в плазматических клетках слизистой оболочки, а секреторный компонент — в

эпителиальных клетках влагалища. sIgA обладает способностью нейтрализовать вирусы и бактерии, т.е. является первой линией противовирусной и противомикробной защиты. В проведённых ранее исследованиях показано, что уровень sIgA повышается при воспалении, и чем более выражен воспалительный процесс, тем больше вырабатывается секреторного иммуноглобулина А. При хроническом воспалении, наоборот, уровень sIgA снижен, что указывает на резкое угнетение местного иммунитета в хронической стадии воспаления влагалища [37]. Секреторный иммуноглобулин А является маркером состояния локального иммунитета влагалища, снижение его выработки указывает на снижение локальной иммунной защиты слизистой влагалища в отношении бактерий и вирусов, в том числе и в отношении ВПЧ.

По мнению ряда авторов (А. Molina, А. Pumpe, N. Kenyon, 2024), при изучении факторов возникновения и прогрессии предопухолевых заболеваний шейки матки остаётся большое количество нерешённых вопросов: какие специфические факторы, связанные с хозяином и вирусом, способствуют сохранению инфекции ВПЧ и вирусной интеграции? как эти знания могут помочь в разработке мер по предотвращению онкогенной трансформации? почему у одних женщин вирус элиминируется, не вызывая опухолевой трансформации, а у других происходит интеграция ВПЧ и развитие РШМ? [38].

Таким образом, ВПЧ ВКР является важным, но не единственным фактором развития РШМ. Необходимо учитывать вклад в канцерогенез РШМ невирусных ко-факторов. Только применение комплексного подхода изучения роли вирусных и невирусных ко-факторов развития дисплазии и РШМ позволит понять механизмы канцерогенеза. Оценка вклада всех этих факторов составляет важную основу для профилактической, предиктивной и персонализированной медицинской тактики ведения каждой пациентки с предраковыми заболеваниями шейки матки и РШМ.

### Библиографический список

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – № 71(3). – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
2. Карпова, Ю.В. Рак шейки матки: современное состояние проблемы / Ю.В. Карпова, М.Г. Вершинина, Л.В. Кудрявцева // *Лабораторная служба.* – 2012. – №1. – С.24–35.
3. Cervical Cancer Screening: A Review / R.B. Perkins, N. Wentzensen, R.S. Guido, M. Schiffman // *JAMA.* – 2023. – № 330(6). – P. 547–558. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.13174>.
4. Barchuk, A. Breast and cervical cancer incidence and mortality trends in Russia 1980–2013 / A. Barchuk, A. Beshpalov, H. Huhtala // *Cancer Epidemiology.* – 2018. – № 55. – P. 73–80.
5. Эпидемиологические аспекты генитальной папилломавирусной инфекции и рака шейки матки в Республике Беларусь и Гомельской области (1995–2014 гг.) / В.Н. Беляковский, Е.В. Воробаев, А.Н. Волченко, С.В. Стасенкова // *Мед. новости.* – 2016. – № 7. – С. 61–66.
6. Эпидемиологические аспекты распространенности рака шейки матки в Гомельской области / О.П. Логинова Н.И. Шевченко, И.В. Веялкин, Е.Л. Гасич // *Здоровье и окружающая среда.* – 2024. – №34. – С. 340–346.
7. Zur Hausen, H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account / H. Zur Hausen // *Virology.* – 2009. – № 384. – P. 260–265.
8. Gheit, T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology / T. Gheit // *Front Oncol.* – 2019. – № 9(355) – P. 1–22. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00355>.
9. McBride, A.A. Oncogenic human papillomaviruses / A.A. McBride // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* – 2017. – № 372(1732):20160273. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0273>.
10. Pal, A. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy / A. Pal, R. Kundu // *Front Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 3116. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03116>.
11. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT / C. Gilham, A. Sargent, G. Kitchener, J.Peto // *Health Technol Assess.* – 2019. – № 23(28). – P. 1–44. <https://doi.org/10.3310/hta23280>.
12. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis / J. Koshiol, L. Lindsay, J. Pimenta [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2008. – № 168(2). – P. 123–137. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn036>.
13. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade / G. Hudelist, M. Manavi, K. Pischinger [et al.] // *Gy-*

- necol Oncol. – 2004. – № 92(3). – P. 873–880. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.035>.
14. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract / N. Wentzensen, S. Vinokurova, M. von Knebel Doeberitz // *Cancer Res.* – 2004. – № 64(11). – P. 3878–3884. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0009>.
15. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets / K. Hoppe-Seyler, F. Bossler, J.A. Braun, A.L. Herrmann [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2018. – № 26(2). – P. 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.007>.
16. The role of HR-HPV integration in the progression of premalignant lesions into different cancer types / O. Catalán-Castorena, O. Garibay-Cerdenares, B. Illades-Aguir [et al.] // *Heliyon* – 2024. – № 10(15). – P. 34999. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34999>.
17. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV / D. Stelzle, L.F. Tanaka, K.K. Lee [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9(2). – P. 161–169. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30459-9).
18. The prevalence and genotype distribution of human papilloma virus in cervical squamous intraepithelial lesion and squamous cell carcinoma in Taizhou, China / R. Jin, X. Yang, J. Bao [et al.] // *Medicine.* – 2021. – T. 100. – № 28. – P. 26593. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026593>.
19. Human papillomavirus (HPV) prevalence and types among Turkish women at a gynecology outpatient unit / P. Dursun, S.S. Senger, H. Arslan [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2009. – № 9. – P. 191. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-191>.
20. Вакцины против вируса папилломы человека. Документ по позиции ВОЗ // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2009. – T. 84(15). – С. 117–132.
21. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer / J.E. Lee, Y. Chung, S. Rhee, T.H. Kim // *BMB Rep.* – 2022. – № 55(9). – P. 429–438. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.9.042>.
22. A cross-sectional, multicentre, epidemiological study on human papillomavirus (HPV) type distribution in adult women diagnosed with invasive cervical cancer in Belgium / W.A. Tjalma, X.B. Trinh, M. Rosenland [et al.] // *Facts Views Vis Obgyn.* – 2015. – 7(2). – P. 101–108.
23. Cancer Genome Atlas Research Network; Albert Einstein College of Medicine; Analytical Biological Services; Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature.* – 2017. – № 543(7645). – P. 378–384. <https://doi.org/10.1038/nature21386>.
24. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. 5th ed. Volume 4 WHO Classification of Tumours; Geneva, Switzerland: 2020.
25. HPV-negative tumors of the uterine cervix / I. Nicolás, L. Marimont, E. Barnadas [et al.] // *Mod Pathol.* – 2019. – № 32(8). – P. 1189–1196. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1>.
26. Polymerase Chain Reaction Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV Genotyping in Invasive Cervical Cancers With Prior Negative HC2 Test Results / X. Tao, B. Zheng, F. Yin [et al.] // *Am J Clin Pathol.* – 2017. – № 147(5). – P. 477–483. <https://doi.org/10.1093/ajcp/axq027>.
27. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors / M. Arbyn, L. Xu, C. Simoons, P. Martin-Hirsch // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – № 5(5). – P. 1–180. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>.
28. Molecular Pathology of Human Papilloma Virus-Negative Cervical Cancers / H. Yoshida, K. Shiraishi, T. Kato [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – № 13(24). – P. 6351. <https://doi.org/10.3390/cancers13246351>.
29. Schaff, Z. Screening for cervical cancer, human papillomavirus (HPV) vaccination / Z. Schaff, B. Járay // *Magy Onkolgy.* – 2022. – Vol. 31. – № 66(4). – P. 325–330.
30. How the Cervical Microbiota Contributes to Cervical Cancer Risk in Sub-Saharan Africa / C. Klein, C. Kahesa, J. Mwaiselage, J.T. West [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 23. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00023>.
31. Microbiota changes: the unseen players in cervical cancer progression / W.M. Fong Amaris, P.P. de Assumpção, L. J. Valadares, F. C. Moreira // *Front Microbiol.* – 2024. – № 15:1352778. – P. 1–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1352778>.
32. The Application of High-Throughput Technologies for the Study of Microbiome and Cancer / L.Q. Wei, I.H. Cheong, G.H. Yang [et al.] // *Front Genet.* – 2021. – № 12. – P. 699793. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.699793>.
33. Фофанова, И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища / И.Ю. Фофанова // *Фарматека.* – 2011. – № 12. – С. 71–74.
34. Дрожжина, М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы / М.Б. Дрожжина // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2020. – № 19(6). – С. 926–933.
35. Глушанова, Н.А. Биологические свойства лактобацилл / Н.А. Глушанова // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2003. – № 4. – С. 50–58.
36. Cervicovaginal microbiome, high-risk HPV infection and cervical cancer: Mechanisms and therapeutic potential / R. Huang, Z. Liu, T. Sun, L. Zhu // *Microbiol Res.* – 2024. – № 287. – P. 127857. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127857>.
37. Секреция sIgA в цервикальной слизи у женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки / Л.И.

Трубникова, Н.В. Вознесенская, И.В. Кожемятова // Медицинский альманах. – 2009. – № 4. – С. 134-136.

38. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait Molina / A. Molina, R. Steen-

bergen, A. Pumpe, A.N. Kenyon [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2024. – № 30(9). – P. 890–902 <https://doi.org/doi:10.1016/j.molmed.2024.05.009>.

**O.P. Lohinava, N.I. Shevchenko, E.L. Gasich**

### **FACTORS AND CAUSES OF CERVICAL CANCER (LITERATURE REVIEW)**

The article discusses the factors of cervical cancer. Of course, the main role belongs to the human papillomavirus of high carcinogenic risk. However, there is evidence from the authors that 5-7% of cervical cancer is HPV-negative. In this regard, the review presents non-viral co-factors of the occurrence of cervical cancer. These factors include: the state of the microbiota of the vaginal biotope, the functions of the resident vaginal microflora, and the state of local vaginal immunity. It has been shown that changes in the quantitative composition of the vaginal microbiota occur in cervical cancer, and dysplastic processes are preceded by chronic inflammation and dysregulation of the immune response.

**Key words:** *cervical cancer, etiology, human papillomavirus, non-viral co-factors, vaginal microbiota*

*Поступила 09.01.25*

## ОЦЕНКА ОБЪЁМНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИЗЕМНОГО СЛОЯ АТМОСФЕРЫ *IN SITU*

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь;

<sup>2</sup>ГНТУ «Центр по ядерной и радиационной безопасности», Минск, Беларусь

Предложен метод, позволяющий оперативно оценить *in situ* объёмную активность приземного слоя атмосферы с приемлемой неопределённостью. Новый метод исключает необходимость отбора проб и выхода персонала из автомобиля. Появляется возможность оперативно уточнить результаты измерений, более детально изучить участок территории, на которой выявлен высокий градиент. Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы проводится по «чистым» площадям фотопиков полного поглощения и с использованием оригинальной калибровки блоков детектирования гамма-излучения. Минимальная детектируемая активность зависит от состава радионуклидов в аварийном выбросе, продолжительности набора спектра и не превышает  $1 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ , что значительно ниже установленных уровней вмешательства. Неопределённость предложенного метода экспресс-оценки оценивается в 30% при 95% доверительном интервале.

**Ключевые слова:** объёмная активность, воздух, приземный слой атмосферы, гамма-спектрометр, *in situ*

### Введение

Традиционные методы измерений не позволяют оценить в полевых условиях (*in situ*) объёмную активность приземного слоя атмосферы в острую фазу радиологической аварии ( $\text{Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ ) [1]. Программное обеспечение, предназначенное для расчётов активности источников в полевых условиях, поставляется с  $\gamma$ -спектрометрами опционально и в условиях торгово-экономических санкций недоступно. Кроме того, область его применения ограничена. В лучшем случае на месте проводятся измерения мощности дозы  $\gamma$ -излучения, плотности потока  $\alpha$ - и  $\beta$ -частиц, скорости счёта импульсов  $\gamma$ -излучения в фотопиках полного поглощения и фиксируется состав  $\gamma$ -излучающих радионуклидов.

К основным недостаткам существующих полевых методов измерений объёмной активности приземного слоя атмосферы относится необходимость отбора проб аэрозолей с последующей спектрометрией фильтров [2]. В полевых условиях

$\gamma$ -спектрометрическим методом установить активность, осаждённую на фильтре, возможно только в узком диапазоне уровней загрязнения приземного слоя атмосферы, так как при низких или высоких уровнях загрязнения соотношение полезного сигнала к фону, соответственно, от природных источников и окружающей атмосферы, не позволяет получить результат с приемлемой неопределённостью. Установить в кузов автомобиля надёжную свинцовую защиту для детектора проблематично. Кроме того, при нахождении мобильной лаборатории радиационного контроля (МЛРК) в радиоактивном облаке не представляется возможным обеспечить достаточную герметичность отсека, в котором проводятся измерения.

Поэтому фильтры с отобранными пробами аэрозолей необходимо доставлять в стационарную лабораторию, где и проводятся измерения. Результаты лабораторных испытаний отобранных проб доступны спустя несколько часов или суток после доставки, подготовки проб к анализу и выполнения измерений.

**Цель исследования** — разработать метод для оперативной оценки *in-situ* объёмной активности приземного слоя атмосферы.

### Материал и методы исследования

Объектами исследования являлись гамма-спектры и результаты  $\gamma$ -спектрометрических измерений активности эталонных источников. Методы исследования —  $\gamma$ -спектрометрический и математическое моделирование.

В исследованиях применялась мобильная лаборатория на базе автомобиля, укомплектованная двумя боковыми сцинтилляционными NaI(Tl) спектрометрами с размерами кристалла 7,62×7,62 см и одним передним LaBr<sub>3</sub>(Ce) спектрометром с размером кристалла 2,54×2,54 см, помещёнными в свинцовые коллиматоры толщиной 5 см, а также переносным  $\gamma$ -спектрометром высокого разрешения с полупроводниковым (HrGe) детектором.

### Результаты и обсуждение

В результате проведённых исследований предложен подход, позволяющий исключить указанный выше недостаток традиционного метода измерения объёмной активности приземного слоя атмосферы. Ниже приводится описание метода и последовательность калибровки блоков детектирования для оценки *in situ* уровней загрязнения приземного слоя атмосферы различными  $\gamma$ -излучающими радионуклидами с точностью, вполне приемлемой для поставленных целей. Достоверность оценки средних значений при использовании предлагаемого метода выше в случае кратковременных аварийных выбросов, так как исключаются эффекты, приводящие к значительной дисперсии результатов анализа отобранных аэрозолей.

Приземный слой атмосферы можно представить в виде точечных источников активностью  $A_v \cdot dV$ , равномерно распределённых по бесконечному полупространству. Угловое распределение потока фотонов от точечного источника  $dF$  изотропно и с учётом рассеяния в воздухе обратно

пропорционально квадрату расстояния  $r$  до источника:

$$dF = \frac{\eta_e \cdot A_v}{r^2} \cdot e^{-\mu_a(E) \cdot r} \cdot dV, \quad (1)$$

где  $A_v$  — объёмная активность радионуклида, Бк·м<sup>-3</sup>;

$\eta_e$  — квантовый выход при рассматриваемой энергии;

$\mu_a(E)$  — линейный коэффициент ослабления в воздухе, м<sup>-1</sup>.

Чтобы получить поток частиц от приземного слоя атмосферы, окружающего переносной блок детектирования или МЛРК, необходимо проинтегрировать (1) по объёму загрязнённого радионуклидами воздуха (полупространству):

$$F = \iiint_{000}^{\infty\pi\pi} F(r) dr d\theta d\varphi = 2\pi \cdot \frac{\eta_e \cdot A_v}{\mu_a}, \quad (2)$$

Из (2) следует, что объёмная активность воздуха равна

$$A_v = \frac{\mu_a \cdot F}{2\pi \cdot \eta_e}, \quad (3)$$

С другой стороны, поток  $F$  пропорционален скорости счета в фотопике полного поглощения:

$$F = \frac{N}{\varepsilon \cdot T}, \quad (4)$$

где  $N$  — «чистая» площадь фотопика полного поглощения (интеграл в границах фотопика, из которого вычтено значение «постамента» от рассеянных фотонов, т.е. площади трапеции, над которой расположен фотопик);

$T$  — «живое» время набора спектра, с;

$\varepsilon$  — эффективность регистрации блока детектирования при заданной энергии (количество импульсов на попадающий в детектор фотон, всегда <1).

Подставляя выражение для потока (4) в (3), получим расчётную формулу для оценки объёмной активности приземного слоя атмосферы:

$$A_v = \frac{\mu_a \cdot N}{2\pi \cdot \eta_e \cdot \varepsilon \cdot T}, \quad (5)$$

Выражение (5) включает в себя геометрический фактор для оценки *in situ* объёмной активности приземного слоя атмосферы.

ёмной активности приземного слоя атмосферы  $g_a(E)$ , зависящий от энергии фотона:

$$g_a(E) = \frac{2\pi}{\mu_a}, \quad (6)$$

Поэтому иногда геометрию приземного слоя атмосферы называют  $2\pi$ -геометрией, чтобы подчеркнуть её отличие от  $4\pi$ -геометрии при проведении измерений с использованием блоков детектирования, установленных на борту летательных аппаратов, или, например, применении жидких сцинтилляторов при испытании растворов. Геометрия точечного источника, как уже отмечалось выше, равна:

$$g_p(E, r) = \frac{1}{2} \cdot r^{-2} \cdot e^{-\mu_a(E) \cdot r}, \quad (7)$$

Так как эффективность  $\varepsilon$  выше определена как количество импульсов на попадающий в детектор фотон, то в формулу (7) введён множитель  $\frac{1}{2}$ . Например, только около половины фотонов, испускаемых точечным источником, попадают в детектор при стандартной калибровке по эффективности регистрации, т.е. когда эталонный «точечный» источник прижимают к корпусу кристалла блока детектирования. В комплектацию блоков детектирования в цифровом виде обычно входят регрессионные полиномиальные зависимости эффективности регистрации от энергии. Как правило, указанные калибровки соответствуют расположению эталонных источников  $\gamma$ -излучения вплотную к корпусу кристалла блока детектирования.

Так как активность любого источника  $A$ , Бк, в  $\gamma$ -спектрометрии рассчитывается с использованием геометрического фактора  $g$  по формуле

$$A = \frac{N}{g \cdot \eta_e \cdot \varepsilon \cdot T}, \quad (8)$$

то, при известных значениях активности источника  $A_i$  и его геометрического фактора  $g_i$ , можно использовать их для оценки эффективности регистрации  $\varepsilon$ , т.е. при калибровке блока детектирования по эффективности регистрации. Поэтому для проведения экспресс-оценки *in situ* объёмной

активности приземного слоя атмосферы предлагается следующая процедура калибровки блока детектирования.

Как уже отмечалось выше, поставляемые изготовителем блока детектирования калибровки обычно соответствуют расположению эталонных источников гамма-излучения вплотную к корпусу кристалла блока детектирования. Однако в общем случае для того, чтобы использовать их в расчётах, необходимо внести поправку на размер и футляр эталонных источников, а также на расположение блока детектирования относительно эталонного источника при «заводской» калибровке. Например, изготовители МЛРК калибровали несъёмные бортовые блоки детектирования, прижимая источник к кузову автомобиля снаружи по оси кристалла.

Для этого предлагается ввести поправочный коэффициент  $k$ , компенсирующий неучтённое поглощение фотонов при калибровке поставщиком:

$$\varepsilon \approx \frac{\varepsilon_0}{k}, \quad (9)$$

где  $\varepsilon_0$  — эффективность регистрации блока детектирования при заданной энергии, заявленная изготовителем МЛРК или блока детектирования.

Подставляя (6) и (9) в (8), получим формулу для экспресс-оценки *in situ* объёмной активности приземного слоя атмосферы, Бк·м<sup>3</sup>:

$$A_a = \frac{\mu_a}{2 \cdot \pi} \cdot \frac{k}{\varepsilon_0} \cdot \frac{N}{\eta_e \cdot T}, \quad (10)$$

Чтобы гармонизировать предложенный коэффициент  $k$  с поправками, ранее введёнными для оценки *in situ* активности удалённых источников  $\gamma$ -излучения [3], необходимо представить его в безразмерном виде, вводя диаметр детектора,  $d$ , м:

$$A_a = \frac{\mu_a}{2 \cdot \pi \cdot d^2} \cdot \frac{k_1}{\varepsilon_0} \cdot \frac{N}{\eta_e \cdot T}, \quad (11)$$

Тогда можно применять единую процедуру калибровки блока детектирования — как для экспресс-оценки *in situ* активности удалённых источников  $\gamma$ -излучения [3], так

и объёмной активности приземного слоя атмосферы. Напомним, что в первом случае предлагалось вводить два поправочных безразмерных коэффициента  $k_1$  и  $k_2$ , при которых выражение для расчёта активности источника принимало вид:

$$A_s = \frac{(r + k_2 \cdot d)^2}{d^2} \cdot \frac{k_1}{\varepsilon_0} \cdot \frac{N}{\eta_e \cdot T} \cdot \exp(\mu_a \cdot r + \mu_h \cdot r_h), \quad (12)$$

где  $\mu_h(E)$  — линейный коэффициент ослабления в материале стенки контейнера источника,  $\text{м}^{-1}$ ;

$r_h$  — толщина стенки контейнера, м.

Для определения значений  $k_1$  и  $k_2$  была разработана специальная калибровочная процедура, в которой можно применять только один эталонный «точечный» источник, но на двух различных расстояниях от детектора [3]. Расчёт  $k_1$  проводился по аппаратурным линиям двух спектров каждого блока детектирования. Формула для расчёта  $k_1$  получена путём решения системы из двух уравнений вида (12) (индексы 1 и 2 введены для первого и второго спектра):

$$k_1 = \frac{A_2 \cdot T_2 \cdot \varepsilon_1(E)}{N_2 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_2 + \mu_{h2}(E) \cdot r_{h2})} \cdot \left( \frac{d \cdot \left( 1 - \sqrt{\frac{A_1 \cdot T_1 \cdot N_2 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_2 + \mu_{h2}(E) \cdot r_{h2})}{A_2 \cdot T_2 \cdot N_1 \cdot \exp(\mu_a(E) \cdot r_1 + \mu_{h1}(E) \cdot r_{h1})}} \right)}{r_2 - r_1} \right)^2, \quad (13)$$

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

фициент ослабления в воздухе при энергии фотонов 661,7 кэВ  $1,0 \cdot 10^{-4} \text{ см}^{-1}$ , квантовый выход на указанной линии  $^{137}\text{Cs}$  — 0,8510. Результаты расчётов поправочного коэффициента  $k_1$  по формуле (13) для переносного полупроводникового блока детектирования (HrGe) приведены в таблице 1.

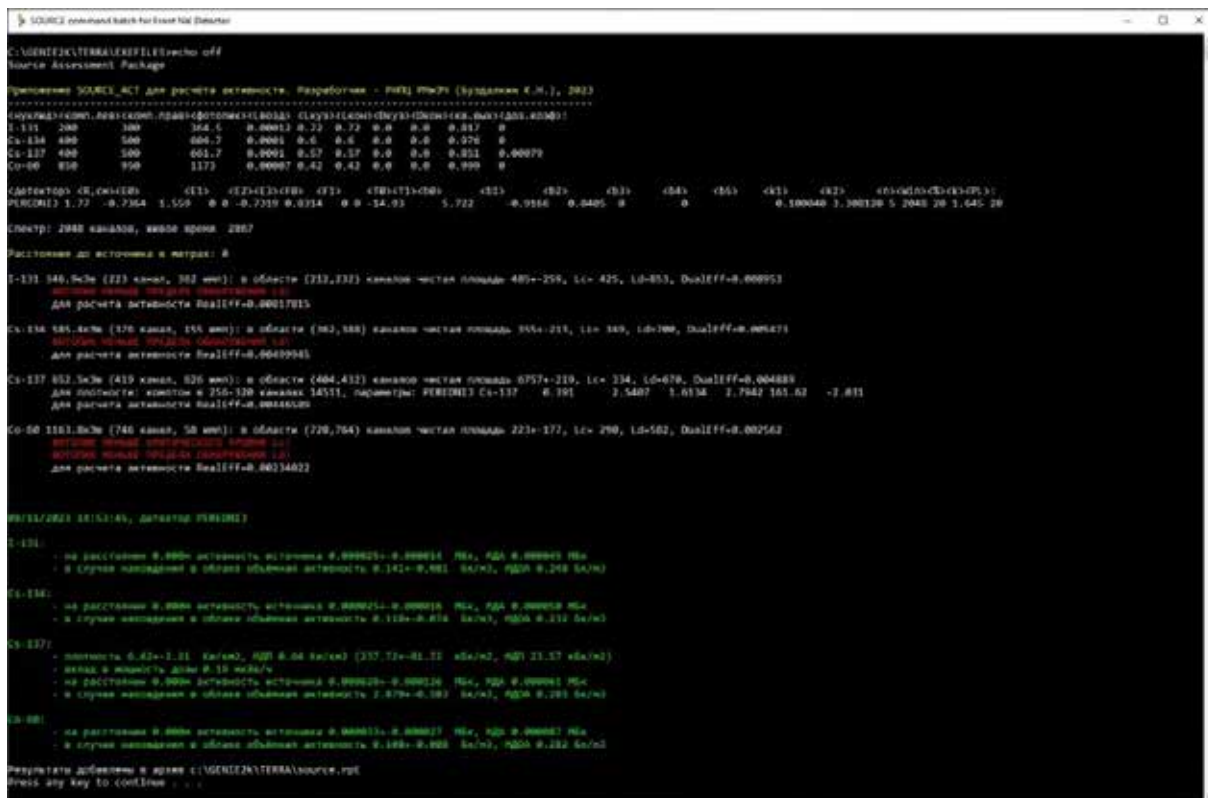
В случае использования коллиматора полученную по формуле (11) активность воздуха следует разделить на безразмерную величину, равную доле полупространства, которую «открывает» данный коллиматор. Так, в случае нахождения применяемой МЛРК в облаке и при измерениях бортовыми блоками детектирования с коллиматорами, геометрия источника гамма-излучения примерно соответствует равномерно загрязнённой бесконечной четверти пространства.

Так как расчётная формула (11) получена «теоретическим» путём, представляется целесообразным в случае возникновения аварийной ситуации с выбросом радиоактивных веществ сравнить расчётную величину и результат оценки активности приземного слоя атмосферы традиционным методом — путём осаждения радиоактивных аэрозолей на фильтры и проведением  $\gamma$ -спектрометрии проб в лабораторных условиях.

Однако предлагаемый метод экспресс-оценки косвенно был апробирован на территории чернобыльских выпадений и в зоне воздействия радиационно-опасного объекта. В первом случае поток  $\gamma$ -квантов  $^{137}\text{Cs}$  (662 кэВ) в основном от загрязнённой почвы регистрировался бортовыми сцинтилляционными блоками детектирования, расположенными в коллиматорах. Установлено, что в отдалённый поставарийный период почва, загрязнённая данным радиоизотопом с плотностью 2 Ки·км<sup>2</sup>, на рабочей поверхности детектора создаёт поток эквивалентный потоку от окружающего

**Таблица 1** — Результаты расчёта поправочного коэффициента

| r = 0 см |        | r = 2 м |        | k <sub>1</sub> |
|----------|--------|---------|--------|----------------|
| N        | T, сек | N       | T, сек |                |
| 179662   | 10209  | 2935    | 2203   | 0,34           |



**Рисунок 1** — Экспресс-оценка параметров радиационной обстановки на территории пункта захоронения отходов дезактивации (детектор —  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$ )

воздуха с гипотетической объёмной активностью  $1 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$  (рисунок 1). Указанная линия гамма-спектра соответствовала минимальной детектируемой объёмной активности  $0,3 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ , алгоритм расчёта которой приведён ниже.

Во втором случае регистрировался поток фотонов с энергией  $363 \text{ кэВ}$ , испускаемых при  $\beta$ -распаде  $^{131}\text{I}$ . Полупроводниковый (HrGe) блок детектирования высокого разрешения был установлен вне кузова МЛРК без коллиматора на территории учреждения здравоохранения «Минский городской клинический онкологический центр». Установлено, что разработанное программное обеспечение позволяет регистрировать уровни загрязнения приземного слоя атмосферы  $^{131}\text{I}$  до  $0,2 \text{ Бк} \cdot \text{м}^{-3}$ , что также значительно ниже аварийных уровней вмешательства (рисунок 2). Поток  $\gamma$ -квантов приблизительно соответствовал хранимому запасу радиопрепаратов с учётом расстояния и установленной биологической защиты. Таким образом, подтверждены теоретическая оценка минимальной детек-

тируемой объёмной активности и возможность использования программно-аппаратного комплекса для оценки объёмной активности радиоактивного облака в острую фазу радиологической аварии.

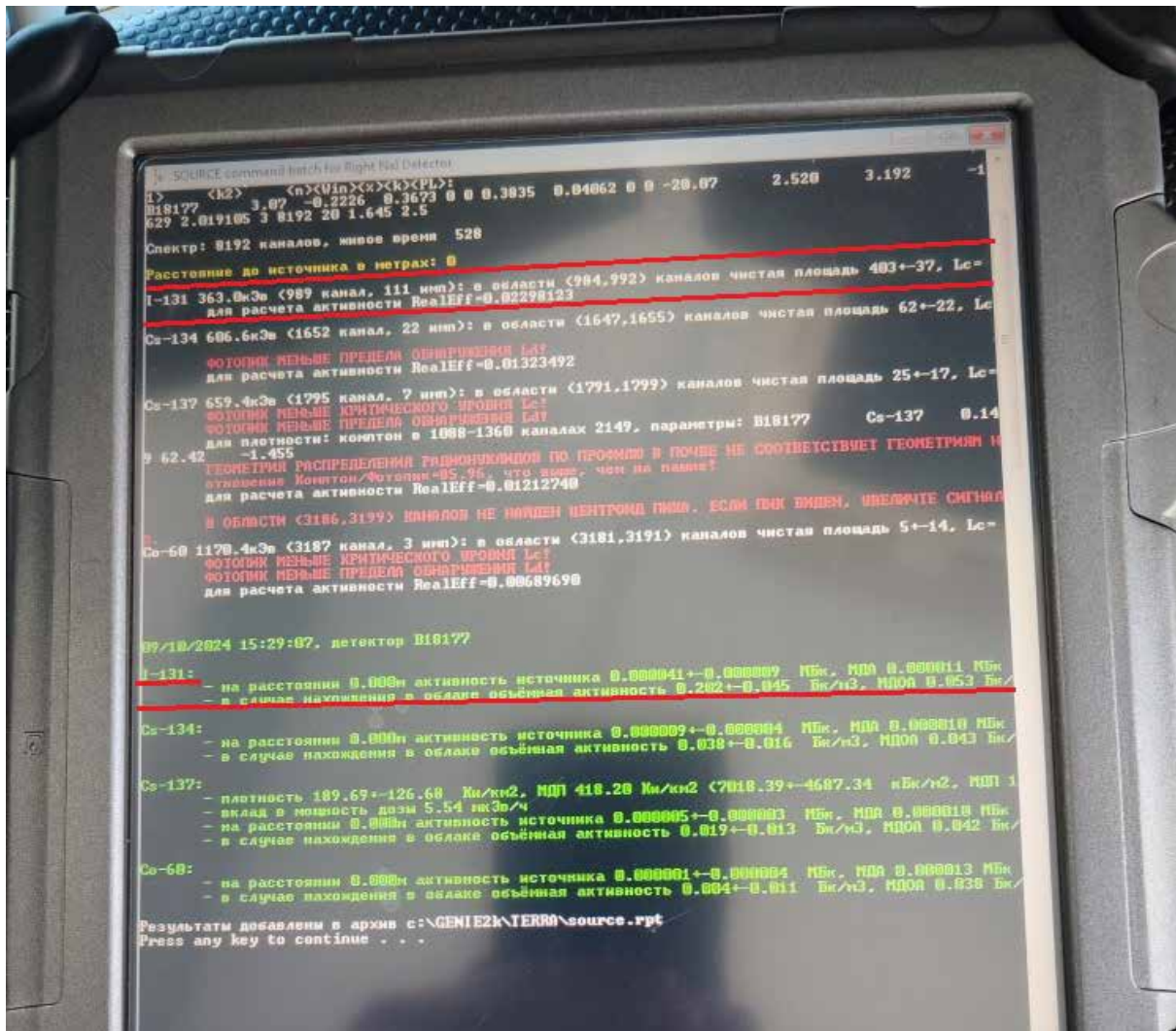
Как свидетельствуют рисунки, для обеспечения оперативности получения результатов все расчёты предлагаемым методом были автоматизированы путём разработки специального программного обеспечения. В программном обеспечении при обработке  $\gamma$ -спектров для определения значения «постаменты» от рассеянных фотонов (т.н. континуума) используется линейное приближение трапецией, площадь которой равна произведению полусуммы оснований на высоту:

$$B = \left( \frac{S}{2 \cdot n} \right) \cdot (B_1 + B_2), \quad (14)$$

где  $S$  — ширина области пика (т.н. Region Of Interest) в каналах;

$B$  — площадь комптоновского континуума под пиком;

$n$  — количество каналов, по которым проводится усреднение на границах;



**Рисунок 2** — Расчет активности  $^{131}\text{I}$  по аппаратурной линии полупроводникового блока детектирования Canberra Falcone 5000 на территории онкологического центра

$B_1$  и  $B_2$  — интегралы по областям указанного усреднения слева и справа от пика.

Так как  $G$  (полный интеграл под пиком) и  $B$  описываются распределением Пуассона, то формула для расчёта стандартного отклонения «чистой» площади пика полного поглощения  $\sigma_N$  при доверительном интервале в 1 сигму ( $p=0,682$ ) может быть представлена следующим образом [4]:

$$\sigma_N = \sqrt{\sigma_G^2 + \sigma_B^2} = \sqrt{G + \left(\frac{S}{2 \cdot n}\right)^2 \cdot (B_1 + B_2)}, \quad (15)$$

Неопределённость оценки «чистой» площади пика полного поглощения используется при оценках результирующей неопределённости вычисления объёмной активности воздуха  $\sigma_a$  (11) и минимальной детектируемой объёмной активности:

$$\sigma_a = A_a \cdot \sqrt{\left(\frac{\sigma_N}{N}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_\varepsilon}{\varepsilon}\right)^2}, \quad (16)$$

где  $\sigma_\varepsilon$  — неопределённость калибровки по эффективности регистрации  $\varepsilon$ .

Неопределённости определения квантового выхода и оценки «живого» времени набора спектра принимаются равными 0. Так как неопределённость расчёта эффективности регистрации в 20% установлена по результатам независимой экспертизы [3], то результирующая неопределённость при оценке объёмной активности воздуха равна

$$\sigma = A_a \cdot \sqrt{\left(\frac{\sigma_N}{N}\right)^2 + 0,04}.$$

С учётом неопределённости активности поставляемых эталонных источников сум-

марная неопределённость предложенного метода оценки оценивается в 30 процентов.

В разработанном программном обеспечении расчёт минимальной допустимой объёмной активности (далее — МДОА) и её неопределённости основан на принятых в спектрометрии тестах т.н. критического уровня (Critical Level Test) и предела детектирования (Detection Limit) [4]. Если проверку по критическому уровню не выполнять, то все пики, независимо от их размера и формы, будут приниматься как действительные. В том числе и с отрицательной «чистой площадью». Предел детектирования определяет нижний предел обнаружения для данной ситуации измерения. При применении указанных тестов расчёт минимальной детектируемой объёмной активности приземного слоя атмосферы можно проводить по формуле:

$$\text{МДОА} = \frac{\mu_a \cdot k_1 \cdot \Omega \cdot \left( \Omega + 2 \cdot \sqrt{B + \left( \frac{S}{2 \cdot n} \right)^2 \cdot (B_1 + B_2)} \right)}{2 \cdot \eta_i \cdot \varepsilon_0 \cdot \pi \cdot d^2 \cdot T},$$

где при  $\Omega=1,645$  достигается 95% доверительный интервал оценки минимальной детектируемой объёмной активности приземного слоя атмосферы. Значение 1,645 является абсциссой нормального распределения, соответствующей вероятности 95 процентов. В  $\gamma$ -спектроскопии сигналы подсчитываются многоканальным анализатором и могут быть описаны распределением Пуассона, если игнорировать любые систематические эффекты. Если число зарегистрированных фотонов достаточно велико, распределение Пуассона может быть аппроксимировано гауссовым распределением.

### Заключение

Предложен метод, позволяющий оперативно оценить *in situ* объёмную активность приземного слоя атмосферы с приземной неопределённостью. Новый метод исключает необходимость отбора проб

и выхода персонала из автомобиля. Кроме того, появляется возможность оперативно уточнить результаты измерений, более детально изучить участок территории, на которой выявлен высокий градиент.

Оценка объёмной активности приземного слоя атмосферы проводится по «чистым» площадям фотопиков полного поглощения и с использованием оригинальной калибровки блоков детектирования  $\gamma$ -излучения. В том числе может проводиться расчёт объёмной активности воздуха  $^{134}, ^{137}\text{Cs}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{131}\text{I}$ . Минимальная детектируемая активность зависит от состава радионуклидов в аварийном выбросе, продолжительности набора спектра и не превышает  $1 \text{ Бк} \cdot \text{м}^3$ , что значительно ниже установленных уровней вмешательства. Неопределённость предложенного метода экспресс-оценки оценивается в 30% при 95% доверительном интервале.

Новый метод позволяет выполнять измерения в соответствии с международно признанными подходами [1]. Метод предназначен для использования специалистами в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности и эксплуатирующими мобильную лабораторию радиационного контроля при проведении экспресс-оценки радиационной обстановки.

### Библиографический указатель

1. Generic procedures for monitoring in a nuclear or radiological emergency / International atomic energy agency IAEA-TECDOC-1092. – Vienna, 1999. – 305 p.
2. Нилова, Е.К. Методология экспресс-оценки радиационной обстановки с применением мобильной лаборатории / Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – № 2(32). – 2024. – С.65-72.
3. Нилова, Е.К. Оценка активности удалённых источников гамма-излучения / Е.К. Нилова, К.Н. Буздалкин, В.Л. Самсонов // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – № 1(31). – 2024. – С.55-61.
4. Genie™ 2000 Spectroscopy Software. Customization Tools. 9233653J V3.4 / Canberra Industries, Meriden, USA. – 2013. – 571 p.

**K.N. Buzdalkin, E.K. Nilova**

### **IN SITU ESTIMATION OF THE AIR VOLUMETRIC ACTIVITY**

The proposed method allows to quickly estimate *in-situ* the air volumetric activity with acceptable uncertainty. The new method eliminates the need for sampling and personnel exiting the vehicle. It becomes possible to quickly double-check the measurement results and study in more detail the area of the territory where a high gradient has been detected. The volumetric activity of the atmospheric surface layer is estimated based on the «clean» areas of the photopeaks of total absorption and using the original calibration of spectrometer. The minimum detectable activity depends on the composition of the radionuclides in the emergency release, the duration of the spectrum acquisition, and does not exceed  $1 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-3}$ , which is significantly lower than the established intervention levels. The uncertainty of the proposed in situ assessment method is estimated at 30% with a 95% confidence interval.

**Key words:** *volumetric activity, air, surface layer of the atmosphere, gamma-ray spectrometer, in situ*

*Поступила 06.02.25*

УДК 614.876:616-006.04(476)

DOI: 10.58708/2074-2088.2025-1(33)-55-65

И.В. Веялкин<sup>1,3</sup>, В.А. Рожко<sup>1</sup>,  
С.Н. Никонович<sup>1</sup>, О.И. Зубец<sup>2</sup>,  
В.Б. Масякин<sup>3</sup>, В.Н. Бортновский<sup>3</sup>

## АНАЛИЗ ДИНАМИК ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ДО И ПОСЛЕ КАТАСТРОФЫ НА ЧАЭС

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Беларусь;

<sup>3</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Проведен анализ динамик стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь до и после катастрофы на ЧАЭС. В результате анализа за 46 летний период (с 1978 по 2023 гг.) было установлено более 5 форм динамических рядов, которые имели от 0 до 3 точек излома. Значимый рост заболеваемости в ранний «постчернобыльский» период был отмечен только для рака кожи (у мужчин и женщин), шейки матки, грудной железы у мужчин и злокачественных новообразований надпочечника у мужчин. Однако ни для одной из приведенных локализаций форма динамического ряда и темпы прироста не были схожи с таковой для рака щитовидной железы. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы в отличие от других локализаций имела 3 точки излома тренда у женщин и 4 — у мужчин, и в целом характеризовалась положительными темпами прироста.

**Ключевые слова:** заболеваемость, радиационный фактор, злокачественные новообразования, темпы прироста, ASR

Авария на Чернобыльской АЭС по масштабам радиационного воздействия на население и степени радиоактивного загрязнения территории относится к числу наиболее значимых техногенных катастроф второй половины XX столетия. По данным Международного агентства по изучению рака, ионизирующее излучение относится к факторам, для которых существуют достоверные сведения о канцерогенности для человека [1]. Известно, что отражением появления во внешней среде нового канцерогенного агента или изменения интенсивности воздействия уже существующих являются изменения динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗН) отдельных локализаций среди групп населения, подверженных влиянию канцерогена, через более или менее продолжительные промежутки времени. Таким образом, динамика онкозаболеваемости (при обязательном условии нивелирования происходящих со временем изменений в воз-

растной структуре популяции), значительные изменения темпов роста или снижения частоты ЗН отдельных локализаций являются свидетельством появления в среде обитания популяции новых или изменения уровня известных канцерогенных, или антиканцерогенных агентов [2]. При анализе динамик заболеваемости ЗН после аварии на ЧАЭС отмечались значительные изменения количества ежегодно регистрируемых случаев рака, что породило целый ряд предположений о связи между аварией на ЧАЭС, и ростом заболеваемости ЗН в Республике Беларусь. В разные периоды времени с 1986 в литературе назывались различные локализации ЗН, рост заболеваемости которыми связан с аварией на ЧАЭС, и делались многочисленные прогнозы, о количестве ожидаемых новых случаев «радиационно-индуцированных» ЗН в Республике Беларусь. Часто предположения менялись с течением времени, были политизированы и носили спекулятивный характер

[3]. На данный момент Научным комитетом ООН по действию атомной радиации признается доказанная связь заболеваемости папиллярным раком щитовидной железы с облучением радиоактивным йодом в результате катастрофы на ЧАЭС и возможная, требующая дополнительных исследований, связь риска лейкозов у участников ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС [4].

В НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова Аверкиным Ю.И. и соавторами был проведен анализ динамических рядов показателей заболеваемости за период с 1970 по 2004 г. и было выделено 5 типов динамических рядов, характеризующих закономерности изменения заболеваемости [2]. Однако данное исследование было проведено 20 лет назад, ограничивалось основными локализациями солидной природы и выделение достоверных трендов проводилось без применения современных статистических методов. Канцерогенез является сложным многоэтапным и распределенным во времени процессом. Канцерогенный фактор не вызывает опухоль мгновенно, этот процесс имеет значительный вклад случайных факторов, и его исход спустя многие годы в каждом конкретном случае имеет вероятностный характер. Для развития ЗН требуется появление в организме нескольких мутаций и необязательно в одном органе. Для этого процесса требуется время, таким образом, манифестация ЗН может произойти и через десятилетия после воздействия. В связи с этим, спустя 39 лет после аварии на ЧАЭС, анализ кривых заболеваемости злокачественными новообразованиями все еще остается актуальным.

**Целью** данной работы явился анализ динамических рядов показателей заболеваемости ЗН за период с 1978 по 2023 гг. и установление схожих тенденций.

#### **Материал и методы исследования**

Были проанализированы стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости ( $ASR_{world}$ ) злокачественными новообразованиями за период с 1978 по 2004 гг.

у мужчин и у женщин. Использование ASR показателей позволяет нивелировать влияние происходящих изменений возрастной структуры населения в течение длительного времени. Показатели были представлены в виде  $ASR \pm tSE$ , где  $t$  — критерий Стьюдента,  $SE$  — стандартная ошибка среднего. ЗН разделялись по локализациям с использованием международной классификации болезней (МКБ-10) по рубрикам. Чтобы избежать потери данных из-за смены классификации, отдельные локализации были объединены. Статистически значимые тренды определялись с использованием статистического пакета Joinpoint Regression Program v 3.4.3, методом множественных итераций. На основании коэффициентов логистической модели регрессии определялся среднегодовой темп прироста показателей заболеваемости (APC% в год) и 95% доверительный интервал к нему.

#### **Результаты исследования**

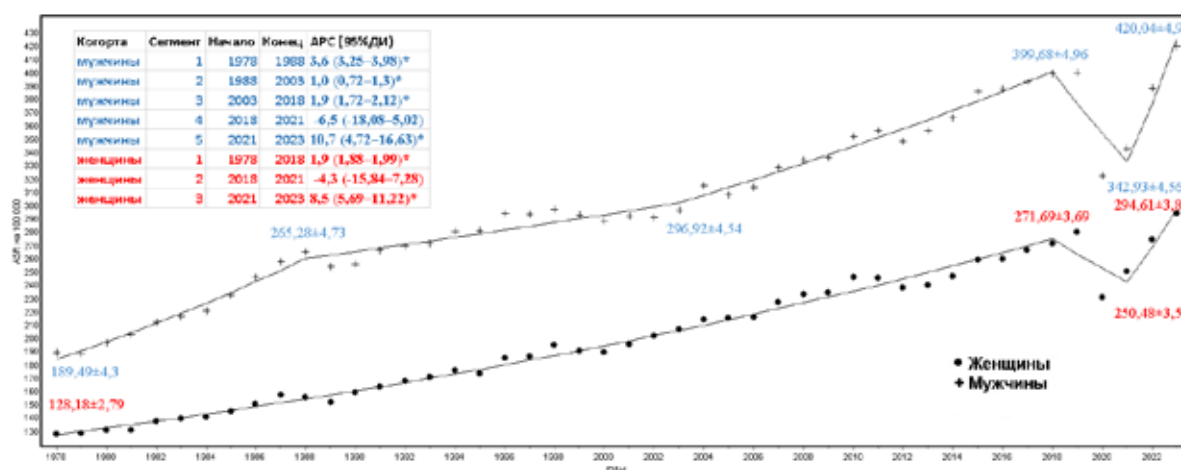
За период с 1978 по 2023 гг. в республике было установлено 1 602 956 случаев злокачественных новообразований (803 487 (50,1%) у мужчин и 799 469 (49,9%) у женщин). За это время количество ежегодно выявляемых случаев выросло в 3,4 раза (с 16 895 до 58 060 случаев в год в 1978 г. и 2023 г., соответственно). Частично увеличение количества ежегодно регистрируемых случаев можно объяснить демографическими изменениями в популяции, а именно увеличением доли лиц пожилого возраста, что характерно для популяций развитых стран. Изменения количества ежегодно регистрируемых случаев ЗН различных локализаций не происходили монотонно, и не всегда были однонаправленными. Это вело к изменению структуры заболеваемости. Так в 1978 г. первые места в структуре заболеваемости у мужчин занимали ЗН желудка (26,7%), легкого, бронхов и трахеи (20,5%), кожи (8,2%), мочевого пузыря (4,1%) и предстательной железы (3,9%), а у женщин — ЗН желудка (20,6%), молочной железы (13,0%), кожи (12,0%), шейки

матки (8,9%) и яичников (6,1%). В 2023 г. первые места в структуре заболеваемости у мужчин занимали ЗН предстательной железы (22,8%), кожи (15,0%), легкого, бронхов и трахеи (12,5%), ободочной кишки (5,8%) и почки (5,6%), а у женщин – ЗН кожи (23,4%), молочной железы (19,4%), тела матки (8,8%), ободочной кишки (5,6%) и щитовидной железы (4,3%).

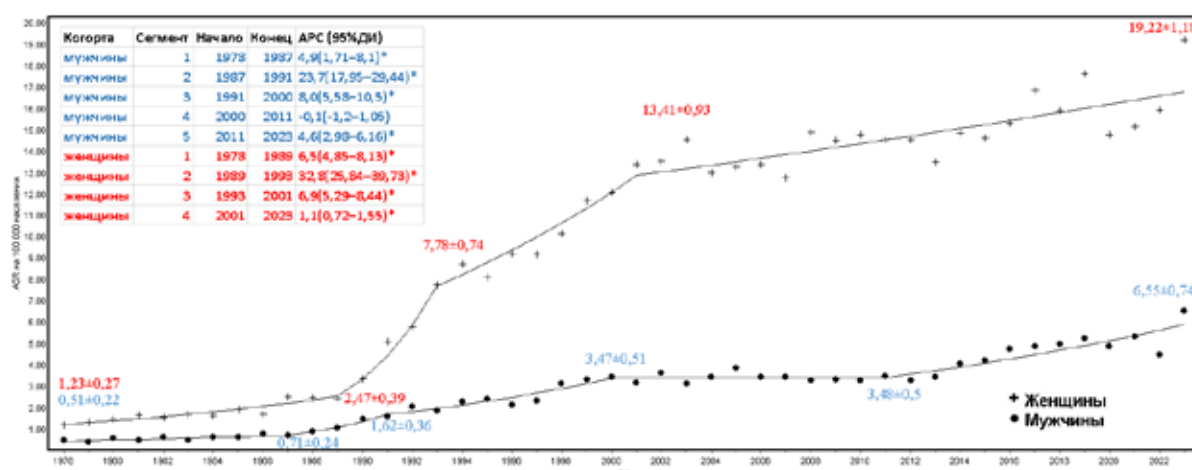
На рисунке 1 приведены динамики ASR показателей всеми злокачественными новообразованиями. Несмотря на практически одинаковое количество случаев ЗН у мужчин и у женщин, показатели заболеваемости выше у мужчин, чем у женщин на протяжении всего исследуемого периода ( $p < 0,001$ ). Такая разница наблюдается для всех локализаций ЗН, за исключением рака щитовидной и молочной желез, заболеваемость которыми за весь исследуемый период была выше у женщин. Заболеваемость отличается по месту жительства. Грубые интенсивные показатели – выше у жителей села (более возрастная группа), в то время, как ASR показатели по многим локализациям выше у городских жителей. Исключение составляют рак губы и шейки матки у женщин и рак губы, полости рта, глотки, пищевода, гортани и легких у мужчин. Это может быть связано с более интенсивным воздействием специфического канцерогенного фактора на селе (пыль, курение сигарет без фильтра, позднее выявление и несвоевременное лечение предраковых заболеваний). Несмотря на кажущуюся схожесть динамик роста заболеваемости ЗН, можно отметить, что темпы прироста у мужчин и женщин различались. Если у женщин рост заболеваемости протекал с одинаковым темпом в период с 1978 по 2018 гг. ( $APC = 1,9$  (1,88–1,99) % в год), то у мужчин можно выделить 3 периода с разными темпами прироста, которые значимо отличаются друг от друга. В первые 10 лет заболеваемость прирастала на 3,6 (3,25–3,98) % в год, после чего с 1988 по 2003 гг. темп прироста упал до 1,0 (0,72–1,3) % в год, а потом вновь увеличился до 1,9 (1,72–2,12) % в год, что

продолжалось до 2018 г. В период с 2020 по 2021 гг. наблюдался значительный спад заболеваемости (на 14% у мужчин и 8% у женщин), что может быть связано с проблемами организации диспансеризации в «ковидный период». По величине провала можно оценить роль диспансеризации в диагностике ЗН различных локализаций. Максимальный спад отмечался для злокачественных иммунопролиферативных заболеваний (на 72%), саркомы Капоши (на 36,9%) и хронических миелоцитарных лейкозов (на 32,4%). Следует отметить, что данный краткосрочный провал заболеваемости может занижать величину темпов прироста долгосрочного тренда, в связи с чем этот временной отрезок в ряде случаев был исключен из анализа.

На рисунке 2 приведены динамики заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ), локализации для которой установлена достоверная связь с аварией на ЧАЭС. До 1986 года отмечался достоверный рост заболеваемости РЩЖ на 4,9 (1,71–8,1) % в год у мужчин и на 6,5 (4,85–8,13) % в год у женщин. Однако после катастрофы на ЧАЭС, буквально в первые годы, заболеваемость начала прирастать на 23,7 (17,95–29,44) % в год у мужчин до 1991 г. и на 32,8 (25,84–39,73) % в год у женщин до 1993 г. В силу того, что заболеваемость РЩЖ была относительно низка, столь интенсивный рост был отмечен только в 1992 г., при этом опасения вызывал рост заболеваемости РЩЖ у детей [5]. После 1991 г. у мужчин и 1993 г. у женщин темпы прироста заболеваемости РЩЖ снизились до 8,0 (5,58–10,5) % в год и 6,9 (5,29–8,44) % в год, соответственно. В 2000 г. было сделано предположение, что рост заболеваемости остановился, поскольку прирост заболеваемости у мужчин прекратился (-0,1 (-1,2–1,05) % в год), а у женщин стал меньше «дочернобыльского» уровня (1,1 (0,72–1,55) % в год). Однако в 2011 г. у мужчин произошло новое значительное увеличение прироста заболеваемости до 4,6 (2,98–6,16) % в год, а у женщин ожидаемого снижения темпа прироста не



**Рисунок 1** — Динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин и у женщин (ASR, 1978-2023 гг.)



**Рисунок 2** — Динамики заболеваемости раком щитовидной железы у мужчин и у женщин (ASR, 1978-2023 гг.)

наблюдалось. Такое разнообразие изменения темпов прироста заболеваемости скорее связано с тем, что воздействию радиоактивного йода подверглась практически вся популяция Беларуси, но в различных дозах. Было установлено, что наибольший риск РЩЖ был отмечен у эвакуированного населения, особенно детей. У пожилых лиц увеличения риска не отмечалось [6, 7]. Рост заболеваемости в настоящее время может быть связан с старением лиц, которые были детьми на момент аварии.

Взяв за основу график, приведенный на рисунке 2, чтобы выявить локализации, которые могут быть связаны с воздействием радиационного фактора методами дескриптивной эпидемиологии, были рассчитаны

показатели, характеризующие тренды ASR показателей заболеваемости (таблицы 1-2). На протяжении всего исследуемого периода наблюдался статистически значимый рост заболеваемости у мужчин ЗН полости носа, среднего уха и придаточных пазух (C30-31), глаза и его придаточного аппарата (порядка 1% в год), полового члена (1,8% в год), неходжкинскими лимфомами (C82-85, C96) (2,4% в год) и меланомой кожи (4,1% в год), а у женщин — раком вульвы, влагалища и других женских половых органов (C51-52, C57) (0,4% в год), слюнных желез (C07-08) (1,1% в год), тонкого кишечника, тела матки, меланомой кожи и неходжкинскими лимфомами (порядка 3% в год). Статистически значимое снижение

заболеваемости с 1978 по 2023 г. наблюдалось для ЗН костей и суставных хрящей (С40-41) у женщин и органов грудной клетки (С37-39) у мужчин (порядка 1,3% в год). При этом не отмечалось значимых изменений в динамике заболеваемости ЗН полости носа, среднего уха и придаточных пазух у женщин.

Для большинства локализаций имелась одна точка излома тренда заболеваемости. У женщин заболеваемость раком миндалин и глотки (С09-13) росла на 1,1% в год с 1978 по 2009 г., после чего произошло резкое статистически значимое ускорение до 8,7% в год, у мужчин прирост заболеваемости раком кожи в 1991 увеличился с 2,2% до 4,5% в год, раком предстательной железы в 2003 — с 5,4% до 9,5% в год. Схожая тенденция, когда после отсутствия выраженной динамики с определенного года произошло резкое статистически значимое увеличение темпов прироста заболеваемости, наблюдалась для ЗН языка (С01-02) в 2003 г. (до 6,4% в год), дна полости рта в 2004 г. (до 10,1% в год), ротовой полости (С03-06) в 2004 (до 6,1% в год), гортани в 1999 (до 2,1% в год) и кожи в 1991 (до 3,3% в год) у женщин и у мужчин отмечалась для рака тонкого кишечника в 2003 (до 6,5% в год). Также наблюдалась тенденция другого типа, когда период выраженного статистически значимого роста сменялся периодом его замедления или выходом на плато. Так, у женщин прирост заболеваемости раком почки в 1994 г. снизился с 8,4% до 3,1% в год, ободочной кишки в 1986 г. снизился с 5,6% до 2,7% в год, ректосигмоидного соединения, прямой кишки и ануса (С19-21) в 1988 г. с 3,4% до 0,7% в год, молочной железы в 1993 г. с 4,1% до 1,8% в год, мочевого пузыря в 1986 г. с 5,6% до 2,7% в год, яичника в 1985 г. с 2,5% до 0,8% в год, надпочечника в 1999 г. с 11,9% в год до плато, ЗН головного мозга в 1990 г. с 6,1% до 1,7% в год, болезни Ходжкина в 1997 г. с 2,8% в год до плато, злокачественными иммунопролиферативными заболеваниями и множественной миеломой (С88-90) в 2007 г. с 4,5% в год до

плато. У мужчин прирост заболеваемости раком языка в 1986 г. упал с 15,8% до 1,6% в год, дна полости рта в 1988 г. с 12,7% до 1,1% в год, ротовой полости в 1988 г. с 10,5% до 1,2% в год, миндалин и глотки (С09-13) в 1991 г. с 18,4% до 2,8% в год, пищевода в 1989 г. с 5,5% до 1,3% в год, ободочной кишки в 1986 г. с 6,4% до 3,1% в год, ректосигмоидного соединения, прямой кишки и ануса в 1987 г. с 5,6% до 1,4% в год, яичка в 2006 г. с 3,8% до 1,1% в год, ЗН головного мозга в 1992 г. с 5,0% до 1,1% в год, злокачественными иммунопролиферативными заболеваниями и множественной миеломой в 1982 г. с 27,3% до 2,8% в год. Следующим типом динамик заболеваемости можно назвать ситуацию, когда период статистически значимого роста заболеваемости сменялся на период статистически значимого ее снижения. У мужчин это было отмечено для показателей заболеваемости раком гортани (в 1992 г., с 2,9% до -0,6% в год), ЗН брюшинного пространства и брюшины (в 1991 г., с 5,6% до -1,0% в год) и болезнью Ходжкина (в 1990 г., с 2,2% до -0,7% в год). Еще одной разновидностью можно охарактеризовать ситуацию, когда период отсутствия тренда сменился периодом статистически значимого снижения заболеваемости (у женщин для рака губы (в 1983 г., до -3,3% в год)). Также можно выделить ситуацию, когда период статистически значимого снижения заболеваемости сменялся ее статистически значимым ростом. Такая ситуация была характерна у женщин для рака пищевода (в 2008 г. снижение с темпом -2,0% в год сменилось ростом с темпом 5,7% в год) и печени (в 2004 г. снижение с темпом -1,6% в год сменилось ростом с темпом 1,2% в год) и у мужчин для рака печени (в 2006 г. снижение с темпом -0,7% в год сменилось ростом с темпом 3,3% в год), желчного пузыря с желчевыводящими путями (С23-24, 26) (в 2002 г. снижение с темпом -1,3% в год сменилось ростом с темпом 1,7% в год) и грудной железы (в 1987 г. снижение с темпом -8,3% в год сменилось ростом с темпом 1,5% в год). Последняя совокуп-

Таблица 1 — Показатели, характеризующие тренды заболеваемости в различные периоды наблюдения у мужчин

| МКБ-10      | Год1 | ASR±tSE    | APC1-2              | Год2 | ASR±tSE    | APC2-3             | Год3  | ASR±tSE    | APC3-4              | Год4  | ASR±tSE    |
|-------------|------|------------|---------------------|------|------------|--------------------|-------|------------|---------------------|-------|------------|
| C00         | 1978 | 7,1±0,82   | -2,1(-2,83--1,28)*  | 1996 | 4,82±0,58  | -5,6(-6,07--5,07)* | 2023  | 1,35±0,28  |                     |       |            |
| C01-C02     | 1978 | 0,47±0,2   | 15,8(8,74-22,91)*   | 1986 | 2,2±0,43   | 1,6(1,26-1,94)*    | 2023  | 3,75±0,47  |                     |       |            |
| C04         | 1978 | 0,57±0,22  | 12,7(9,28-16,07)*   | 1988 | 2,17±0,42  | 1,1(0,75-1,48)*    | 2023  | 2,4±0,38   |                     |       |            |
| C03-C06     | 1978 | 1,33±0,36  | 10,5(8,13-12,95)*   | 1988 | 3,74±0,56  | 1,2(0,86-1,48)*    | 2023  | 4,89±0,54  |                     |       |            |
| C07-C08     | 1978 | 0,35±0,18  | 5,4(2,45-8,4)*      | 1992 | 1,07±0,28  | 1,0(0,05-1,86)*    | 2015  | 1,26±0,29  | -6,9(-11,46--2,33)* | 2023  | 0,6±0,19   |
| C09-C13     | 1978 | 0,44±0,21  | 18,4(16,14-20,71)*  | 1991 | 4,91±0,61  | 2,8(2,62-3,01)*    | 2023  | 11,68±0,83 |                     |       |            |
| C15         | 1978 | 2,78±0,53  | 5,5(4,55-6,38)*     | 1989 | 5,15±0,63  | 1,3(1,07-1,62)*    | 2023к | 6,91±0,63  |                     |       |            |
| C16         | 1978 | 50,49±2,22 | -1,6(-1,78--1,51)*  | 2008 | 32,56±1,49 | -3,0(-3,51--2,45)* | 2023  | 21,18±1,09 |                     |       |            |
| C17         | 1978 | 0,25±0,16  | -0,3(-1,77-1,15)    | 2003 | 0,23±0,12  | 6,5(5,13-7,83)*    | 2023  | 0,91±0,23  |                     |       |            |
| C18         | 1978 | 5,47±0,73  | 6,4(5,39-7,5)*      | 1986 | 8,83±0,89  | 3,1(2,89-3,24)*    | 2023к | 23,54±1,14 |                     |       |            |
| C19-C21     | 1978 | 7,06±0,83  | 5,6(4,72-6,49)*     | 1988 | 12,49±1,05 | 1,4(1,2-1,55)*     | 2023  | 18,74±1,02 |                     |       |            |
| C22         | 1978 | 3,57±0,59  | -0,7(-1,29--0,17)*  | 2006 | 2,87±0,48  | 3,3(2,39-4,14)*    | 2023  | 5,8±0,59   |                     |       |            |
| C25         | 1978 | 4,72±0,68  | 4,8(3,48-6,11)*     | 1990 | 8,09±0,8   | -1,1(-1,93--0,24)* | 2003  | 7,04±0,69  | 1,7(1,3-2,1)*       | 2023  | 9,68±0,73  |
| C23,C24,C26 | 1978 | 1,22±0,33  | -1,3(-2,18--0,39)*  | 2003 | 0,98±0,25  | 1,7(0,79-2,52)*    | 2023  | 1,63±0,3   |                     |       |            |
| C30-C31     | 1978 | 0,84±0,28  | 0,9(0,49-1,35)*     | 2023 | 0,74±0,21  |                    |       |            |                     |       |            |
| C32         | 1978 | 6,77±0,82  | 2,9(2,28-3,42)*     | 1992 | 10,69±0,88 | -0,6(-0,82--0,4)*  | 2023  | 8,65±0,7   |                     |       |            |
| C33-C34     | 1978 | 39,65±1,99 | 5,8(4,92-6,6)*      | 1987 | 63,68±2,35 | 1,6(0,99-2,3)*     | 1996  | 71,5±2,22  | -0,9(-1,06--0,71)*  | 2023к | 50,87±1,67 |
| C37-C39     | 1978 | 0,59±0,23  | -1,2(-1,68--0,77)*  | 2023 | 0,44±0,18  |                    |       |            |                     |       |            |
| C40-C41     | 1978 | 1,31±0,34  | 8,1(3,8-12,31)*     | 1983 | 1,98±0,42  | -3,1(-4,06--2,18)* | 2003  | 0,93±0,27  | -0,9(-2,23-0,49)    | 2023  | 1,09±0,34  |
| C43         | 1978 | 0,78±0,26  | 4,1(3,87-4,36)*     | 2023 | 7,36±0,67  |                    |       |            |                     |       |            |
| C44         | 1978 | 15,1±1,2   | 2,2(0,83-3,52)*     | 1991 | 18,49±1,19 | 4,5(4,14-4,8)*     | 2023к | 62,01±1,87 |                     |       |            |
| C48         | 1978 | 0,46±0,22  | 5,6(3,06-8,21)*     | 1991 | 1,09±0,29  | -1,0(-1,66--0,32)* | 2023  | 0,68±0,25  |                     |       |            |
| C50         | 1978 | 0,57±0,24  | -8,3(-14,68--1,97)* | 1987 | 0,26±0,14  | 1,5(0,76-2,24)*    | 2023  | 0,52±0,17  |                     |       |            |
| C60         | 1978 | 0,49±0,21  | 1,4(0,91-1,8)*      | 2023 | 1,25±0,27  |                    |       |            |                     |       |            |
| C61         | 1978 | 7,12±0,82  | 5,4(5-5,74)*        | 2003 | 22,67±1,21 | 9,5(8,74-10,3)*    | 2023к | 91,08±2,21 |                     |       |            |
| C62         | 1978 | 0,78±0,26  | 3,8(3,19-4,42)*     | 2006 | 2,28±0,43  | 1,1(0,12-2,02)*    | 2023  | 2,9±0,53   |                     |       |            |
| C64,C65,C68 | 1978 | 3,13±0,56  | 2,3(-1,54-6,21)     | 1984 | 3,71±0,58  | 9,8(8,89-10,75)*   | 1995  | 11,04±0,9  | 3,2(2,97-3,42)*     | 2023к | 24,19±1,21 |
| C67         | 1978 | 7,49±0,84  | 3,8(3,2-4,41)*      | 1995 | 13,72±0,98 | 0,5(0,24-0,83)*    | 2013  | 15,25±0,99 | 0,4(-1,46-2,31)     | 2023к | 14,03±0,89 |
| C69         | 1978 | 0,65±0,26  | 1,0(0,61-1,29)*     | 2023 | 1,05±0,26  |                    |       |            |                     |       |            |

Продолжение таблицы 1

|                  |      |           |                    |      |           |                     |      |            |                   |       |           |
|------------------|------|-----------|--------------------|------|-----------|---------------------|------|------------|-------------------|-------|-----------|
| C71              | 1978 | 2,53±0,48 | 5,0(3,41–6,52)*    | 1992 | 4,03±0,56 | 1,1(0,75–1,49)*     | 2023 | 5,58±0,69  |                   |       |           |
| C74              | 1978 | 0,1±0,09  | -10,3(-22,74–2,22) | 1989 | 0,03±0,04 | 95,7(66,89–124,61)* | 1993 | 0,54±0,21  | -1,1(-2,17–0,08)* | 2023  | 0,53±0,26 |
| C81              | 1978 | 2,43±0,48 | 2,2(0,76–3,57)*    | 1990 | 3,37±0,53 | -0,7(-1,05–0,31)*   | 2023 | 2,55±0,5   |                   |       |           |
| C88-C90          | 1978 | 0,35±0,19 | 27,3(13,33–41,24)* | 1982 | 0,95±0,3  | 2,8(2,46–3,17)*     | 2023 | 2,16±0,35  |                   |       |           |
| C82.0-C85.9, C96 | 1978 | 2,69±0,51 | 2,4(2,22–2,61)*    | 2023 | 6,97±0,7  |                     |      |            |                   |       |           |
| C91-C95          | 1978 | 6,65±0,83 | 1,1(-0,72–2,88)    | 1986 | 7,06±0,8  | 11,6(5,34–17,81)*   | 1990 | 11,15±0,96 | 0,1(-0,26–0,47)   | 2023к | 9,4±0,89  |

Примечание: Здесь и далее – к – исключен из анализа «ковидный период» (тренд строился до 2019), \* –  $p < 0,05$

**Таблица 2** — Показатели, характеризующие тренды заболеваемости в различные периоды наблюдения у женщин

| МКБ-10        | Год1 | ASR±tSE    | APC1-2            | Год2 | ASR±tSE    | APC2-3             | Год3  | ASR±tSE    | APC3-4          | Год4 | ASR±tSE   |
|---------------|------|------------|-------------------|------|------------|--------------------|-------|------------|-----------------|------|-----------|
| C00           | 1978 | 0,86±0,2   | 8,0(-3,9–19,93)   | 1983 | 0,99±0,22  | -3,3(-3,73–2,91)*  | 2023  | 0,26±0,09  |                 |      |           |
| C01-C02       | 1978 | 0,15±0,1   | 0,8(-0,8–2,34)    | 2003 | 0,13±0,09  | 6,4(4,96–7,82)*    | 2023  | 0,57±0,16  |                 |      |           |
| C04           | 1978 | 0,09±0,07  | -0,5(-2,38–1,41)  | 2004 | 0,06±0,05  | 10,1(8,39–11,89)*  | 2023  | 0,38±0,14  |                 |      |           |
| C03-C06       | 1978 | 0,31±0,13  | 0,1(-1,15–1,27)   | 2004 | 0,27±0,11  | 6,1(4,77–7,48)*    | 2023  | 0,83±0,2   |                 |      |           |
| C07-C08       | 1978 | 0,31±0,14  | 1,1(0,42–1,7)*    | 2023 | 0,58±0,17  |                    |       |            |                 |      |           |
| C09-C13       | 1978 | 0,22±0,12  | 1,1(0,14–2,13)*   | 2009 | 0,4±0,14   | 8,7(6,76–10,66)*   | 2023  | 1,3±0,26   |                 |      |           |
| C15           | 1978 | 0,55±0,17  | -2,0(-2,71–1,22)* | 2008 | 0,3±0,11   | 5,7(3,81–7,57)*    | 2023  | 0,79±0,19  |                 |      |           |
| C16           | 1978 | 24,89±1,19 | -2,0(-2,07–1,87)* | 2011 | 12,47±0,75 | -3,3(-4,37–2,22)*  | 2023  | 8,48±0,6   |                 |      |           |
| C17           | 1978 | 0,2±0,12   | 3,5(2,95–4,08)*   | 2023 | 0,84±0,2   |                    |       |            |                 |      |           |
| C18           | 1978 | 4,46±0,51  | 5,6(3,64–7,65)*   | 1986 | 6,4±0,58   | 2,7(2,59–2,87)*    | 2023к | 14,11±0,76 |                 |      |           |
| C19-C21       | 1978 | 6,35±0,6   | 3,4(2,28–4,5)*    | 1988 | 8,75±0,67  | 0,7(0,48–0,82)*    | 2023  | 10,58±0,66 |                 |      |           |
| C22           | 1978 | 1,99±0,35  | -1,6(-2,19–0,94)* | 2004 | 1,22±0,23  | 1,2(0,29–2,08)*    | 2023  | 1,71±0,28  |                 |      |           |
| C25           | 1978 | 2,4±0,37   | 4,4(2,51–6,2)*    | 1988 | 3,5±0,42   | 0,0(-0,4–0,46)     | 2007  | 3,21±0,38  | 2,5(1,85–3,18)* | 2023 | 5,21±0,45 |
| C23, C24, C26 | 1978 | 1,27±0,26  | 2,4(0,62–4,19)*   | 1987 | 1,59±0,29  | -1,4(-2,6–0,29)*   | 2002  | 1,14±0,22  | 0,9(0,33–1,51)* | 2023 | 1,47±0,23 |
| C30-C31       | 1978 | 0,38±0,15  | -0,2(-0,71–0,36)  | 2023 | 0,19±0,09  |                    |       |            |                 |      |           |
| C32           | 1978 | 0,25±0,12  | -1,6(-3,31–0,17)  | 1999 | 0,15±0,09  | 2,1(0,85–3,44)*    | 2023  | 0,28±0,11  |                 |      |           |
| C33-C34       | 1978 | 4,42±0,49  | 3,8(2,4–5,22)*    | 1987 | 5,57±0,53  | -1,5(-2,77–0,3)*   | 1999  | 4,35±0,44  | 1,8(1,51–2,15)* | 2023 | 7,26±0,55 |
| C37-C39       | 1978 | 0,25±0,13  | 0,3(-1,43–1,98)   | 2002 | 0,43±0,23  | -21,2(-67,14–24,7) | 2005  | 0,18±0,12  | 3,8(1,73–5,89)* | 2023 | 0,52±0,22 |
| C40-C41       | 1978 | 0,98±0,27  | -1,3(-1,72–0,92)* | 2023 | 0,62±0,26  |                    |       |            |                 |      |           |

| Продолжение таблицы 2 |      |            |                   |      |            |                   |       |            |                    |       |            |
|-----------------------|------|------------|-------------------|------|------------|-------------------|-------|------------|--------------------|-------|------------|
| C43                   | 1978 | 1,63±0,33  | 3,6(3,37–3,74)*   | 2023 | 7,38±0,62  |                   |       |            |                    |       |            |
| C44                   | 1978 | 14,03±0,89 | 1,0(-0,07–1,99)   | 1991 | 15,82±0,88 | 3,8(3,33–4,34)*   | 2023  | 54,41±1,43 |                    |       |            |
| C48                   | 1978 | 0,46±0,18  | 4,2(2,87–5,49)*   | 1996 | 1,08±0,28  | -2,0(-3,77–0,26)* | 2011  | 0,62±0,25  | 16,5(11,78–21,25)* | 2023к | 1,47±0,29  |
| C50                   | 1978 | 18,07±1,07 | 4,1(3,72–4,5)*    | 1993 | 34,43±1,44 | 1,8(1,65–2,03)*   | 2023  | 61,44±1,72 |                    |       |            |
| C51,C52,C57           | 1978 | 1,68±0,3   | 0,4(0,23–0,61)*   | 2023 | 2,18±0,3   |                   |       |            |                    |       |            |
| C53                   | 1978 | 12,27±0,88 | -1,4(-1,77–0,97)* | 1995 | 10,31±0,78 | 1,5(1,14–1,9)*    | 2010  | 12,61±0,85 | -1,4(-2,01–0,76)*  | 2023  | 10,45±0,76 |
| C54                   | 1978 | 6,81±0,65  | 3,1(2,95–3,21)*   | 2023 | 27,08±1,11 |                   |       |            |                    |       |            |
| C56                   | 1978 | 8,33±0,72  | 2,5(0,87–4,16)*   | 1985 | 10,19±0,78 | 0,8(0,63–0,89)*   | 2023  | 13,74±0,9  |                    |       |            |
| C64,C65,C68           | 1978 | 1,56±0,34  | 8,4(7,62–9,08)*   | 1994 | 4,92±0,54  | 3,1(2,78–3,49)*   | 2023к | 10,78±0,71 |                    |       |            |
| C67                   | 1978 | 0,84±0,22  | 4,1(3,13–5,01)*   | 1997 | 1,74±0,28  | 1,1(0,65–1,63)*   | 2023  | 2,18±0,29  |                    |       |            |
| C69                   | 1978 | 0,47±0,17  | 1,9(0,94–2,77)*   | 2005 | 1,04±0,32  | -2,7(-8,46–3,05)  | 2013  | 0,72±0,25  | 5,7(3,48–7,84)*    | 2023  | 1,18±0,3   |
| C71                   | 1978 | 1,66±0,36  | 6,1(3,62–8,6)*    | 1990 | 3,09±0,48  | 1,4(1,01–1,71)*   | 2023  | 4,73±0,64  |                    |       |            |
| C74                   | 1978 | 0,01±0,01  | 11,9(7,96–15,92)* | 1999 | 0,44±0,18  | 0,8(-0,87–2,52)   | 2023  | 0,47±0,2   |                    |       |            |
| C81                   | 1978 | 1,57±0,35  | 2,8(1,85–3,69)*   | 1997 | 2,86±0,47  | -0,3(-0,8–0,16)   | 2023  | 2,5±0,5    |                    |       |            |
| C88-C90               | 1978 | 0,48±0,17  | 4,5(3,83–5,25)*   | 2007 | 2,03±0,31  | -0,5(-1,82–0,89)  | 2023  | 1,73±0,26  |                    |       |            |
| C82,0-C85,9,C96       | 1978 | 1,24±0,29  | 3,1(2,87–3,33)*   | 2023 | 5,66±0,56  |                   |       |            |                    |       |            |
| C91-C95               | 1978 | 3,45±0,5   | 0,7(-2,62–4,08)   | 1986 | 4,3±0,54   | 10,9(4,57–17,17)* | 1990  | 6,52±0,63  | 0,3(0,04–0,6)*     | 2023к | 6,04±0,65  |

ность трендов, когда происходило значительное ускорение статистически значимого снижения APC показателей: у женщин для рака желудка (в 2011 г., с -2,0% до -3,3% в год), а у мужчин для рака желудка (в 2008 г., с -1,6% до -3,0% в год) и рака губы (в 1996 г., с -2,1% до -5,6% в год).

Для отдельного ряда локализаций было отмечено две точки «перелома» тренда, что может свидетельствовать о многогранной природе воздействия факторов риска или о наложении ряда условий, в том числе и организационной компоненты. Можно выделить кривую заболеваемости, где статистически значимый рост в определенный год замедлялся и потом спустя время сменялся на статистически значимый спад. Это было характерно для динамик показателей заболеваемости раком легкого у мужчин (5,8% в год рост в 1987 г. замедлился до уровня в 1,6% в год, а с 1996 г. стал отрицательным с величиной -0,9% в год), рака слюнных желез (5,4% в год рост в 1986 г. замедлился до уровня в 1,0% в год, а с 2013 г. стал отрицательным с величиной -6,9% в год), рака мочевого пузыря (3,8% в год рост в 1995 г. замедлился до уровня в 0,5% в год, а с 2013 г. стал статистически незначимым). Другой формой кривых характеризуется заболеваемость, когда статистически значимый рост в определенный год сменялся на статистически значимый спад или плато, а затем спустя время опять сменялся на рост. Такая форма была характерна для заболеваемости раком поджелудочной железы у мужчин (4,8% в год рост в 1990 г. сменился на отрицательный -1,1% в год, а с 2003 г. опять стал положительным с величиной 1,7% в год) и у женщин (4,4% в год

рост в 1990 г. сменился на плато, а с 2007 г. опять стал положительным с величиной 2,5% в год), также у женщин раком желчного пузыря и других отделов желчевыводящих путей (2,4% в год рост в 1987 г. сменился на отрицательный -1,4% в год, а с 2002 г. опять стал положительным с величиной 0,9% в год), легкого (3,8% в год рост в 1987 г. сменился на отрицательный -1,5% в год, а с 1998 г. опять стал положительным с величиной 1,8% в год), ЗН забрюшинного пространства и брюшины (4,2% в год рост в 1996 г. сменился на отрицательный -2,0% в год, а с 2011 г. резко стал положительным с величиной 16,5% в год). Следует отметить, что, если у мужчин на сегодняшний день, заболеваемость раком легкого снижается, то у женщин наблюдается ее рост. Так соотношение женщин и мужчин, страдающих раком легкого в 1997 г. составляло 1:14, то в 2023 г. — 1:7. Такие изменения можно объяснить значительным увеличением количества курящих женщин в 90-е годы прошлого века. Третьей формой кривых характеризуется заболеваемость, когда статистически значимый рост в определенный год сменялся на статистически значимый спад, а затем, спустя время, темп снижения замедлялся. Такая форма была характерна для заболеваемости ЗН костей и хрящевой ткани у мужчин (8,1% в год рост в 1983 г. сменился на спад -3,1% в год, а с 2003 г. спад сменился на плато). Следует отметить, что после катастрофы на ЧАЭС ожидался подъем заболеваемости остеосаркомами из-за выброса остеотропных радиоактивных элементов (особенно  $^{90}\text{Sr}$ ). Однако, как видно из таблиц 1–2, роста заболеваемости не отмечалось. Четвертой формой кривых характеризуется динамика заболеваемости, когда после плато наблюдался резкий статистически значимый рост, который в определенный год замедлялся. Такая форма была характерна для заболеваемости раком почки у мужчин (после отсутствия статистически значимых изменений в динамике с 1984 г. начался резкий подъем заболеваемости с темпом прироста 9,8% в год, который в 1995 г. замедлился до

уровня 2,8% в год, а в 2003 г. спад сменился на плато), надпочечника (после отсутствия статистически значимых изменений в динамике в 1989 произошел стремительный скачок заболеваемости с темпом прироста 95,7% в год, который в 1993 г. замедлился и стал отрицательным -1,1% в год) и лейкозов (С91-95) (с 1978 по 1986 гг. — плато с последующим резким подъемом заболеваемости с темпом 11,6% в год, который прекратился с 1990 г.). Форма динамики заболеваемости лейкозами у женщин коррелирует с таковой у мужчин: после отсутствия статистически значимых изменений в динамике в 1986 произошел резкий подъем заболеваемости с темпом прироста 10,9% в год, который в 1993 г. замедлился до статистически значимого уровня 0,3% в год). Как и в случае с ЗН костей из-за выброса  $^{90}\text{Sr}$  ожидался подъем заболеваемости ЗН крови, однако, как было показано выше, значительного прироста заболеваемости отмечено не было. Динамику заболеваемости раком шейки матки можно охарактеризовать пятой формой: статистически значимое падение заболеваемости с 1978 г. до 1995 г. с темпом -1,4% в год, далее резкая смена отрицательного тренда на положительный с темпом 1,5% в год и опять резкая смена направления тренда на отрицательный (-1,4% в год) в 2013 г. Рак шейки матки заболевание вирусной этиологии, которое может быть предотвращено организационными методами профилактики и лечения предраковых заболеваний.

Динамика заболеваемости ЗН может меняться по ряду причин. Кроме воздействия канцерогенных факторов на нее могут влиять и организационные моменты. Например, усиление контроля за организацией сбора данных о новых случаях ЗН, скрининг ЗН с длительным скрытым периодом протекания (исследование на простат-специфичный антиген у мужчин, обязательный осмотр женщин врачом-акушером-гинекологом, массовое исследование крови и щитовидной железы у лиц, пострадавших от катастрофы на ЧАЭС), снижение доступности оказания медицинской помощи первичным звеном,

например, в результате ограничений, связанных с эпидемией COVID. Переход на новую классификацию болезней, не влияя на динамику заболеваемости всеми ЗН, приводил к изменению динамик для отдельных нозологий, которые в новой классификации были выделены в отдельные рубрики (например, множественная миелома и иммунопролиферативные заболевания). Увеличение доли морфологической верификации вело к снижению заболеваемости ЗН без детального уточнения (БДУ) и соответствующему росту заболеваемости ЗН с уточненным диагнозом. Организационная компонента обычно проявляется в резком изменении трендов заболеваемости в первые годы после внедрения нового подхода. В то же время, для установления связи канцерогенного фактора с заболеваемостью методами дескриптивной эпидемиологии требуется, чтобы его влияния распространялось на достаточно большую группу населения, он обладал сильным мутагенным эффектом и имел тропность к определенной ткани. Так, если действию фактора не подверглась значительная часть населения, то для распространенных локализаций ЗН увеличение заболеваемости на несколько дополнительных случаев в объеме популяции может быть не заметно, в связи с тем, что их доля сопоставима со стандартной ошибкой показателя. Поэтому связь между ЗН и отдельными факторами устанавливается методами аналитической эпидемиологии, когда проводится оценка риска в группе пострадавших лиц. Описательная эпидемиология запаздывает в установлении фактора риска. Для построения и анализа тренда нужно наличие трех и более точек (лет) наблюдения. Так первые статьи о росте заболеваемости РЩЖ [5] появились только спустя 6 лет после аварии, когда показатель заболеваемости уже вырос в несколько раз и начали отмечаться многочисленные случаи РЩЖ у детей. Можно предположить, что анализ заболеваемости редкими нозологическими формами ЗН может легко установить появление канцерогенного воздействия, когда годовой прирост может составлять  $\pm 100\%$  и более. Однако, в этом случае сложность со-

стоит в том, что динамики заболеваемости орфанными раками обычно не имеют четко направленной тенденции, значения показателя колеблются в широком диапазоне и для установления достоверного тренда требуется значительное количество человеко-лет наблюдения. В то же время результат дескриптивных эпидемиологических исследований может быть использован в будущем для установления сценария изменения заболеваемости при схожих инцидентах.

### **Выводы**

Схожесть динамик заболеваемости злокачественными новообразованиями для отдельных локализаций может говорить об их общей этиологии. Четко выраженные временные периоды резкого изменения частоты злокачественных новообразований позволяют провести их сопоставление с изменениями, происходящими во внешней среде, оценить их возможные взаимосвязи и на этой основе разработать подходы к первичной профилактике злокачественных новообразований. В результате анализа за 46 летний период было установлено больше 5 основных форм кривых динамических рядов, по сравнению с работой Аверкина Ю.И. и соавторов [2], которые имели от 0 до 3 точек излома. Значимый рост заболеваемости в ранний «постчернобыльский» период был отмечен только для рака кожи (у мужчин и женщин), шейки матки, грудной железы у мужчин и злокачественных новообразований надпочечника у мужчин. Однако ни для одной из приведенных локализаций форма динамического ряда и темпы прироста не были схожи с таковой для рака щитовидной железы. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы в отличие от других локализаций имела 3 точки излома тренда у женщин и 4 – у мужчин, и в целом характеризовалась положительными темпами прироста.

### **Библиографический список**

1. Radiation. Volume 100D [Electronic resource] : a rev. of human carcinogens // International Agency for Research on Cancer. – Mode of access: <https://pub->

lications.iarc.fr/\_publications/media/download/3045/d295876be020b721ff7209083d5782c910b2ed1e.pdf. – Date of access: 10.07.2020.

2. Онкологическая ситуация в Республике Беларусь до и после аварии на ЧАЭС / И.В. Залуцкий, Ю.И. Аверкин, Н.А. Артёмова, А.А. Машевский // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 1(7). – С. 24–31.

3. ЧЕРНОБЫЛЬ: последствия Катастрофы для человека и природы / А.В. Яблоков, В.Б. Нестеренко, А.В. Нестеренко, Н.Е. Преображенская. – Киев: Университет, 2011. – С. 481–579.

4. Sources and effects of ionizing radiation : UNSCEAR 2000 rep. to the Gen. Assembly with sci. annexes : in 2 vol. / UN, Sci. Comm. on the Effects of

Atomic Radiation. – New York : UN, 2000. – Vol. 1 : Sources. – 654 p ; Vol. 2 : Effects. – 566 p., 2008, 2021

5. Kazakov, V.S. Thyroid cancer after Chernobyl / V.S. Kazakov, E.P. Demidchik, L.N. Astakhova // Nature. – 1992. – Vol. 359. – P. 21.

6. Анализ заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Беларусь / Е.Л. Богдан [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2017. – № (1). – С. 29–41.

7. Fridman, M. The incidence trends of papillary thyroid carcinoma in Belarus during the post-Chernobyl epoch / M. Fridman, O. Krasko, I. Veyalkin // Cancer Epidemiol. – 2025. – Vol. 95. – P. 102745. doi: 10.1016/j.canep.2025.102745

**I.V. Veyalkin, V.A. Rozhko, S.N. Nikonovich,  
O.I. Zubets, V.B. Masyakin, V.N. Bortnovsky**

#### **ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF THE INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE REPUBLIC OF BELARUS BEFORE AND AFTER THE CHERNOBYL DISASTER**

The dynamics of age-standardized incidence rates of malignant neoplasms in the Republic of Belarus before and after the Chernobyl disaster has been analyzed. As a result of the analysis over a 46-year period (from 1978 to 2023), more than 5 shapes of dynamic curves were identified. They had from 0 to 3 joint points. A significant increase in the cancer incidence in the early «post-Chernobyl» period was noted only for skin cancer (in men and women), cervical cancer, breast cancer in men, and adrenal gland cancer in men. However, no localizations had the shape of the dynamics similar to the shape of the curve for thyroid cancer incidence. The dynamics of thyroid cancer incidence, unlike other localizations, had 3 trend breakpoints in women and 4 in men, and was generally characterized by positive growth rates.

**Key words:** incidence rates, radiation factor, cancer, average annual percentage change, ASR

*Поступила 10.03.25*

УДК [615.33:615.015.8]:579.842.16  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-1(33)-66-72

М.А. Корнеева<sup>1</sup>, И.А. Семёник<sup>1</sup>,  
А.О. Чеботарь<sup>1</sup>, С.Н. Рябцева<sup>1</sup>,  
С.А.Гузов<sup>2</sup>

## ХАРАКТЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ЛЁГОЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19

<sup>1</sup>ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро», Минск, Беларусь

В статье представлены новые отличительные черты иммунной реакции в лёгочной паренхиме пациентов с верифицированной инфекцией COVID-19, выявленные при анализе характера иммуногистохимической экспрессии маркеров CD8, CD4 и IL-6. Оценена связь между гистологическими изменениями паренхимы лёгких пациентов и тяжестью клинических проявлений COVID-19. Изучена экспрессия IL-6 как одного из основных медиаторов цитокинового шторма. Установлено, что в паренхиме лёгких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выявлена атипичная экспрессия маркеров CD4 и CD8 в цитоплазме альвеолярных макрофагов и десквамированных пневмоцитов II типа. При развитии цитокинового шторма у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, запускается механизм формирования раннего интерстициального фиброза лёгких, выраженность и тяжесть которого зависят от клинико-лабораторных показателей цитокинового шторма.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, цитокиновый шторм, CD8, CD4, IL-6

### Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, является потенциально опасным острым респираторным заболеванием, преимущественно с воздушно-капельным механизмом передачи. COVID-19 проявляется широким спектром симптомов, данное заболевание классифицируется как инфекционное, при котором чрезмерная воспалительная реакция является основной причиной неблагоприятного клинического исхода [1].

Клинические проявления инфекции COVID-19 неоднородны, заболевание может протекать как бессимптомно, так и с развитием клинической картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выраженной иммунной реакции в виде цитокинового шторма (ЦШ) и прогрессирующей полиорганной недостаточности с высокой летальностью [2]. Показано, что COVID-19-ассоциированный ОРДС отличается от классического варианта дистресс-синдрома: характеризуется

неоднородностью и нарушением классической стадийности течения диффузного альвеолярного повреждения [3, 4].

Как известно, основным рецептором клеток, с которым связывается S-белок оболочки вируса SARS-CoV-2, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который широко представлен в тканях человека [5, 6]. Тот факт, что у некоторых людей с высокой вирусной нагрузкой наблюдаются минимальные симптомы, а у некоторых с тяжёлыми симптомами вирусная нагрузка остаётся низкой, позволяет предположить, что SARS-CoV-2 способствует развитию гипервоспалительной реакции, которая приводит к прогрессированию заболевания и повышает смертность при COVID-19 [7, 8]. При этом установлено, что иммунная реакция пациентов с новой коронавирусной инфекцией характеризовалась изменением соотношения CD4/CD8 лимфоцитов в крови [9–11].

Исходя из вышесказанного, исследование иммунной реакции в лёгочной ткани с

разным клиническим течением COVID-19 является актуальным.

**Целью** данного исследования было изучить экспрессию маркеров провоспалительного цитокина IL-6 и Т-лимфоцитов (CD8 и CD4) в лёгочной ткани пациентов с разным клиническим течением COVID-19.

#### Материал и методы исследования

В исследование были включены 49 пациентов, возраст которых варьировал от 28 до 91 года; средний составил  $63,8 \pm 2,1$  года. В общей выборке пациентов распределение по полу оказалось практически равным (М:Ж=1:1,04): мужчины составили 51% со средним возрастом в  $62,9 \pm 2,9$  года, женщины — 49%, средний возраст —  $64,8 \pm 3,7$  года.

Первую группу исследования (n=28) составили пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, с поражением лёгких и развитием гипериммунной реакции в виде цитокинового шторма. В группу исследования были включены 16 (57,1%) мужчин и 12 (42,9%) женщин. Соотношение по полу составило 1,3:1. Средний возраст пациентов —  $63,2 \pm 3,1$  года.

В качестве материала исследования использовали стационарные карты пациента и гистологический материал — фрагменты лёгочной ткани пациентов, умерших в различных учреждениях здравоохранения города Минска с прижизненно верифицированной новой коронавирусной инфекцией. После аутопсии фрагменты лёгких фиксировали в течение 24 ч в 10% нейтральном забуференном растворе формалина, подвергали рутинной гистологической проводке и заливке в парафин с последующим изготовлением серийных парафиновых срезов толщиной 4 мкм. Далее препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, а также выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. Для проведения ИГХ реакции использовали первичные антитела, инкубацию с которыми проводили во влажной камере при 4°C в течение 12 ч (таблица 1). Для визуализации реакции с первичными антителами использовали систему де-

**Таблица 1** — Характеристика первичных антител

| Антитела                          | Клон, фирма             | Разведение | pH буфера |
|-----------------------------------|-------------------------|------------|-----------|
| моноклональные антитела anti-CD4  | ZM180, Zeta Corporation | 1:200      | 6,0       |
| моноклональные антитела anti-CD8  | EP1150Y, Abcam          | 1:250      | 6,0       |
| поликлональные антитела anti-IL-6 | E-AB-65802, Elabscience | 1:250      | 9,0       |

текции Mouse/Rabbit UnoVue HRP/DAB Detection system (UMR1000PD, «Diagnostic BioSystems», США). Последующее контрастное окрашивание гематоксилином Майера позволило визуализировать ядра клеток. После оцифровки микропрепаратов с помощью сканирующего микроскопа Leica Aperio AT2 исследование сканов и изготовление микрофотографий проводили в программе Slide Viewer 2.5.0.143918.

Анализ иммуногистохимического окрашивания к маркеру IL-6 в лёгочной ткани проведён полуколичественным способом в баллах: оценивали степень распространения и выраженности ИГХ реакции. Степень распространения продукта реакции оценивали во всём срезе на малом увеличении микроскопа (x40): отсутствие реакции — 0 баллов, очаговая реакция — 1 балл, очагово-диффузная — 2 балла, диффузная — 3 балла. На большом увеличении микроскопа (x400) оценивали степень выраженности реакции (количество клеток с интенсивным коричневым окрашиванием): 0 баллов — отсутствуют или единичные клетки в поле зрения, 1 балл — слабая реакция (единичные клетки), 2 балла — умеренная реакция, 3 балла — выраженная реакция. Итоговый балл (иммунопозитивность IL-6) каждого образца был рассчитан путём умножения двух показателей [12].

Иммуногистохимическое исследование экспрессии маркеров CD4 и CD8 проведено полуколичественным способом в баллах, аналогично IL-6, а также с помощью программного приложения ImageJ (США) и его

приложения «MultiPoint». В ручном режиме проводили подсчёт числа CD8+ и CD4+ лимфоцитов в неперекрываемых полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$  в так называемых «горячих точках», т.е. местах наибольшего скопления лимфоцитов.

Верификация развития иммунной реакции в виде цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 выполнена на основании клинико-диагностических критериев (температура тела пациента, уровень ферритина, D-димеров, IL-6, С-реактивного белка и соотношение лимфоцитов и нейтрофилов в крови пациента), предложенных С.С. Бобковой и соавторами [13].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 12 (StatSoft, США). Данные описательной статистики представлены в виде медианы (Me) и квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ) в случае распределения числовых признаков, отличающихся от закона нормального распределения и в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) — при нормальном распределении признака. С целью проверки статистической нулевой гипотезы об однородности групп исследования использовали непараметрические методы: при сравнении двух групп с помощью непараметрического U-критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием теста Спирмена. Для всех статистических тестов значение  $p < 0,05$  считалось значимым.

### Результаты исследования

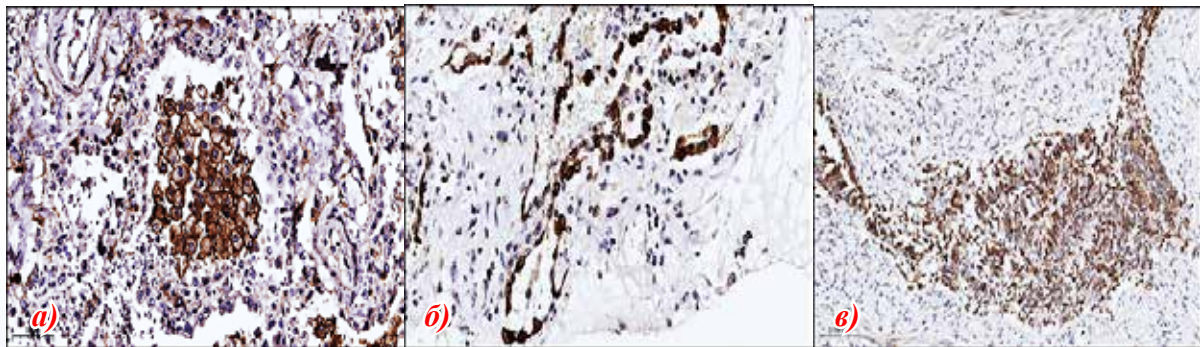
При гистологическом исследовании в лёгочной паренхиме пациентов выявлены изменения, характерные для стадии отёка в пяти (17,9%) случаях, образования гиалиновых мембран — в двух (7,1%) случаях. В 21 (75,0%) наблюдениях выявлены признаки прогрессирования альвеолярного повреждения. В 22 (78,6%) случаях выявлены фиброзные разрастания разной степени выраженности: от слабой (6/27,3%), умеренной (14/63,6%) до выраженной (2/9,1%). В 15 (53,6%) наблюдениях выявлен тромбоз мел-

ких и средних сосудов лёгких. Лимфоидная воспалительная инфильтрация в лёгочной паренхиме отмечена в 27 (96,4%) случаях. В двух (7,1%) случаях воспалительная реакция носила очаговый характер, в шести (21,4%) — очагово-диффузный, в преобладающем количестве случаев (19/67,9%) — диффузный характер. В 21 (75%) случае выявлена скудная лимфоидная инфильтрация, в четырёх (14,3%) — умеренная, в двух (7,1%) — выраженная. В одном (3,6%) образце лёгочной ткани лимфоидная инфильтрация отсутствовала. В 16 (57,1%) образцах отмечена гнойная инфильтрация.

Во всех случаях при ИГХ окрашивании в ткани лёгких выявлена положительная экспрессия провоспалительного цитокина IL-6 в цитоплазме альвеолярных макрофагов, клетках лимфоцитарного и гнойного инфильтрата, эндотелии сосудов, в гиперплазированных пневмоцитах II типа. Распространение IL-6-позитивных клеток в лёгочной паренхиме носило диффузный (21/75%) и очагово-диффузный (7/25%) характер. Степень выраженности ИГХ реакции варьировала от слабой (4/14,3%) до умеренной (19/67,9%) и выраженной (5/17,8%). Общий балл иммунорезистентности IL-6 в данной группе исследования составил 6,0 (4,0; 6,0).

Во всех анализируемых фрагментах лёгких пациентов с цитокиновым штормом выявлены CD8 и CD4-позитивные клетки (рисунок 1).

Более чем в половине случаев (16/57,1%) обнаружена нетипичная экспрессия данных белков. Кроме лимфоцитов, экспрессия маркеров отмечена в альвеолярных макрофагах, которые локализовались группами или единичными клетками в просвете альвеол (рисунок 1а). При этом наблюдалось более выраженное окрашивание мембраны альвеолярных макрофагов, чем их цитоплазмы. Положительная экспрессия маркеров CD8 и CD4 выявлена в пневмоцитах II типа, которые, как правило, были десквамированы и локализовались в просвете альвеол или вблизи альвеолярной стенки, формируя конгломераты и/или «цепочки» клеток (рисунок 1б). Экспрессия



а — экспрессия маркера Т-хелперов (CD4) в макрофагах лёгких, иммуногистохимия, увеличение  $\times 400$ ; б — экспрессия маркера цитотоксических лимфоцитов (CD8) в пневмоцитах лёгких, иммуногистохимия, увеличение  $\times 400$ ; в — экспрессия маркера CD8 в эпителии бронха лёгких, иммуногистохимия, увеличение  $\times 200$

**Рисунок 1** — Нетипичная экспрессия маркеров CD4 и CD8 в лёгочной паренхиме пациентов с COVID-19

CD8 также была обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол (рисунок 1в).

Распространение CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов с ЦШ представлены в таблице 2.

В двух (7,2%) случаях экспрессия CD8 в лимфоцитах отсутствовала или встречались единичные клетки в поле зрения. Степень выраженности ИГХ экспрессии CD8 в других клетках лёгочной паренхимы варьировала от умеренной (12/42,9%) до слабой (4/14,2%), в 12 (42,9%) случаях была отрицательной. Общий балл иммунопозитивности CD8 в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования составил 5,0 (3,0; 9,0).

В двух (7,1%) случаях CD4<sup>+</sup>-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки. Степень выраженности экспрессии CD4 в других клетках оценена как слабая (4/14,3%), умеренная (9/32,1%) и выраженная (3/10,7%), в 12 (42,9%) случаях — была отрицательной. Общий балл иммунопозитивности CD4 в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования составил 4,0 (3,0; 9,0).

Вторую группу исследования (n=21) составили пациенты, инфицированные новым штаммом коронавируса, с поражением лёгких без проявлений ЦШ. В группу исследования были включены 12 (57,1%) женщин и девять (42,9%) мужчин, соотношение по полу составило 1,3:1. Средний возраст пациентов —  $64,7 \pm 3,5$  года.

При гистологическом исследовании в лёгочной паренхиме пациентов выявлены изменения, характерные для стадии отёка, в девяти (42,9%) случаях и стадии альвеолярного повреждения — в 12 (57,1%) наблюдениях. В 13 (61,9%) случаях выявлены фиброзные разрастания в лёгких разной степени выраженности: от слабой (6/46,1%), умеренной (5/38,5%) до выраженной (2/15,4%). В 15 (71,4%) наблюдениях отмечен тромбоз мелких и средних сосудов лёгких. В 17 (81%) случаях выявлена лимфоидная воспалительная инфильтрация в лёгочной паренхиме, которая носила очаговый (3/14,3%), очагово-диффузный (3/14,3%) и, в преобладающем количестве случаев, (11/52,4%) диффузный ха-

**Таблица 2** — Иммуногистохимическая экспрессии маркеров CD4 и CD8 в лимфоцитах лёгочной паренхимы пациентов первой группы исследования, n=28

| Тип лимфоцитов              | Характер распространения позитивных клеток, n/% |                   |          | Степень выраженности экспрессии, n/% |           |            |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|----------|--------------------------------------|-----------|------------|
|                             | диффузное                                       | диффузно-очаговое | очаговое | слабая                               | умеренная | выраженная |
| CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты | 19/67,9                                         | 9/32,1            | 0/0      | 23/82,1                              | 3/10,7    | 0/0        |
| CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты | 16/57,2                                         | 10/35,7           | 2/7,1    | 18/64,3                              | 7/25      | 1/3,6      |

**Таблица 3** — Иммуногистохимическая экспрессия маркеров CD4 и CD8 в лимфоцитах лёгочной паренхимы пациентов второй группы исследования, n=21

| Тип лимфоцитов | Характер распространения позитивных клеток, n/% |                   |          | Степень выраженности экспрессии, n/% |           |            |
|----------------|-------------------------------------------------|-------------------|----------|--------------------------------------|-----------|------------|
|                | диффузное                                       | диффузно-очаговое | очаговое | слабая                               | умеренная | выраженная |
| CD8+-лимфоциты | 13/61,9                                         | 6/28,6            | 2/9,5    | 14/66,7                              | 2/9,5     | 0/0        |
| CD4+-лимфоциты | 7/33,3                                          | 13/61,9           | 1/4,8    | 11/52,4                              | 6/28,6    | 2/9,5      |

рактер. В 13 (61,9%) случаях лимфоидная инфильтрация определялась в виде слабо выраженной (скудной) инфильтрации интерстициального пространства лёгких, в четырёх (19%) — умеренно выраженной инфильтрации. В четырёх (19%) образцах лимфоидная инфильтрация отсутствовала или была представлена единичными клетками. В 12 (57,1%) случаях присутствовала гнойная инфильтрация.

При ИГХ исследовании во всех исследуемых случаях (21/100%) в паренхиме легких была выявлена положительная экспрессия провоспалительного цитокина IL-6 с диффузным (10/47,6%), очагово-диффузным (10/47,6%) и очаговым (1/4,8%) характером распространения позитивных клеток. Степень выраженности ИГХ реакции варьировала от слабой (7/33,3%) до умеренной (12/57,1%) и выраженной (1/4,8%). В одном случае (4,8%) позитивная экспрессия IL-6 определялась в единичных клетках, в связи с чем степень выраженности реакции была оценена в 0 баллов. Общий балл иммунопозитивности IL-6 составил 4,0 (2,0; 6,0).

Распространение CD8- и CD4-лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов без признаков ЦШ представлено в таблице 3.

В пяти (23,8%) случаях CD8+-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки в поле зрения, а потому реакция оценена в 0 баллов. В восьми (38,1%) случаях выявлено позитивное ИГХ-окрашивание к маркеру CD8 в альвеолярных макрофагах, десквамированном альвеолярном эпителии и бронхиолярный эпителий. Степень выраженности ИГХ реакции с CD8 в других клетках оценена как умеренная (4/19%), слабая (3/14,3%) и выраженная (1/4,8%); в 13 (61,9%) случаях она была отрицательной.

Общий балл иммунопозитивности CD8 в лёгочной ткани пациентов второй группы исследования составил 3,0 (2,0; 6,0).

В двух (9,5%) случаях CD4+-лимфоциты отсутствовали или встречались единичные клетки в поле зрения, в связи с чем реакция оценена в 0 баллов. В девяти (42,9%) образцах выявлено позитивное ИГХ-окрашивание к маркеру CD4 в других клетках лёгочной ткани. Степень выраженности ИГХ реакции с CD4 в других клетках была умеренной (5/23,8%), слабой (2/9,5%) и выраженной (2/9,5%). В 12 (57,2%) случаях экспрессия отсутствовала. Общий балл иммунопозитивности CD4 в лёгочной ткани пациентов второй группы исследования составил 4,0 (2,0; 8,0).

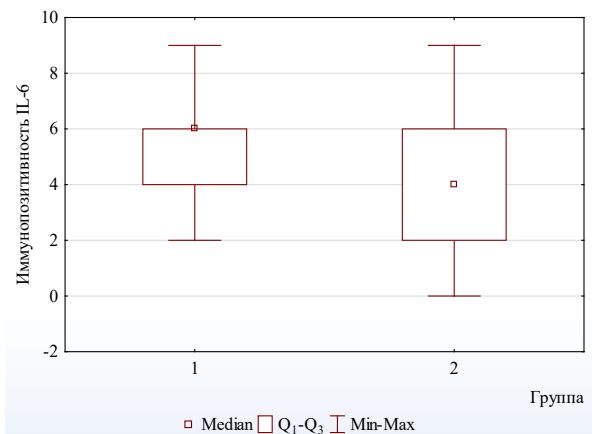
При обработке данных не установлено статистически значимых различий в группах исследования по экспрессии маркеров CD4 ( $p=0,262$ ) и CD8 ( $p=0,066$ ). В группе пациентов с ЦШ отмечалось значимое преобладание количества CD4+-лимфоцитов над CD8+-лимфоцитами в лёгочной паренхиме ( $p=0,003$ ). Аналогичная картина выявлена и в группе пациентов без ЦШ ( $p=0,002$ ). В обеих группах обнаружены клетки с несвойственной экспрессией маркеров CD4/CD8 (альвеолярные макрофаги, эпителий бронхиального дерева, пневмоциты II типа), что, возможно, и приводило к «излишней» активации (разгоранию) воспалительной реакции, которая характеризуется выбросом большого количества цитокинов и в конечном итоге способствует прогрессированию диффузного альвеолярного повреждения с развитием фиброза лёгких при данной патологии. Так, положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между характером выраженности ИГХ реакции CD4/CD8 и степенью

фиброзных разрастаний в лёгочной ткани пациентов первой группы исследования: в образцах лёгких со слабой степенью выраженности фиброзных разрастаний ИГХ экспрессия маркеров была слабой или вообще отсутствовала ( $r_s=0,509$ ,  $p=0,002$  для CD8 и  $r_s=0,521$   $p=0,028$  для CD4). В группе пациентов без ЦШ положительная корреляционная взаимосвязь установлена между характером выраженности ИГХ экспрессии CD4 и стадией морфологических изменений в лёгких ( $r_s=0,548$ ,  $p=0,01$ ).

Статистически значимые различия в группах исследования установлены по степени распространения ИГХ реакции ( $p=0,044$ ), характеру выраженности ( $p=0,030$ ) и общей иммунопозитивности маркера провоспалительного интерлейкина IL-6 ( $p=0,014$ ). Установлено, что течение новой коронавирусной инфекции, которая сопровождается развитием ЦШ, характеризуется увеличением продукции IL-6 в паренхиме лёгких по сравнению с течением данной вирусной инфекции без развития ЦШ. Так, в группе пациентов с цитокиновым штормом общий балл иммунопозитивности IL-6 статистически значимо выше, чем в группе пациентов без цитокинового шторма ( $p=0,014$ ) (рисунок 2).

### Заключение

Полученные результаты согласуются с другими литературными источниками, свидетельствующими об изменении соотношения CD4/CD8 лимфоцитов у пациентов с COVID-19 [9–11] и открывают новые сведения об отличительных чертах иммунной реакции в лёгких при данной инфекции. Воспалительная реакция в лёгочной паренхиме пациентов, инфицированных новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2, характеризовалась преобладанием субпопуляции Т-хелперов над субпопуляцией цитотоксических лимфоцитов в клеточном инфильтрате независимо от характера течения инфекции. При этом отмечена атипичная экспрессия маркеров CD4/CD8 в пневмоцитах II типа и эпителии бронхиального дерева, что указывает на их транс-



**Рисунок 2 — Иммунопозитивность провоспалительного цитокина IL-6 в лёгочной паренхиме пациентов двух групп исследования (в баллах)**

формацию в иммунокомпетентные клетки и вовлечение в воспалительную реакцию.

Прогрессирование лёгочной патологии при COVID-19 с развитием цитокинового шторма сопровождалось более выраженным распространением и степенью иммуногистохимической экспрессии провоспалительного цитокина IL-6, что подтверждает более выраженную иммунную реакцию в данных случаях. При этом выраженность экспрессии анализируемых маркеров лимфоцитов (CD8 и CD4) коррелировала с прогрессированием поражения лёгких, что приводило к формированию фиброзной ткани и усугубляло течение заболевания у пациентов с развитием цитокинового шторма. Таким образом, полученные данные указывают на различие активности Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов в лёгочной паренхиме пациентов с COVID-19 при формировании цитокинового шторма и без него.

Научно-исследовательская работа выполнена в рамках проекта БРФФИ №М21М-064 «Изучить характер клеточных реакций в лёгочной паренхиме при развитии цитокинового шторма у пациентов с вирусной инфекцией».

### Библиографический список

1. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19: Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.

2. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival / D.M. Del Valle [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26. – P. 1636-1643.
3. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497-506.
4. Northwell COVID-19 Research Consortium: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 2052-2059.
5. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu [et al.] // Int. J. Oral Sci. – 2020. – Vol. 12, no. 1. – P. 8.
6. Magrone, T. Focus on receptors for Coronaviruses with special reference to angiotensin-converting Enzyme 2 as a potential drug target – a perspective / T. Magrone, M. Magrone, E. Jirillo // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. – 2020. – Vol. 20, no. 6. – P. 807-811.
7. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immune suppression / P. Mehta [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033-1034.
8. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19 / D.A. Dorward [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 203. – P. 192-201.
9. Biomarker profiles associated with COVID-19 severity and mortality / S. Sánchez-Díez [et al.] // CIMB. – 2023. – Vol. 45. – P. 1998-2012.
10. Characteristics of lymphocyte subsets and inflammatory factors in patients with COVID-19 / Z. Chen [et al.] // Heliyon. – 2024. – Vol. 20, no. 10(6). – P. 1-11.
11. Persistent lymphocyte reduction and interleukin-6 levels are independently associated with death in patients with COVID-19 / Y. Xu [et al.] // Clin. Exp. Med. – 2023. – Vol. 23, no. 7. – P. 3719-3728.
12. Chemokine CXCL14 is associated with prognosis in patients with colorectal carcinoma after curative resection / J. Zeng [et al.] // J. Transl. Med. – 2013. – Vol. 11. – P. 6-12.
13. Critical appraisal of the cytokine storm concept in new coronavirus disease COVID-19. Review / S.S. Bobkova [et al.] // Annals of Critical Care. – 2021. – №1. – P. 57-68.

**М.А. Корнеева, И.А. Сямоник, А.О. Чабатар, С.Н. Ржабтсева, С.А. Гузов**

#### **CHARACTER OF INFLAMMATORY RESPONSE IN PULMONARY PARENCHYMA OF PATIENTS WITH DIFFERENT CLINICAL COURSES OF COVID-19**

COVID-19 presents with a wide range of symptoms and is classified as an infectious disease in which an excessive inflammatory response is the main cause of poor clinical outcome. Further research into the issues of pathogenesis, morphogenesis, especially features of the inflammatory response during infection caused by the SARS-CoV-2 virus is promising. The aim of this study was to evaluate the relationship between histological changes in the lung parenchyma of patients and the severity of clinical manifestations of COVID-19. The object of the study was lung tissue from patients with verified new coronavirus infection SARS-CoV-2 using PCR testing and hospital records of patients. Immunohistochemical analysis with CD8 and CD4 antibodies was performed to identify cytotoxic and helper T lymphocytes in lung tissue. The expression of IL-6 as one of the main mediators of the cytokine storm was studied. It was found that in the lung parenchyma of patients infected with the new strain of coronavirus SARS-CoV-2, atypical expression of CD4 and CD8 markers was detected in the cytoplasm of alveolar macrophages and desquamated type II pneumocytes. With the development of a cytokine storm in patients infected with the SARS-CoV-2 virus, a mechanism for the formation of early interstitial pulmonary fibrosis is triggered, the severity of which depends on the clinical and laboratory parameters of the cytokine storm.

**Key words:** COVID-19, cytokine storm, pulmonary inflammatory infiltration, CD8, CD4, IL-6

*Поступила 30.09.24*

## СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ТКАНИ ТИМУСА МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

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

Тимус, являясь центральным, или первичным лимфоидным органом иммунной системы, играет важнейшую роль в создании и поддержании подходящей микросреды для осуществления дифференцировки предшественников Т-лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки, а также отборе и дифференцировке Т-клеток, интеграции различных популяций тимоцитов и макрофагов для реализации иммунного ответа. Всё это определяет чувствительность тимуса к воздействиям различного рода стресс-факторов, например, таких как ионизирующее излучение, стресс, вредные привычки, и т.д. Высокие темпы развития и внедрения в повседневную жизнь устройств беспроводной передачи данных — сотовой связи, Wi-Fi, — которые являются источником радиочастотных электромагнитных полей, ставят перед учёными крайне важную задачу оценки возможности неблагоприятного воздействия данного вида излучения на здоровье человека и, в частности, на его иммунную систему.

Целью настоящей работы являлся анализ содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИФ- $\gamma$  в ткани тимуса мышей, подвергнутых хроническому воздействию электромагнитного поля (ЭМП) Wi-Fi-устройства (2,45 ГГц, ППЭ-0,46 $\pm$ 0,37 мкВт/см<sup>2</sup>, 24 ч/сутки, ежедневно) начиная с 30 дневного возраста и до достижения ими 7 месяцев.

Выявленные изменения в содержании провоспалительных цитокинов в ткани тимуса мышей, подвергнутых хроническому воздействию низкоинтенсивного ЭМП, указывают на возможность данного фактора оказывать влияние на морфофункциональную активность тимуса, включая молекулярные механизмы, лежащие в основе дифференцировки и миграции Т-клеток, что может привести к изменению регуляторных функций Т-клеток и их роли в иммунной системе.

**Ключевые слова:** электромагнитное поле, Wi-Fi, тимус, цитокины, мыши

### **Введение**

Тимус, выступая одним из центральных органов иммунной системы, является чувствительным звеном к стресс-факторам техногенной природы. Одним из таких факторов выступает электромагнитное излучение (ЭМИ), уровень которого продолжает расти в связи с многоцелевым применением источников ЭМИ. Внедрение новых технических средств, создающих радиочастотные электромагнитные поля (РЧ ЭМП), способствует увеличению масштаба и интенсивности их воздействия на человека в частности, и биосферу в целом [1]. Расту-

щее беспокойство о возможных негативных последствиях воздействия ЭМП устройств беспроводной связи подтверждается увеличивающимся количеством исследований в этом направлении. Большое количество работ направлено на изучение влияния РЧ ЭМП на морфометрические показатели тимуса. В них показана стимуляция иммунного ответа на основании данных о повышении пролиферативной активности Т-клеток, но практически отсутствуют экспериментальные данные, объясняющие механизм биологического действия данного вида излучения [1–2].

Тимус, являясь центральным, или первичным лимфоидным органом иммунной системы, играет важнейшую роль в создании и поддержании подходящей среды для осуществления антигеннезависимой дифференцировки костномозговых предшественников Т-лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки, а также отборе и дифференцировке Т-клеток, интеграции различных популяций тимоцитов и макрофагов для реализации иммунных ответов [3–5].

Чувствительность тимуса определяется его средой, которая представляет собой сложную сеть взаимодействий, включающую нелимфоидные клетки, представленные эпителиальными клетками тимуса, цитокинами (ЦК), хемокинами, элементами внеклеточного матрикса, матриксными металлопротеиназами и другими растворимыми белками. Эпителиальная сеть тимуса является основным компонентом его микроокружения, как морфологически, так и фенотипически ограничивающим гетерогенные области в долях тимуса и выполняющим важную роль на определённых стадиях созревания Т-клеток [6]. Кроме того, по функциональным параметрам различают поддерживающие клетки и секреторные клетки, являющиеся источником тимических гормонов и гуморальных факторов, таких как хемокины и ЦК [7].

ЦК служат молекулярными посредниками между иммунными клетками и, как известно, играют важную роль в функционировании тимуса [4, 8]. Их роль заключается в обеспечении конститутивных процессов, таких как миграция и развитие тимоцитов, регуляция количества клеток в клеточных популяциях. Кроме того, большое количество ЦК, вырабатываемых тимусом, поддерживают тонкий баланс между пролиферацией, созреванием, активацией, дифференцировкой и подавлением апоптоза тимоцитов. Почти все типы тимических клеток могут вырабатывать ЦК, но основными продуцентами являются эпителиальные клетки и тимоциты. Показано, что ЦК действуют как аутокринным, так и паракринным путём, а их воздействие

ограничено внутренним пространством органа. Эффективность реализации эффектов ЦК определяется экспрессией рецепторов на поверхности клеток тимуса [9].

В связи с вышеизложенным, *целью* настоящей работы явилось изучение содержания некоторых провоспалительных ЦК в ткани тимуса мышей, подвергнутых хроническому воздействию электромагнитного поля оборудования Wi-Fi (2,45 ГГц).

### **Материал и методы исследования**

Исследования выполнены на 56 мышах линии Af обоего пола в возрасте одного месяца на начало эксперимента. Все животные были разделены на четыре группы: 1. Контроль самцы (n=14) — не подвергавшиеся воздействию ЭМП; 2. Контроль самки (n=14) — не подвергавшиеся воздействию ЭМП; 3. Wi-Fi самцы (n=14) — животные, подвергавшиеся воздействию ЭМП устройства Wi-Fi; 4. Wi-Fi самки (n=14) — животные, подвергавшиеся воздействию ЭМП устройства Wi-Fi. Облучение животных проводили на протяжении 6 месяцев, начиная с возраста 30 дней. Таким образом, на момент окончания эксперимента возраст животных составлял в среднем 7 месяцев.

Исследования проводились в виварии на базе 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 экспериментальной групп содержались в соответствии с принципами Надлежащей лабораторной практики (OECD Guide 1:1998, IDT, ГОСТ 33044-2014). 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. Роутер размещался в центральной части рабочей зоны (1,2×0,8 м), в которой находилось 4 пластиковые клетки с животными. Облучение проводилось на

частоте 2,45 ГГц 24 часа в день 7 дней в неделю. Расстояние от источника излучения (роутер) 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 восьми точках на расстоянии 20 см от источника облучения и не превышала 5,83 мкВт/см<sup>2</sup>, составляя в среднем  $0,46 \pm 0,37$  мкВт/см<sup>2</sup>.

По окончании воздействия животных контрольной (n=28) и экспериментальной (n=28) групп соответствующего пола наркотизировали (эфирный наркоз), подвергали декапитации, выделяли тимус с немедленной глубокой заморозкой в жидком азоте.

В гомогенатах ткани проводили иммуноферментный анализ содержания интерлейкина-1 бета (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона-гамма (ИФ- $\gamma$ ) с помощью наборов Elabscience (Китай). Измерение содержания выполняли на микропланшетном ридере Tecan Infinite M200 (Tecan Ltd., Швейцария). Расчёт содержания ЦК проводили на грамм ткани.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ Graph Pad Prism 8.3. Значимость наблюдаемых отличий двух независимых групп по количественному признаку оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Данные представлены как медиана (Me — 50-й перцентиль), интерквартильный интервал (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) и размах min — max. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5% (p < 0,05).

### **Результаты исследования**

По данным некоторых исследователей, основными продуцентами ЦК в тимусе являются эпителиальные клетки тимуса и тимоциты [8, 10]. Основная роль ЦК в тимусе — медиаторная, обеспечивающая межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию, а также регуляцию конститутивных процессов, протекающих в тимусе.

Известно, что ИЛ-1 опосредует широкий спектр воспалительных и кроветворных процессов. Известный в первую очередь как воспалительный агент, он, однако, оказывает разнообразное воздействие на многочисленные типы клеток. Помимо хорошо известной функции, связанной с воспалением, ИЛ-1 также играет важную роль в развитии Т-клеток. Известно, что взаимодействие между стромальными клетками и тимоцитами может быть опосредовано ИЛ-1. Следует отметить, что помимо воздействия на тимоциты, ИЛ-1 также индуцирует синтез ДНК и морфологические изменения в «клетках-няньках» тимуса и стимулирует эпителиальные клетки тимуса к выработке других ЦК, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ингибирующий лейкемию фактор. Данные исследования показывают, что ИЛ-1, вырабатываемый стромальными клетками тимуса, служит аутокринным/паракринным фактором, регулирующим выработку ЦК в тимусе [10].

Анализ полученных данных о содержании провоспалительного ЦК ИЛ-1 $\beta$  в ткани тимуса мышей, подвергнутых воздействию ЭМП показал, что по истечении 6 месяцев облучения у самцов и самок мышей линии Af происходит статистически значимое снижение содержания данного маркера на 28,4% (p=0,048) и на 16,2% (p=0,005) соответственно (таблица 1).

Учитывая широкий диапазон биологической активности ИЛ-1, включающий такие иммуномодулирующие эффекты, как костимуляция тимоцитов, индукция продукции ЦК, экспрессия рецептора ИЛ-2 и хемотаксис Т-лимфоцитов, можно предположить, что изменение его содержания в ткани тимуса приведёт к изменениям в процессах формирования Т-клеточного звена иммунитета. Также известно, что ИЛ-1 индуцирует экспрессию генов большинства других ЦК и факторов роста. Эффект ИЛ-1 на кроветворные стволовые клетки включает костимуляцию активности колониестимулирующего фактора [11].

**Таблица 1** — Содержание ИЛ-1 $\beta$  (нг/г) в ткани тимуса самцов и самок мышей, подвергнутых хроническому воздействию ЭМП устройства Wi-Fi

| Группы животных | Контроль                   | Wi-Fi                      | p     |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| самцы           | 4807,4<br>(3586,1; 5300,7) | 3440,3<br>(2199,0; 4789,4) | 0,048 |
| самки           | 6191,3<br>(5256,5; 7078,2) | 5190,4<br>(2846,9; 5727,3) | 0,005 |

Примечания: p — уровень значимых различий к группе контроль при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна — Уитни).

При оценке содержания ФНО- $\alpha$  установлено статистически значимое снижение его содержания на 45,0% ( $p=0,04$ ) в ткани тимуса облученных самцов, тогда как у самок данные изменения были незначительными. При этом необходимо отметить тенденцию к уменьшению содержания изучаемого показателя (таблица 2).

Согласно мировым исследованиям, ФНО- $\alpha$  вырабатывается иммунокомпетентными клетками и является многофункциональным провоспалительным ЦК с противоположным эффектом: с одной стороны участвует в иммунном ответе, стимулируя воспалительный ответ, секрецию ЦК и продуцирование белков, предотвращающих апоптоз, а с другой — включает сигнальную трансдукцию, приводящую к гибели клеток [12, 13]. В ткани тимуса ФНО- $\alpha$  играет важную роль в контроле выработки и миграции тимоцитов *in vivo*. ФНО- $\alpha$  регулирует

**Таблица 3** — Содержание ИФ- $\gamma$  (нг/г) в ткани тимуса самцов и самок мышей, подвергнутых хроническому воздействию устройства Wi-Fi

| Группы животных | Контроль                    | Wi-Fi                        | p     |
|-----------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| самцы           | 9509,7<br>(8908,7; 10271,0) | 9876,6<br>(7528,9; 11248,0)  | 0,958 |
| самки           | 13313,0<br>(8564,0; 13574)  | 12329,0<br>(8448,1; 15889,0) | 0,876 |

Примечания: p — уровень значимых различий к группе контроль при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна — Уитни).

**Таблица 2** — Содержание ФНО- $\alpha$  (нг/г) в ткани тимуса самцов и самок мышей, подвергнутых хроническому воздействию устройства Wi-Fi

| Группы животных | Контроль                   | Wi-Fi                      | p     |
|-----------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| самцы           | 3267,8<br>(2304,4; 4403,2) | 1796,9<br>(1518,9; 2858,3) | 0,044 |
| самки           | 5561,2<br>(3694,3; 7354,1) | 4737,2<br>(3803,0; 5702,7) | 0,454 |

Примечания: p — уровень значимых различий к группе контроль при  $p \leq 0,05$  (критерий Манна — Уитни).

дифференцировку тимоцитов, воздействуя, в первую очередь, на некоторые из ранних предшественников Т-лимфоцитов, вызывая апоптоз и пролиферацию незрелых Т-клеток в присутствии ИЛ-7. Кроме того, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 участвуют в качестве кофакторов в индукции дифференцировки и созревания CD4 — CD8-timoцитов. ФНО- $\alpha$  также стимулирует выработку ИЛ-6 и усиливает апоптоз CD4+CD8+ клеток, вызванный глюкокортикоидами.

В работе Juana Gonzalez Baseta и Osias Stutman (2000) экспериментально подтверждена регуляторная роль ФНО- $\alpha$  и установлено, что отсутствие передачи сигналов ФНО- $\alpha$  *in vivo* у мышей с нокаутированным рецептором ФНО- $\alpha$  сопровождается значительной гипертрофией тимуса, выражающейся в общем увеличении количества тимоцитов в тимусе [12].

В нашем исследовании при анализе данных о содержании ИФ- $\gamma$  в ткани тимуса самцов и самок, подвергнутых хроническому воздействию низкоинтенсивного ЭМП не было выявлено значительных отклонений от контрольных значений (таблица 3).

Известно, что интерферон (ИФ- $\gamma$ ) обладает противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей функциями и играет важную роль в координации врожденного и адаптивного иммунного ответа, тогда как в ткани тимуса ИФ- $\gamma$  является паракринным ЦК, индуцируя активацию эпителиальных клеток тимуса. К тому же, показано, что ИФ- $\gamma$  активирует Т-клетки и

стимулирует секрецию ими ИЛ-6, что приводит к повышению поверхностной экспрессии мембранных белков [4].

Таким образом, в нашем исследовании впервые продемонстрировано влияние хронического воздействия ЭМП устройства Wi-Fi на содержание провоспалительных ЦК ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  в тимусе. Учитывая их роль в антигеннезависимой регуляции дифференцировки, созревании и миграции тимоцитов, можно предположить, что данное воздействие может являться фактором, приводящим к нарушению нормального функционирования тимуса и, как итог, к снижению иммунной реактивности организма. Дальнейшие исследования в данном направлении необходимы для уточнения механизмов повреждающего действия низкоинтенсивного электромагнитного излучения систем беспроводной связи на иммунную систему, что является необходимым критерием для актуализации современных подходов в гигиеническом нормировании с позиции биологической обоснованности.

### Заключение

Выявленные изменения в содержании провоспалительных ЦК в ткани тимуса мышей, подвергнутых хроническому воздействию низкоинтенсивного ЭМП, указывают на способность данного фактора оказывать влияние на морфофункциональную активность тимуса, включая молекулярные механизмы, лежащие в основе дифференцировки и миграции Т-клеток, что может привести к изменению регуляторных функций Т-клеток и их роли в иммунной системе. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят уточнить механизм повреждающего действия низкоинтенсивного электромагнитного поля устройств подвижной связи на иммунную систему.

### Библиографический список

1. Григорьев, Ю.Г. Мобильная связь и электромагнитная опасность для населения – современная оценка риска и прогноз на ближайшую перспек-

тиву / Ю.Г. Григорьев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2018. – Т. 58, № 5. – С. 548–549.

2. Шибкова, Д.З. Эффекты влияния электромагнитного поля радиочастотного диапазона на органы кроветворения у экспериментальных животных / Д.З. Шибкова, Т.В. Шилкова, А.В. Овчинникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, №1. – С. 69–76.

3. The biological effects of compound microwave exposure with 2.8 GHz and 9.3 GHz on immune system: transcriptomic and proteomic analysis / C. Yao [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11, №23. – P. 3849.

4. Современные представления о морфологии тимуса / Д. В. Бреусенко [и др.] // Педиатр. – 2017. – Т. 8, №5. – С. 91–95.

5. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review) / F. Yan [et al.] // Molecular medicine reports. – 2017. – Vol. 16, №5. – P. 7175–7184.

6. Волков, В.П. Функциональная иммуноморфология тимуса в аспекте онтогенеза / В.П. Волков // Инновации в науке. – 2015. – № 8(45). – С. 91–99.

7. Gameiro, J. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation / J. Gameiro, P. Nagib, L. Verinaud // Cell adhesion & migration. – 2010. – Vol. 4, №3. – P. 382–390.

8. Морфология тимуса и особенности его клеточного состава при экспериментальном остром и хроническом язвенном колите / Е. А. Постовалова [и др.] // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, №5. – С. 53–63.

9. Yarilin, A.A. Cytokines in the thymus: production and biological effects. / A.A. Yarilin, I.M. Belyakov // Current Medicinal Chemistry. – 2004. – Vol. 11, №4. – P. 447–464.

10. Довгуша, В.В. Влияние естественных и техногенных электромагнитных полей на безопасность жизнедеятельности / В.В. Довгуша, М.Н. Тихонов, Л.В. Довгуша // Экология человека. – 2009. – №. 12. – С. 3–9.

11. Tseng, Y.H. Transcriptional regulation of interleukin-1 $\beta$  gene by interleukin-1 $\beta$  itself is mediated in part by Oct-1 in thymic stromal cells / Y.H. Tseng, L.A. Schuler // Journal of Biological Chemistry. – 1998. – Vol. 273, №20. – P. 12633–12641.

12. Белова, О.В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О.В. Белова, В.Я. Арион, В.И. Сергиенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 1. – С. 41–55.

13. Тополянская, С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология / С.В. Тополянская // Архив внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, №6 (56). – С. 414–421.

14. Baseta, J.G. TNF regulates thymocyte production by apoptosis and proliferation of the triple negative (CD3– CD4– CD8–) subset / J.G. Baseta, O. Stutman // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 165, №10. – P. 5621–5630.

S.P. Navitskaya, E.A. Shchurova, N.V. Chueshova, V.M. Schemelev

**CONTENT OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN MICE  
THYMUS TISSUE UNDER CONDITIONS OF CHRONIC EXPOSURE  
TO LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC FIELD**

The thymus, being the central or primary lymphoid organ of the immune system, plays a vital role in creating and maintaining a suitable microenvironment for the differentiation of T-lymphocyte precursors into immunocompetent cells, as well as the selection and differentiation of T-cells, the integration of various populations of thymocytes and macrophages to implement an immune response. All this determines the sensitivity of the thymus to the effects of various types of stress factors, such as ionizing radiation, stress, bad habits, etc. The high rate of development and introduction into everyday life of wireless data transmission devices — cell phones, Wi-Fi, which are a source of radio frequency electromagnetic fields, pose an extremely important task for scientists to assess the possibility of adverse effects of this type of radiation on human health and, in particular, on the immune system.

The aim of this work was to analyze the content of proinflammatory cytokines — IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in the thymus tissue of mice chronically exposed to the electromagnetic field (EMF) of a Wi-Fi device (2,45 GHz, PD=  $0,46 \pm 0,37 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ , 24 h/day, daily) from the age of 30 days until they reach 7 months.

The identified changes in the content of proinflammatory cytokines in the thymus tissue of mice chronically exposed to low-intensity EMF indicate the possibility of this factor to influence the morphofunctional activity of the thymus, namely its signaling and transcriptional functions, including the molecular mechanisms underlying the differentiation and migration of T cells, which can lead to a change in the regulatory functions of T cells and their role in the immune system.

**Key words:** *electromagnetic field, Wi-Fi, thymus, cytokines, mice*

*Поступила 06.02.25*

## ДОКЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ: ДИНАМИКА РАНЕВОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ И УРОВНИ ФАКТОРОВ РОСТА

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

<sup>2</sup>Bradford teaching hospital NHS Foundation Trust, Bradford, Great Britain;

<sup>3</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Лечение пациентов с трофическими нарушениями на фоне сахарного диабета является важной медико-социальной проблемой, поскольку декомпенсация и прогрессирование заболевания и его осложнений зачастую приводят к инвалидизации пациентов. Наличие длительно незаживающих трофических язв требует ежедневных, нередко болезненных перевязок, что значительно снижает качество жизни пациентов. Поэтому разработка комбинированных гидрогелевых покрытий пролонгированного действия позволит решить одну из важнейших проблем современной хирургии.

В статье представлены результаты биохимического анализа крови лабораторных крыс с определением уровня фактора роста фибробластов-2 и эндотелина-1 в динамике на фоне применения разработанных гидрогелевых раневых покрытий пролонгированного действия. В соответствии с полученными данными определён оптимальный состав раневого покрытия для лечения трофических язв на фоне ишемии при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** раневые покрытия, раневое заживление, эндотелин-1, фактор роста фибробластов, сахарный диабет, трофическая язва

### Введение

Процесс заживления ран является динамическим, сложным и регулируется множеством клеточных и гуморальных факторов, среди которых важное значение играют факторы роста [1, 2]. Наиболее значимым в процессе заживления ран является фактор роста фибробластов-2 (ФРФ-2), или основной фактор роста [3, 4]. Связываясь с рецепторами на поверхности клеток, ФРФ-2 стимулирует клеточную дифференцировку и деление клеток эндотелия, кератиноцитов, что способствует росту грануляционной ткани и процессу эпителизации [5]. В норме основной фактор роста фибробластов синтезируется паравазально в небольшом количестве. Однако, при повреждении кожных покровов клетки эндотелия и фибробласты начинают активный синтез ФРФ-2 [6, 7]. Так, по данным некоторых авторов, концентрация ФРФ-2 значительно возрастает уже через 30 минут после

травмы, а максимальный уровень отмечается через одни — трое суток [8, 9]. В экспериментах на животных исследователями доказано, что применение ФРФ-2 уже на седьмые сутки стимулирует формирование грануляционной ткани, неоангиогенез и миграцию кератиноцитов, а также снижает риск отторжения кожных трансплантатов из-за улучшения кровоснабжения [10, 11].

Известно, что потенцирование активности ФРФ-2 происходит, в частности, плазменным эндотелином-1 (ЭТ-1), синтез которого активируется под влиянием оксидантного стресса, ишемии, гипоксии [12]. ЭТ-1 является белком эндотелиального происхождения с выраженным митогенным, провоспалительным и профибриногенным действием, что играет одну из ключевых ролей в ремоделировании тканей. По данным литературы, полупериод жизни ЭТ-1 составляет 4–20 минут, однако в патологических условиях увеличение содержания ЭТ-1 сохраняется до 60 суток [13].

Наибольшая часть данной работы посвящена рассмотрению ЭТ-1 в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Однако, учитывая, что важнейшей составляющей раневого заживления является процесс созревания грануляционной ткани, состоящей, главным образом, из сосудов, ЭТ-1 может явиться перспективным лабораторным тестом оценки её состояния.

Значительные изменения в принципах лечения ран стали возможны с развитием технологий обработки полимеров естественного и искусственного происхождения [15]. Синтетические полимеры, такие как полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, полигликолид и др., обладают преимуществами за счёт возможности их модификации благодаря включению биологически активных веществ или лекарственных средств, непосредственно влияющих на течение раневого процесса. Раневое покрытие создаёт в ране оптимальные условия для течения раневого процесса в виде влажной среды, поддерживая жизнеспособность кератиноцитов и фибробластов кожи, миграцию иммунокомпетентных клеток, усиливая местные механизмы защиты [16, 17]. Учитывая зависимость скорости заживления раны от скорости сменяемости фаз раневого процесса, подбор наиболее эффективных средств, включаемых в состав раневого покрытия, должен осуществляться с учётом его влияния на разные стадии репарации.

Неблагоприятное воздействие на процесс заживления раны оказывают имеющиеся у пациента метаболические расстройства, в особенности — сахарный диабет. Отрицательное воздействие гипергликемии на заживление ран основано на эффекте конечных продуктов гликирования, которые индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -6, -8, фактора некроза опухоли), активных форм кислорода и нарушают синтез факторов роста фибробластами [18]. Дефицит в ране факторов роста, который развивается на фоне сахарного диабета, приводит к нарушению всех фаз раневого заживления [19].

**Цель работы:** оценить динамику заживления раны и уровень ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови лабораторных крыс при использовании в условиях моделирования сахарного диабета различных вариантов разработанных композитных раневых покрытий пролонгированного действия.

### **Материал и методы исследования**

Экспериментальное исследование выполнено на базе НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет» на 240 белых крысах-самцах линии Wistar, массой 250–370 г. Животных содержали в индивидуальных клетках на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Эксперимент проведён с соблюдением принципов гуманности Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. Моделирование сахарного диабета выполняли с применением аллоксана гидрата в дозировке 320 мг/кг, разделённой на три введения: в первые, седьмые и четырнадцатые сутки. Измерение уровня глюкозы крови проводили портативным глюкометром «Сателлит». Ишемию конечности моделировали путём лигирования бедренной артерии. Эффективность модели оценивали путём определения цвета и температуры лапы животного.

Трофическую язву задней лапы крысы моделировали подкожным введением 0,6 мл 10%-го хлорида кальция по наружной поверхности голени. На месте введения формировался некротический струп, отторжение которого наблюдалось в среднем на пятые сутки с формированием обширного язвенного дефекта (рисунок 1).

После отторжения струпа раневая поверхность обрабатывалась раствором хлоргексидина. Далее лечение ран проводили с помощью разработанных покрытий на основе поливинилового спирта (ПВС). Изготовление образцов раневых покрытий выполнялось на базе Института механики металлополимерных систем им. В.А. Белого (г. Гомель). Использовались следующие составы раневых покрытий:



**Рисунок 1** — Моделированная рана на бедре у крысы. Сформированная грануляционная ткань

№1 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота;

№2 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота + гентамицин;

№3 — ПВС + феррит бария + хитозан + пектин + L-аспарагиновая кислота + гентамицин + метилурацил.

Для оценки эффективности применяемых покрытий животных путём рандомизации разделили на четыре группы (по 60 особей в каждой). Первую группу составили животные, у которых использовались покрытия с составом №1, вторую — с составом №2, третью — с составом №3, в четвертой группе контролировали самостоятельное заживление раны, без использования покрытий.

После наложения покрытий, соответствующих ране по форме и размеру, рана закрывалась стерильной марлевой салфеткой и фиксировалась одиночными узловыми швами к коже (рисунок 2).

С целью профилактики снятия повязки животным надевались ограничительные воротники. Смена повязок во всех группах



**Рисунок 2** — Нанесение раневого покрытия (А) и фиксация его повязкой (Б)

проводилась на третьи сутки и далее — через день. При смене повязки проводили клиническую оценку раны с контролем размера раны, характера и количества раневого отделяемого, формирования грануляционной ткани, признаков эпителизации.

В крови животных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию ФРФ-2 и ЭТ-1 с использованием наборов реагентов «Rat FGF2 Basic fibroblast growth factor ELISA Kit» (диапазон обнаружения — 15,625–1000 пг/мл, чувствительность — 9,375 пг/мл) и «Rat ET-1 Endothelin-1 ELISA Kit» (диапазон обнаружения — 1,25–80 пг/мл, чувствительность — 0,625 пг/мл) соответственно (производитель — Fine Biotech, Китай). Для детекции результатов иммуноферментного анализа применяли микропланшетный фотометр Sunrise Tecan (Австрия). Первые образцы крови для лабораторных исследований получали из полости сердца в количестве 1 мл после отторжения некротического струпа и формирования трофической язвы. Для динамической оценки уровней ФРФ-2 и ЭТ-1 на 3-и, 7-е и 14-е сутки по 20 животных из каждой группы выводили из эксперимента. Это было обусловлено необходимостью получения не только проб крови, но и образцов грануляционной ткани для последующего морфологического исследования (в настоящей публикации результаты гистологического исследования не приводятся), что делало невозможным дальнейшее участие животных в эксперименте.

Для оценки заживления раны в динамике измеряли площадь раны: контур язвы переносили на миллиметровую бумагу с последующим ручным подсчётом. Скорость заживления язвы оценивали по представленной ниже формуле [20].

Скорость заживления язвы ( $V$ , %/сут):

$$V_{\text{зж}} = \frac{(S_0 - S_n) * 100\%}{S_0 * N},$$

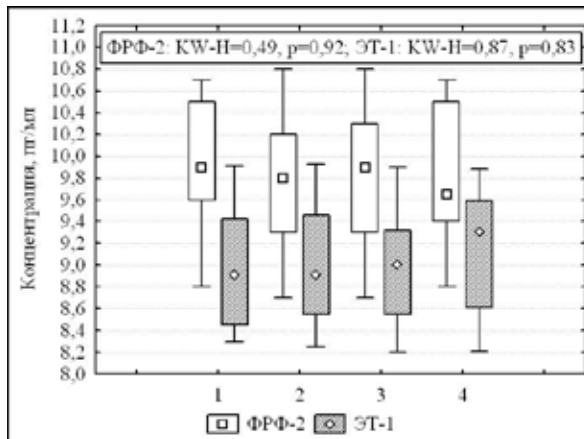
где  $S_0$  — исходная площадь раны;  $S_n$  — площадь раны на  $n$ -е сутки;  $N$  — сутки эксперимента.

Результаты исследования представляли в виде медианы, нижний и верхний квартили:  $Me$  (25%; 75%). Анализ различий по количественным показателям во взаимосвязанных выборках проводили с использованием  $W$ -критерия Вилкоксона. Определение различий по количественным показателям в нескольких независимых группах проводили с использованием  $H$ -критерия Краскела — Уоллиса. Для последующих попарных сравнений использовали критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Расчёты и графические построения выполняли с помощью программного пакета «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США, номер лицензионной версии GS-35F-589).

### Результаты исследования

Перед началом лечения трофической язвы уровни ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови животных исследуемых групп не различались (тест Краскела — Уоллиса;  $H=0,49$ ;  $p=0,92$ ;  $H=0,87$ ;  $p=0,83$  для ФРФ-2 и ЭТ-1 соответственно) (рисунок 3) и в среднем составляли 9,80 (9,35; 10,40) пг/мл для ФРФ-2 и 9,03 (8,55; 9,43) пг/мл для ЭТ-1.

Во всех случаях в динамике заживления ран регистрировалось значимое увеличение концентрации ФРФ-2 (тест Вилкоксона;  $p < 0,01$ ). При этом максимальных значений уровень ФРФ-2 достигал в третьей группе на всех сроках эксперимента (тест Краскела — Уоллиса;  $H=33,86$ ;  $H=35,77$ ;  $H=35,46$ ;  $p < 0,001$  для уровня ФРФ-2 на 3-и, 7-е, 14-е сутки). Так, концентрация ФРФ-2 в сыворотке животных третьей группы значимо увеличивалась с 23,19 (22,68; 23,69) пг/мл на 3-и сутки до 26,07 (25,07; 30,75) пг/мл на 7-е сутки и до 28,96 (27,34; 24,12) пг/мл на 14-е сутки эксперимента (тест Вилкоксона;  $Z=2,7$ ;  $Z=2,8$ ;  $p=0,005$ ). Минимальные значения ФРФ-2 в динамике регистрировались в контрольной группе, где отмечали незначительный рост



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса, ФРФ — фактор роста фибробластов

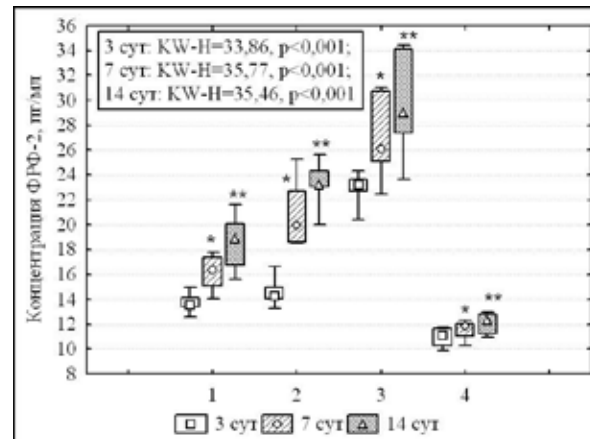
**Рисунок 3** — Уровень фактора роста фибробластов-2 и эндотелина-1 в крови животных перед началом лечения

показателя (тест Вилкоксона;  $p < 0,01$ ): на 3-и сутки уровень ФРФ-2 составлял 11,14 (10,31; 11,64) пг/мл, на 7-е и 14-е сутки — 11,85 (11,02; 12,08) пг/мл и 12,32 (11,23; 12,82) пг/мл соответственно (рисунок 4).

В контрольной группе также отмечались минимальные значения ЭТ-1, которые сохранялись на уровне первоначальных значений только на 3-и сутки заживления раны. Затем показатели уменьшались (тест Вилкоксона;  $Z=2,2$ ;  $p=0,02$ ) и к 14 суткам достигали 6,99 (6,39; 7,6) пг/мл, что было значимо ниже первоначальных значений (тест Вилкоксона;  $Z=2,8$ ;  $p=0,005$ ).

В ходе сравнения методом Краскела — Уоллиса обнаружены статистически значимые различия в уровнях ЭТ-1 в динамике лечения ( $H=12,38$ ;  $H=22,07$ ;  $H=26,81$ ;  $p=0,006$ ;  $p < 0,001$  для уровня ЭТ-1 на 3-и, 7-е и 14-е сутки соответственно). В контрольной группе значения ЭТ-1 были значимо ниже, чем в первой ( $p < 0,05$ ), второй ( $p < 0,01$ ) и третьей группах ( $p < 0,05$ ) на всех сроках исследования (тест Манна — Уитни с поправкой Бонферрони) (рисунок 5).

При лечении ран с использованием покрытий с составами №2 и №3 уровень ЭТ-1 прогрессивно увеличивался на 3-и и 7-е сутки исследования (тест Вилкоксона;  $p < 0,01$ ), повышенные значения ЭТ-1

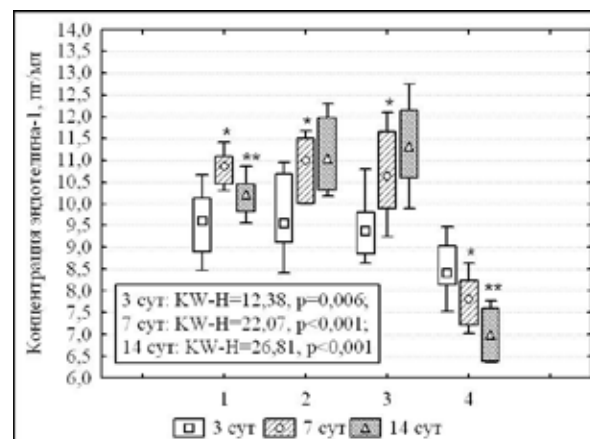


1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; \*, \*\* — отмечены значимые различия в динамике значений ФРФ-2 относительно 3-х и 7-х суток соответственно

**Рисунок 4** — Уровень фактора роста фибробластов-2 в крови животных в динамике лечения

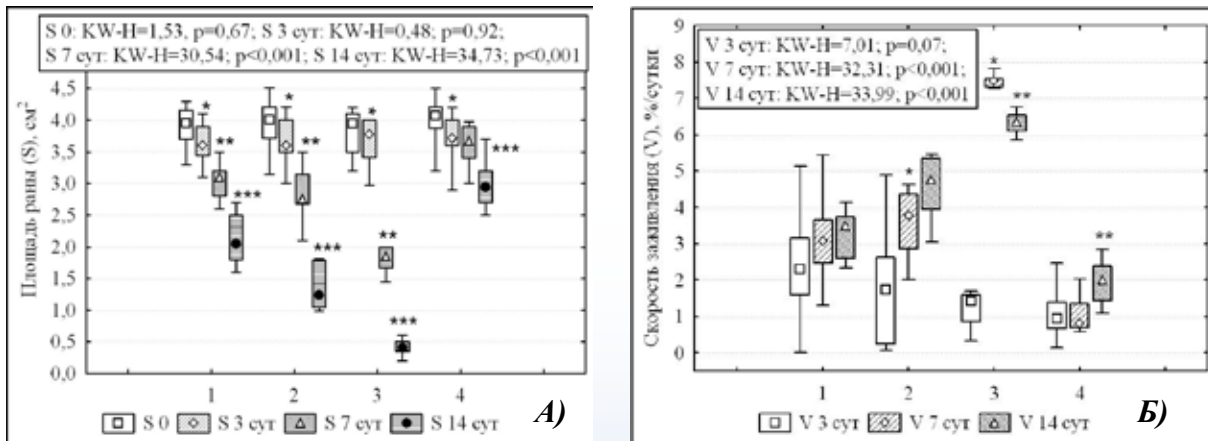
сохранялись на 14-е сутки, составляя 11,02 (10,32; 11,98) пг/мл и 11,30 (10,58; 12,16) пг/мл для второй и третьей групп соответственно. В первой группе на 14-е сутки, наоборот, ЭТ-1 значимо снижался до 9,56 (9,81; 10,46) пг/мл.

Максимальные значения ФРФ-2 и ЭТ-1 в третьей группе сочетались с наиболее



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение Н-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; \*, \*\* — отмечены значимые различия в динамике значений эндотелина-1 относительно 3-х и 7-х суток соответственно

**Рисунок 5** — Уровень эндотелина-1 в крови животных в динамике лечения



1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы соответственно; KW-H — значение H-критерия по тесту Краскела — Уоллиса; А: \*, \*\*, \*\*\* — отмечены значимые различия в динамике значений площади раны относительно первоначальных значений 3-х и 7-х суток соответственно; Б: \*, \*\* — отмечены значимые различия в динамике скорости заживления раны относительно 3-х и 7-х суток соответственно

**Рисунок 6 — Площадь раны и скорость её заживления в динамике лечения**

высокой скоростью заживления раны и сокращением её площади (рисунок 6 А и Б).

При использовании покрытий, содержащих метилурацил и гентамицин, максимальная скорость заживления регистрировалась на 7-е сутки (тест Краскела — Уоллиса;  $H=32,31$ ;  $p<0,001$ ) и составляла 7,47 (7,32; 7,53) %/сутки. К 14-м суткам скорость заживления раны снижалась — к этому времени раны практически полностью заживали:  $S=0,41$  (0,35; 0,5) см<sup>2</sup>. В первой и второй группах наблюдалось менее активное заживление ран: через 14 дней площадь ран была значимо выше таковой в третьей группе (тест Манна — Уитни с поправкой Бонферрони  $p<0,01$ ). В контрольной группе, в которой не использовались испытуемые раневые покрытия, регистрировалась наиболее низкая скорость заживления, в связи с чем на 14-е сутки раны полностью не заживали, площадь их составляла 2,9 (2,5; 3,7) см<sup>2</sup> (рисунок 6).

Проведён анализ взаимосвязи между динамикой площадей ран, скоростью их заживления и концентрациями ФРФ-2 и ЭТ-1 в группах (таблица 1).

Сохранение высоких значений ФРФ-2 в период наиболее активного протекания пролиферативных явлений в ране (с 7-х по 14-е сутки), способствовало снижению скорости заживления ран V на 14-е сутки эксперимента, когда происходила их практически

полная эпителизация. Это проявлялось отрицательной корреляцией только в группе 3, в которой в составе раневого покрытия применялись метилурацил и гентамицин.

Необходимо отметить, что корреляции ФРФ-2 и ЭТ-1 с клиническими показателями раны в аналогичные временные сроки (14-е сутки) носили обратный характер, что можно объяснить регуляцией различных патофизиологических процессов при раневом заживлении. При этом в 4-й контрольной группе корреляции между ФРФ-2 и V раны проявлялись только на 7-е сутки эксперимента и носили положительный характер по причине наличия раневого дефекта. В остальные сроки корреляции между факторами роста и клиническими показателями заживления отсутствовали. В группах 2 и 3 корреляции варьировали и не имели определённой закономерности (таблица 1).

### Обсуждение

В настоящее время остро стоит проблема поиска новых эффективных средств лечения ран. Возможным решением данной проблемы является использование синтетических раневых покрытий с адресной доставкой различных биологически активных веществ, обладающих антисептическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Имобилизация активного препарата на носителе

**Таблица 1** — Матрица корреляций между концентрациями факторов роста и клиническими характеристиками раны в динамике заживления

| Фактор<br>динамика | S 3-и сутки |      |     |   | S 7-е сутки |     |   |     | S 14 сутки   |      |      |   |
|--------------------|-------------|------|-----|---|-------------|-----|---|-----|--------------|------|------|---|
|                    | Группа      |      |     |   |             |     |   |     |              |      |      |   |
|                    | 1           | 2    | 3   | 4 | 1           | 2   | 3 | 4   | 1            | 2    | 3    | 4 |
| ФРФ-2 3-и сутки    | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | —   | —            | —    | —    | — |
| ФРФ-2 7-е сутки    | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | —   | —            | —    | 0,8  | — |
| ФРФ-2 14-е сутки   | -0,7        | 0,8  | —   | — | —           | —   | — | —   | -0,8         | -0,8 | 0,7  | — |
| ЭТ-1 3-и сутки     | -0,6        | —    | —   | — | -0,8        | 0,8 | — | —   | -0,7         | —    | -0,7 | — |
| ЭТ-1 7-е сутки     | -0,6        | 0,7  | —   | — | —           | 0,8 | — | —   | —            | —    | -0,7 | — |
| ЭТ-1 14-е сутки    | —           | 0,9  | —   | — | —           | 0,7 | — | —   | —            | —    | —    | — |
|                    | V 3-и сутки |      |     |   | V 7-е сутки |     |   |     | V 14-е сутки |      |      |   |
|                    | Группа      |      |     |   |             |     |   |     |              |      |      |   |
|                    | 1           | 2    | 3   | 4 | 1           | 2   | 3 | 4   | 1            | 2    | 3    | 4 |
| ФРФ-2 3-и сутки    | —           | —    | —   | — | 0,7         | —   | — | 0,7 | —            | —    | —    | — |
| ФРФ-2 7-е сутки    | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | 0,8 | —            | —    | -0,7 | — |
| ФРФ-2 14-е сутки   | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | 0,6 | —            | 0,8  | -0,7 | — |
| ЭТ-1 3-и сутки     | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | —   | —            | —    | 0,8  | — |
| ЭТ-1 7-е сутки     | —           | —    | —   | — | —           | —   | — | —   | —            | —    | 0,6  | — |
| ЭТ-1 14-е сутки    | —           | -0,7 | 0,9 | — | —           | —   | — | —   | —            | 0,6  | —    | — |

Примечание: представлены только значимые корреляции, рассчитанные по Спирмену,  $p < 0,05$ ; 1, 2, 3, 4 — первая, вторая, третья и контрольная группы.

позволяет обеспечивать процесс длительного высвобождения в рану, способствуя сокращению длительности очищения раны и уменьшению её размеров [21]. Для доказательства эффективности применения нового покрытия на этапе доклинических экспериментальных исследований используется оценка динамики изменений концентраций различных биологически активных веществ — маркеров ангиогенеза, факторов роста [17]. Факторы роста проявляют высокую чувствительность, изменяясь в ответ на различные воздействия на течение раневого процесса, и являются маркерами клеточной миграции и пролиферации клеток, ангиогенеза, эпителизации и ремоделирования [22]. Так, в исследовании Иванова А.Н. с соавт. (2024) показано снижение показателей альтерации эндотелиального гликокаликса и воспалительной активации эндотелиоцитов в условиях применения полилактидного покрытия с таниновой кислотой, что проявлялось уменьшением содержания в крови крыс синдекана-1 на 54% и sE-селектина на 30–41% по сравнению с аналогом без активных компонентов. Кроме того, к 14-м суткам эксперимента происходила пол-

ная нормализация концентрации стимулятора ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста [15]. В работе Corsetti G. с соавт. (2009) эффективность раневого покрытия, содержащего аминокислоты, необходимые для синтеза коллагена и эластина, проявлялась увеличением трансформирующего фактора роста-1 $\beta$ , а также уменьшением количества воспалительных клеток в ране [23].

Важным критерием эффективности используемого покрытия являются показатели местного состояния раны — сроки очищения раны, изменение площади раны, скорость её заживления и др. Так, доклинические испытания полиакрилатного покрытия с иммобилизованными формами ферментного препарата трипсина и антисептика диоксида обеспирили сокращение сроков очищения ран у крыс с 10,4 до 3,6 суток и заживления ран — с 16,2 до 8,7 суток [21]. В исследовании Меламеда В.Д. с соавт. (2022) продемонстрирована положительная динамика морфометрических показателей раны в виде уменьшения раневой поверхности при испытании раневых покрытий с нановолокнами хитозана в эксперименте, для которых достигалась максимальная ско-

рость заживления 3–4,5% в сутки с полной эпителизацией раны к 21-м суткам [24]. Раневое покрытие с фукоиданом к 14-м суткам в эксперименте в зависимости от толщины покрытия уменьшало площадь ран на 54% и 47% по сравнению с контрольной группой. Эффект покрытия реализовался за счёт стимуляции процессов образования и синтеза межклеточного вещества соединительной ткани в зоне раневого дефекта, а также купирования воспалительных реакций, что было подтверждено гистологическим исследованием [25].

В целом характерен высокий научно-практический интерес исследователей к созданию новых комбинированных раневых покрытий. Однако в настоящее время остаются нерешёнными вопросы, связанные с подбором оптимальной рецептуры, позволяющей добиться эффективной комбинации как ранозаживляющего, так и антибактериального эффектов. В настоящем экспериментальном исследовании показано существенное влияние на репаративные процессы раневых покрытий на основе ПВС с добавлением гентамицина и метилурацила по сравнению с покрытиями, содержащими только хитозан, пектин и L-аспарагиновую кислоту, что обуславливает перспективы дальнейшего применения этого метода лечения в клинической практике.

При применении раневого покрытия без добавления антибактериального компонента (первая группа) отмечались более низкие значения ФРФ-2 и ЭТ-1 к 14-м суткам, чем в группах, где использовались покрытия с гентамицином. Кроме того, наблюдалась менее активная динамика в изменении площади ран, что говорит о более низких регенеративных свойствах раневого покрытия №1. При применении раневого покрытия, содержащего в составе гентамицин (вторая группа), определялось стойкое повышение концентрации ФРФ-2 и ЭТ-1 с сохранением повышенных значений до 14-х суток. Наряду с уменьшением площадей раневых дефектов это может свидетельствовать о хороших регенеративных свойствах раневых покрытий №2.

Добавление в состав раневого покрытия кроме гентамицина ещё и метилурацила способствовало сохранению повышенных концентраций ФРФ-2 и ЭТ-1 до 14-х суток, ускорению процесса заживления ран и уменьшению площадей язвенных дефектов до полной эпителизации.

Известно, что метилурацил обладает анаболической активностью, ускоряет процессы регенерации, стимулирует заживление ран, положительно влияет на механизм иммунной защиты, что в эксперименте было подтверждено гистологически на основании увеличения толщины новообразованной грануляционной ткани, усиления активности реэпителизации и количества Ki-67 положительных пролиферирующих клеток [26]. Включение в состав раневого покрытия антимикробного препарата гентамицина позволит предупредить развитие раневого инфекционного процесса.

### **Выводы:**

1. Добавление гентамицина в состав раневого покрытия усиливает репаративные процессы в ранах, что подтверждается стойким повышением концентраций ФРФ-2 и ЭТ-1 в крови животных второй и третьей групп по сравнению с первой группой. Прогрессивное уменьшение площадей ран во второй и третьей группах по сравнению с первой и контрольной свидетельствует о хороших регенеративных свойствах раневых покрытий №2 и №3.

2. Наличие антибактериального компонента в сочетании с метилурацилом в составе раневого покрытия оказывает выраженное воздействие на регенерацию в язвенных дефектах, что подтверждается сохранением повышенных уровней ФРФ-2 и ЭТ-1 в динамике заживления.

### **Библиографический список**

1. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса / А.А. Супильников, А.А. Девяткин, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2016. – Т.3. – С. 144-151.
2. Сидоренко, Н.К. Роль основного фактора роста фибробластов в развитии и прогрессирова-

нии диабетических микроангиопатий у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.К. Сидоренко // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2008. – № 4. – С. 108–110.

3. Флорова, М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза / М.С. Флорова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, №3. – С. 71–80. <https://doi.org/10.17816/JOWD68371-80>

4. Inflammatory cells and chemokines sustain FGF2-induced angiogenesis / M. Presta, G. Andrés, D. Leali [et al.] // European Cytokine Network. – 2009. – V. 20, №2. – P. 39–50.

5. Dvorak P. Basic fibroblast growth factor and its receptors in human embryonic stem cells / P. Dvorak, A. Hampl // Folia Histochemica et Cytobiologica – 2005. – V. 43, №4. – P. 203–208.

6. Vincent T.L. Fibroblast growth factor 2: good or bad guy in the joint? / T.L. Vincent // Arthritis Research & Therapy – 2011. – V. 13, №5. – P.127. <https://doi.org/10.1186/ar3447>

7. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells synergistic interaction with hypoxia / G.T. Stavri [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92, No 1. – P. 11–14.

8. Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs): Structures and Small Molecule Inhibitors / S. Dai, Z. Zhou, Z. Chen [et al.] // Cells. – 2019. – Vol. 8, No 6. – P. 614. <https://doi.org/10.3390/cells8060614>

9. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration / Y.R. Yun, J.E. Won [et al.] // Journal of Tissue Engineering – 2010. doi: 10.4061/2010/218142.

10. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов / В.И. Никитенко, С.А. Павловичев, В.С. Полякова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т.12. – С. 72–76.

11. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова, В.Р. Черкасов // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, №4. – С. 26–40.

12. Yoshida, A. Differential endothelial migration and proliferation to basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor / A. Yoshida, B. Anand-Apte, B.R. Zetter // Growth Factors. – 1996. – Vol. 13, No1–2. – P. 57–64.

13. Срубилин, Д.В. Состояние эндотелия сосудов у крыс при хронической интоксикации дихлорэтаном / Д.В. Срубилин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25382> (дата обращения: 18.09.2022).

14. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний / Е.З. Голухова, А.М. Алиева, Т.Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – Т. 5, №2. С. 97–103.

15. Влияние полилактидных раневых покрытий с таниновой кислотой на концентрацию маркеров ангиогенеза, альтерации и активации эндотелиальных клеток в крови у белых крыс при заживлении экспериментального полнослойного дефекта кожи / А.Н. Иванов, М.А. Сахань, А.В. Ермаков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – Т. 23, №3. – С.81–88. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2024-23-3-81-88>

16. Сравнительное исследование эффективности раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты и атравматических повязок в местном лечении пограничных ожогов / К.В. Митряшов, В.В. Усов, В.А. Шаркова // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, №4. – С. 695–701. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-695-701>

17. Effect of natural-based biological hydrogels combined with growth factors on skin wound healing / Feng Wang, Yu Gao, Hao Li [et al.] // Nanotechnology Reviews. – 2022. – Vol. 11, №1. – P. 2493–2512. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0122>

18. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы / Н.В. Максимова, А.В. Люндуп, Р.О. Любимов [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – Т. 11–12. – С. 110–117.

19. Комелягина, Е.Ю. Факторы роста в терапии язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы / Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №4. – С. 377–383. <https://doi.org/10.14341/DM10130>

20. Использование мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при лечении раневых дефектов кожных покровов в эксперименте / Е.В. Баранов, С.И. Третьяк, М.К. Недзьведь [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2014. – № 1. – С.60–67.

21. Бледнов, А.В. Разработка и применение иммобилизованных форм протеолитических ферментов в медицине / А.В. Бледнов // Вестник фармации. – 2005. – Т. 27, №1. – С. 9–18.

22. Ярец, Ю.И. Продукция факторов роста фибробластами в условиях раневого процесса и при воздействии матрикса бактериальной биопленки / Ю.И. Ярец // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7, №4. – С. 232–238. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2022-7-4-232-238>

23. Topical application of dressing with amino acids improves cutaneous wound healing in aged rats / G. Corsetti, G. D'Antonab, F. Saverio Dioguardic, R. Rezzani // Acta Histochemica – 2010 – V. 112, №5. – P. 97–507. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2009.05.003>

24. Эффективность раневых покрытий с нановолокнами хитозана в сочетании с некрэктомией при лечении отморожений в эксперименте / В.Д. Меламед, А.Л. Валентюкевич, Н.И. Прокопчик // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, №2. – С. 248–256. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-19-2-248-256>

org/10.29235/1814-6023-2022-19-2-248-256

25. Оценка эффективности раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы с фукоиданом при ожогах кожи / Е.В. Зиновьев, С.А. Лукьянов, В.Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии – 2019 – Т. 65, №1. – С.148–152.

26. The wound-healing effect of a novel fibroblasts-impregnated hydroxyethylcellulose gel in a rat full-thickness burn model: A preclinical study / Y.A. Novosad, A.S. Shabunin, N.I. Enukashvily [et al.] // Biomedicines. – 2024. – V. 12, №10. – P. 2215. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102215>

**V.I. Silvistrovich, A.A. Lyzikov, Yu.I. Yarets**

**PRECLINICAL STAGE OF TESTING NEW WOUND DRESSINGS  
IN AN ANIMAL EXPERIMENT: DYNAMICS OF WOUND  
HEALING AND THE LEVELS OF GROWTH FACTORS**

Treatment of patients with trophic disorders due to diabetes mellitus is an important medical and social problem, since decompensation and progression of the disease and its complications often lead to disability of patients. The presence of long-term non-healing trophic ulcers requires daily, often painful, dressings, which significantly reduces the quality of life of patients. Therefore, the development of composite hydrogel coatings of prolonged action will solve one of the most important problems of modern surgery. The article presents the results of a biochemical analysis of the blood of laboratory rats with the determination of the level of fibroblast growth factor-2 and endothelin-1 in dynamics against the background of the use of the developed hydrogel wound coatings of prolonged action. Based on the obtained data, the optimal composition of wound dressing for the treatment of trophic ulcers against the background of ischemia in diabetes mellitus was determined.

**Key words:** *wound dressings, wound healing, endothelin-1, fibroblast growth factor, diabetes mellitus, trophic ulcer*

*Поступила 11.12.24*

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА  
У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ  
КАРБАПЕНЕМРЕЗИСТЕНТНОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE***<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Пневмония, вызванная карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, нередко имеет тяжёлое течение и значительный риск неблагоприятного исхода. Для своевременной оценки состояния пациента и выявления высокого риска неблагоприятного исхода предложены различные шкалы и индексы. Для лечащего врача важным является простота применения и прогностическая точность используемого при оценке индекса.

Целью исследования являлась оценка диагностической значимости клинических и лабораторных параметров для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*. Ретроспективно проанализирован 71 случай пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. Были сформированы две группы пациентов в зависимости от исхода: группа 1 — 41 пациент, выписанный из стационара по завершении лечения; группа 2 — 30 пациентов с летальным исходом. Проанализирована структура сопутствующих заболеваний, индекс массы тела (ИМТ), сатурация крови (SpO<sub>2</sub>), показатели гемограммы, С-реактивный белок (СРБ). Установлено, что для пациентов с летальным исходом характерны более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов в гемограмме, отношение нейтрофилы/лимфоциты (НЛИ), СРБ, ИМТ; более низкие показатели лимфоцитов, SpO<sub>2</sub>. Наиболее значимыми прогностическими показателями неблагоприятного исхода являются лимфоциты, нейтрофилы, НЛИ, ИМТ.

Для прогнозирования риска летального исхода нами предложен индекс (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub>. Проведён ROC-анализ: значения AUC равнялись 0,99 (0,93–1,00), чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 97,6% при точке разделения >1,53, индекс Юдена — 0,98. Диагностическая значимость индекса (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub> (при пороговом значении >1,53): чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,8%, отрицательная прогностическая ценность — 100,0%, точность — 97,2 процента. Предлагаемый индекс (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub> (при уровне >1,53) является индексом, который может быть предпочтительным для прогнозирования летального исхода пневмонии, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, ввиду высокой чувствительности (100%) и специфичности (97,6%), а также простоты применения.

**Ключевые слова:** прогнозирование летального исхода, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), карбапенемрезистентная *K. pneumoniae*

**Введение**

*K. pneumoniae* представляет собой существенную проблему для мирового здравоохранения, в том числе и Республики Беларусь, ввиду растущей резистентности к антибиотикам (АБ) и способности вызывать тяжёлые инфекции, которые нередко

завершаются неблагоприятным исходом. В период и после пандемии COVID-19 во всём мире отмечается рост антибиотикорезистентности *K. pneumoniae* [1–4]. В списке приоритетных бактериальных патогенов Всемирной организации здравоохранения, пересмотренном в 2024 году,

карбапенемрезистентная *K. pneumoniae* занимает первую позицию среди лекарственно-устойчивых бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Устойчивость к карбапенемам является признаком множественной и экстремальной антибиотикорезистентности. Тяжесть бремени инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, требует разработки новых препаратов для лечения, проработки стратегий назначения новых схем АБ [5, 6].

В структуре бактериальных возбудителей пневмонии как внегоспитальной, так и нозокомиальной в последние годы всё чаще встречается полирезистентная *K. pneumoniae* [7, 8]. По данным Itani R. и др., факторами риска развития клебсиеллезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью являются мужской пол, недавнее применение антибиотиков и длительное пребывание в стационаре [9]. По результатам исследования, проведённого Wu C. и др., пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и предшествующее применение карбапенемов связаны с высоким риском развития клебсиеллезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью. Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода у пациентов с инфекцией, вызванной резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*, являлись гипопроотеинемия, длительное лечение в условиях стационара, антибиотикотерапия более 15 дней [10].

В случае выявления у пациентов с пневмонией в мокроте или промывных водах (ПВБ) карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* помимо назначения эффективной схемы АБ необходимо своевременно оценить тяжесть состояния пациента и риск неблагоприятного исхода. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, НЛИ) является известным прогностическим показателем смертности пациентов с пневмонией. Имеются данные, что НЛИ, рассчитанный в день выявления инфекции, вызванной резистентной к карбапенемам *K. pneumoniae*,

коррелировал со смертностью госпитализированных пациентов [11, 12].

Поиск наиболее простого в использовании и в то же время чувствительного индекса для оценки риска летального исхода госпитализированных пациентов с выделенной из мокроты/ПВБ карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* не прекращается. Применение такого индекса может позволить лечащему врачу незамедлительно скорректировать тактику ведения пациента.

### **Цель исследования**

Оценить диагностическую значимость клинических и лабораторных параметров для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*.

### **Материал и методы исследования**

Ретроспективно проанализирован 71 случай пневмонии, вызванной *K. pneumoniae* с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. Объектом исследования являлись взрослые пациенты, проходившие лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулёзная клиническая больница» (У «ГОТКБ») в 2023–2024 годах по поводу пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, выделение из мокроты, ПВБ карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* в диагностически значимых количествах ( $10^6$  КОЕ/мл и более). У всех пациентов тесты на маркеры вируса SARS-CoV-2 были отрицательными.

Проанализирована структура сопутствующих заболеваний, индекс массы тела (ИМТ), сатурация крови ( $SpO_2$ ), показатели гемограммы, С-реактивный белок (СРБ). Рассчитано отношение нейтрофилов/лимфоцитов (НЛИ) из общего анализа крови. Использованы клинические и лабораторные данные в день забора мокроты и ПВБ для микробиологического исследования.

В группу исследования вошли 17 женщин и 54 мужчины. Медиана возраста пациентов составила 63,0 (55,0–71,0) года (минимальный возраст — 22 года, максимальный —

**Таблица 1** — Характеристика исследуемых групп пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*

| Показатель                                                     | Группа 1<br>(n=41) | Группа 2<br>(n=30) | P      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Пол: м/ж                                                       | 31/10              | 23/7               | 0,918  |
| Возраст (Me, Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )                  | 60,0 (49,5–68,0)   | 69,0 (63,0–76,0)   | <0,001 |
| Лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, абс. (%) | 5 (12,2)           | 19 (46,3)          | <0,001 |
| Применялась искусственная вентиляция лёгких, абс. (%)          | 0 (0,0)            | 8 (26,7)           | <0,001 |

85 лет). 24 человека (33,8%; 23,0–46,0) получали лечение в ОРИТ и 47 пациентов (66,2%; 54,0–77,0) — в пульмонологических отделениях. Искусственная вентиляция лёгких применялась 8 пациентам (11,3%; 5,0–21,0). Летальным исходом завершилось лечение у 30 пациентов (42,3%; 30,6–54,6).

Были сформированы две группы пациентов в зависимости от исхода: группа 1 — 41 пациент, выписанный из стационара по завершении лечения; группа 2 — 30 пациентов с летальным исходом. Характеристика анализируемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Отягощённый преморбидный фон отмечен у 39 пациентов (95,1%; 83,5–99,4) группы 1 и у всех 30 пациентов (100,0%; 88,4–100,0) группы 2 без статистически значимых различий ( $p=0,22$ ). Данные о сопутствующих заболеваниях представлены в таблице 2.

У пациентов группы 2 чаще в анамнезе присутствовали метаболические нарушения (сахарный диабет, ожирение) и цереброваскулярные заболевания.

Статистическая обработка полученных данных производилась при помощи программного пакета «Statistica 12.5» и MedCalc, v. 18.9.1. Для представления

данных рассчитывались медиана (Me) и межквартильный интервал (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Сопоставление групп по количественным признакам выполнено с помощью U-критерия Манна — Уитни. Для относительных значений определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ) методом Клоппера — Пирсона. Значимость различий относительных долей признаков рассчитана с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки влияния различных факторов на госпитальную летальность проводили расчёт отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода использовался анализ ROC-кривых с вычислением AUC (площади под кривой), 95% ДИ для AUC, определением точки разделения (cut-off) по критерию Юдена (J), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) для данной точки. Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ( $p<0,05$ ).

### Результаты исследования

Некоторые показатели гемограммы, полученные в день забора мокроты/ПВБ

**Таблица 2** — Данные о сопутствующей соматической патологии пациентов исследуемых групп

| Сопутствующие заболевания, абс. (%)            | Группа 1<br>(n=41) | Группа 2<br>(n=30) | P     |
|------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Болезни системы кровообращения                 | 27 (65,9)          | 22 (73,3)          | 0,501 |
| Цереброваскулярные заболевания                 | 6 (14,6)           | 9 (30,0)           | 0,070 |
| Метаболические нарушения                       | 11 (26,8)          | 18 (60,0)          | 0,005 |
| Хронические неспецифические заболевания лёгких | 11 (26,8)          | 7 (23,3)           | 0,739 |
| Онкологические заболевания                     | 11 (26,8)          | 6 (20,0)           | 0,506 |
| Хронические заболевания печени                 | 3 (7,3)            | 3 (10,0)           | 0,689 |
| Хронические заболевания почек                  | 8 (19,3)           | 9 (30,0)           | 0,307 |

для микробиологического исследования, ИМТ, НЛИ, данные  $SpO_2$  представлены в таблице 3.

Анализируя данные таблицы 3, мы видим, что для пациентов группы 2 характерны более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов в гемограмме, НЛИ, СРБ, ИМТ; более низкие показатели лимфоцитов,  $SpO_2$ .

Проанализированы факторы риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов. Факторами риска, ассоциированными с летальным исходом, являлись госпитализация в ОРИТ (OR 126,8; 95% CI 21,62–742,99), наличие сахарного диабета и ожирения (OR 4,09; 95% CI 1,50–11,19). Исследователи из Москвы сообщают, что для пациентов ОРИТ, в биоматериалах которых обнаружена полирезистентная *K. pneumoniae*, факторами риска летальности являлись коморбидность, сепсис, длительная госпитализация, женский пол [13]. По данным Chen I.R. и др., наличие злокачественных новообразований и тяжёлое состояние пациента (по шкале APACHE II: возраст, тяжёлая органная дисфункция или иммунодефицит, ректальная температура, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, оксигенация, pH артериальной крови, натрий, калий, креатинин сыворотки крови, гематокрит, лейкоциты, оценка комы по шкале Глазго) связаны с высоким риском неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae* [14].

Для определения прогностической значимости и пороговых значений показателей, имеющих значимые различия при сравнении в исследуемых группах, проведён ROC-анализ. Включены показатели: лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, СРБ, НЛИ,  $SpO_2$ , ИМТ.

По данным таблицы 4, наиболее значимыми прогностическими показателями неблагоприятного исхода являются лимфоциты, нейтрофилы, НЛИ, ИМТ.

Для прогнозирования летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*,

**Таблица 3** — Клинические и лабораторные показатели пациентов анализируемых групп

| Показатель                           | Группа 1<br>(n=41)  | Группа 2<br>(n=30)    | p      |
|--------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------|
| Лейкоциты,<br>$\times 10^9/\text{л}$ | 8,4<br>(6,0–13,0)   | 14,0<br>(7,5–18,0)    | 0,031  |
| Нейтрофилы,<br>%                     | 68,0<br>(61,2–75,0) | 88,0<br>(82,0–91,0)   | <0,001 |
| Лимфоциты,<br>%                      | 18,5<br>(15,0–27,0) | 7,0<br>(4,0–11,8)     | <0,001 |
| НЛИ                                  | 3,3<br>(2,3–4,1)    | 11,1<br>(9,4–20,1)    | 0,035  |
| СРБ, мг/л                            | 35,0<br>(16,0–63,7) | 121,0<br>(70,6–140,0) | <0,001 |
| $SpO_2$                              | 96,0<br>(95,0–97,0) | 90,0<br>(88,3–96,0)   | <0,001 |
| ИМТ                                  | 21,1<br>(20,1–22,9) | 36,5<br>(30,7–39,3)   | 0,048  |

**Таблица 4** — Прогностическое значение лабораторных показателей, НЛИ,  $SpO_2$ , ИМТ для определения высокого риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью

| Показатель                           | AUC;<br>95% CI     | cut-<br>off | Se,<br>% | Sp,<br>% | J    |
|--------------------------------------|--------------------|-------------|----------|----------|------|
| Лейкоциты,<br>$\times 10^9/\text{л}$ | 0,82;<br>0,71–0,90 | >9,9        | 93,3     | 61,0     | 0,54 |
| Нейтрофилы,<br>%                     | 0,99;<br>0,94–1,00 | >76         | 96,7     | 95,1     | 0,96 |
| Лимфоциты,<br>%                      | 0,96;<br>0,88–0,99 | $\leq 13$   | 96,6     | 85,4     | 0,82 |
| НЛИ                                  | 0,98;<br>0,92–1,00 | >6,91       | 90,0     | 95,1     | 0,95 |
| СРБ, мг/л                            | 0,79;<br>0,68–0,88 | >75         | 73,3     | 80,5     | 0,54 |
| $SpO_2$                              | 0,76;<br>0,64–0,85 | $\leq 93$   | 60,0     | 92,7     | 0,53 |
| ИМТ                                  | 0,97;<br>0,90–1,00 | >27,1       | 86,7     | 90,2     | 0,90 |

нами предложен индекс: (ИМТ\*НЛИ)/ $SpO_2$ . Данный индекс имел статистически значимые различия у пациентов исследуемых групп: медиана у пациентов группы 1 составила 0,8 (0,5–1,0), группы 2 — 4,7 (3,0–7,7),  $p=0,024$ . Для определения прогностической значимости и порогового значения индекса проведён ROC-анализ. Значения AUC равнялись 0,99 (0,93–1,00),

чувствительность теста — 100,0%, специфичность — 97,6% при точке разделения  $>1,53$ , индекс Юдена равен 0,98.

Рассчитана диагностическая значимость индекса (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub> в прогнозировании риска неблагоприятного исхода у пациентов с помощью онлайн-калькулятора Medcalc Diagnostic test evaluation calculator ([https://www.medcalc.org/calc/diagnostic\\_test.php](https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php)). Чувствительность теста (при пороговом значении  $>1,53$ ) — 100,0%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,8%, отрицательная прогностическая ценность — 100,0%, точность — 97,2 процента. Для НЛИ (при пороговом значении  $>6,91$ ) характерна чувствительность — 93,3%, специфичность — 95,1%, положительная прогностическая ценность — 93,3%, отрицательная прогностическая ценность — 95,1%, точность — 94,4 процента.

В схожем исследовании, проведённом Wang Z., сообщается о том, что НЛИ, рассчитанный в день выявления инфекции, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, может быть фактором риска неблагоприятного исхода от всех причин и 28-дневной летальности. Предлагается использовать НЛИ также для оценки эффективности проводимого лечения [11]. По полученным нами данным, (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub> является более чувствительным и специфичным тестом для прогнозирования летальности пациентов с пневмонией, вызванной полирезистентной *K. pneumoniae*, чем НЛИ, так как в формулу расчёта включены не только показатели гемограммы, ИМТ, но и SpO<sub>2</sub>, что является важным показателем для оценки тяжести состояния пациента с пневмонией.

### Заключение

Прогноз неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, может быть определён при помощи НЛИ, который используется в прогнозировании тяжести течения и риска летального исхода при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Однако многие па-

раметры, которые важны в оценке состояния пациентов с пневмонией, в данном индексе не учитываются. (ИМТ\*НЛИ)/SpO<sub>2</sub> (при уровне  $>1,53$ ) является индексом, который может быть предпочтительным для прогнозирования летального исхода пневмонии, вызванной карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, ввиду высокой чувствительности (100%) и специфичности (97,6%), а также простоты применения.

### Библиографический список

1. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance profiles of *Klebsiella pneumoniae* isolates from hospitalized patients in different regions of China / Y. Li, C. Xie, Z. Zhang [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1380678.
2. An increased prevalence of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* associated with the COVID-19 pandemic / C. Liu, J. Guo, S. Fan [et al.] // Drug Resist Updat. – 2024. – Vol. 77. – P. 101–124.
3. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data // Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control and World Health Organization. – 2023. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2023-2021-data> (date of access: 19.01.2025).
4. Prevalence and molecular determinants of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from Jazan, Saudi Arabia / T. Brek, A.K. Alghamdi, T.S. Abujaamel [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2023. – Vol. 17. – P. 1420–1429.
5. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance // Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376776/9789240093461-eng.pdf?sequence=1> (date of access: 19.01.2025).
6. Sawa, T. Molecular diversity of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and carbapenemases, and antimicrobial resistance / T. Sawa, K. Kooguchi, K. Moriyama // J Intensive Care. – 2020. – Vol. 8. – P. 13.
7. Bacterial pneumonia associated with multidrug-resistant Gram-negative pathogens: Understanding epidemiology, resistance patterns, and implications with COVID-19 / H.D. Hammoudi, M.C. Ayoub // F1000Research. – 2023. – Vol. 12. – P. 92.
8. Study on the Etiology and Clinical Manifestations of Community-Acquired Pneumonia in Adults in Western India / V.B. Vikhe, A.A. Faruqi, R.S. Patil [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16(6). – P. e63132.
9. Risk factors associated with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a multicenter observational study in Lebanese hospitals / R. Itani,

H.M.J. Khojah, R. Kibrit [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24(1). – P. 2958.

10. Analysis of Risk Factors and Mortality of Patients with Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection / C. Wu, L. Zheng, J. Yao // Infect Drug Resist. – 2022. – Vol. 15. – P. 2383-2391.

11. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in adult carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a retrospective cohort study. / Z. Wang, R. Li, Z. Yuan [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1461325.

12. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults

with Community-Acquired Pneumonia / E. Cataudella, C.M. Giraffa, S.Di Marca [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2017. – Vol. 65(8). – P. 1796–1801.

13. Сычев, И.Н. Пилотное исследование клинического значения и исходов инфекций в ОРИТ, вызванных колистин-резистентной *Klebsiella pneumoniae* / И.Н. Сычев, О.В. Игнатенко, С.В. Яковлев и [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – №21(1). – С. 24-34.

14. Clinical characteristics and outcomes of 56 patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* / I.R. Chen, P.H. Huang, P.F. Wu [et al.] // J Glob Antimicrob Resist. – 2021. – Vol. 25. – P. 326-330.

K.V. Levchenko, V.M. Mitsura

### PREDICTION OF FATAL OUTCOME IN PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* often has a severe course and a significant risk of unfavorable outcome. Various scales and indices have been proposed for timely assessment of the patient's condition and detection of a high risk of unfavorable outcome. For the attending physician, the ease of use and prognostic accuracy of the index used in the assessment are important. The aim of the study was to evaluate the diagnostic significance of clinical and laboratory parameters for predicting a fatal outcome in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*. A total of 71 cases of pneumonia caused by *K. pneumoniae* with multiple and extreme drug resistance were retrospectively analyzed. Two groups of patients were formed depending on the outcome: group 1 – 41 patients discharged from the hospital upon completion of treatment; group 2 – 30 patients with a fatal outcome. The structure of concomitant diseases, body mass index (BMI), blood saturation (SpO<sub>2</sub>), hemogram parameters, C-reactive protein (CRP) were analyzed. It was found that patients with a fatal outcome were characterized by higher leukocyte counts, neutrophils in the hemogram, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), CRP, BMI; lower lymphocyte counts, SpO<sub>2</sub>. The most significant prognostic indicators of an unfavorable outcome are lymphocytes, neutrophils, NLR, BMI. To predict the risk of death, we proposed the index (BMI\*NLR)/SpO<sub>2</sub>. ROC analysis was performed: the AUC was 0,99 (0,93–1,00), test sensitivity 100,0%, specificity 97,6% at a cutoff point of > 1,53, Youden index 0,98. Diagnostic value of the index (BMI\*NLR)/SpO<sub>2</sub> (at a threshold value > 1,53): test sensitivity is 100,0%, specificity is 95,1%, positive predictive value is 93,8%, negative predictive value is 100,0%, accuracy is 97,2%. The proposed index (BMI\*NLR)/SpO<sub>2</sub> (at a level > 1,53) may be preferable for predicting a fatal outcome of pneumonia caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*, due to its high sensitivity (100%) and specificity (97,6%), as well as ease of use.

**Key words:** fatal outcome prediction, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), carbapenem-resistant *K. pneumoniae*

Поступила 23.01.25

УДК 616.98:578.834.1:578.233.44]-078-053.2 Н.В. Матиевская<sup>1</sup>, П.И. Абянова<sup>1</sup>,  
DOI:10.58708/2074-2088.2025-1(33)-95-100 Ю.П. Красько<sup>2</sup>

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДЕТЕКЦИЯ РНК SARS-CoV-2 В РЕКТАЛЬНОМ МАЗКЕ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь;

<sup>2</sup>УЗ «Гродненская областная инфекционная больница», г. Гродно, Беларусь

В статье описываются гастроинтестинальные проявления инфекции COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционную клиническую больницу с января 2021-го по сентябрь 2024 года. В ходе ретроспективного анализа 311 историй болезни детей с лабораторно верифицированной инфекцией COVID-19 установлено, что у 104 (33,4%) пациентов отмечались гастроинтестинальные симптомы (ГИС): рвота, диарея водянистого и инвазивного характера. При этом у 5 (4,3%) из пациентов ГИС были единственным проявлением инфекционного процесса. Установлено, что у детей первого года жизни достоверно чаще отмечалась гиперферментемия (АлАТ и АсАТ) по сравнению с группой старше четырёх лет, что говорит о вовлечении печени в патологический процесс при инфекции COVID-19.

В исследовании представлен опыт детекции РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке 29 пациентам методом полимеразной цепной реакции, у 5 из которых данное исследование было единственным подтверждением наличия инфекции COVID-19. Не установлено достоверных различий в частоте и продолжительности ГИС у детей в зависимости от результатов детекции РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке у детей с инфекцией COVID-19.

**Ключевые слова:** инфекция COVID-19, дети, гастроинтестинальные симптомы, диарея, рвота, РНК SARS-CoV-2, ректальный мазок

### Введение

Инфекция COVID-19 в большинстве случаев поражает дыхательную систему, однако у некоторых пациентов могут отмечаться и гастроинтестинальные проявления инфекции. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может предшествовать появлению респираторных признаков заболевания, а в некоторых случаях выходить на первый план в клинической картине заболевания [1]. В настоящее время известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2). Была показана повышенная экспрессия рецептора АПФ-2 и нескольких мембраносвязанных сериновых протеаз (TMPRSS2 и TMPRSS4) в эпителиальных клетках кишечника. На основании выделения геномной и субгеномной РНК

SARS-CoV-2 в образцах слизистой оболочки кишечника и кала пациентов с инфекцией COVID-19 доказано, что SARS-CoV-2 способен инфицировать и размножаться в энтероцитах кишечника [2].

Патогенез поражения ЖКТ при инфекции COVID-19 связывают с различными механизмами, среди которых выделяют:

1. прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2 на слизистую ЖКТ;
2. нарушение функции ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к повреждению/ремоделированию тканей кишечника, повышению сосудистой проницаемости, воспалению, вазоконстрикции;
3. повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление;
4. нарушение регуляции иммунного ответа, Т-клеточная лимфопения,

ингибирование интерфероновых сигнальных путей, гиперактивация врождённого иммунитета, что приводит к синдрому «цитокинового шторма» и повышенной выработке факторов воспаления в т.ч., IL-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , D-димеров и др [1, 2].

У пациентов с инфекцией COVID-19 зарегистрирован широкий спектр гастроинтестинальных симптомов (ГИС): диарея, тошнота, рвота, потеря аппетита, боли в животе — с общей распространённостью 17,6% среди 4243 пациентов [2].

Среди редких тяжёлых поражений ЖКТ у детей с инфекцией COVID-19 описаны: острый аппендицит, флегмонозный илеоколит, инвагинация кишечника, пневматоз кишечника, энтеропатии с потерей белка, мезентеральная аденопатия [3, 4].

**Цель исследования** — изучить выраженность гастроинтестинальных симптомов и выявление РНК SARS-CoV-2 у детей с инфекцией COVID-19.

#### **Материал и методы исследования**

Выполнен ретроспективный анализ 311 историй болезни детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Гродненская областная инфекционная больница» в период с января 2021 г. по сентябрь 2024 г., которые были выписаны с выздоровлением. Критериями включения являлись: возраст до 18 лет, лабораторно верифицированная инфекция COVID-19 (положительные результаты анализа на антиген SARS-CoV-2 и/или обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в назофарингеальном (НФМ) или ректальном мазке (РМ)). Определение антигена (Ag) проводилось с использованием экспресс-теста SARS-CoV-2 Ag (производства «Альгимед Техно», «Диасенс») иммунохроматографическим методом; определение РНК SARS-CoV-2 проводилось при помощи набора реагентов для выделения ДНК/РНК из биологического материала методом магнитной сорбции «ALPREP» (производ-

ства «Альгимед Техно»). Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета «Statistica» v.10. Описательные статистики численных показателей в группах представлены средними арифметическими (М) и стандартным отклонением (SE) ( $M \pm SE$ ), медианой (Me) и интерквартильным размахом (ИКР). Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами выполнялось при помощи непараметрического статистического критерия Манна — Уитни. Качественные показатели в группах были представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентов) встречаемости градаций значений. Сравнение распределений качественных показателей между группами выполнялось при помощи непараметрического критерия однородности  $\chi^2$ . Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

#### **Результаты исследования**

В период с января 2021 г. по сентябрь 2024 г. в учреждение здравоохранения «Гродненская областная инфекционная больница» с подтверждённой инфекцией COVID-19 было госпитализировано 311 детей. Инфекция COVID-19 протекала только с респираторными проявлениями у 195 детей (62,7%). У 116 детей (37,3%) с инфекцией COVID-19 имели место как респираторные, так и гастроинтестинальные проявления заболевания. У всех госпитализированных детей степень тяжести заболевания оценивалась как средняя.

Сравнительная характеристика детей с наличием и отсутствием ГИС представлена в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы 1, дети с ГИС были младше детей с наличием только респираторных проявлений инфекции COVID-19. Дети первого года жизни составили приблизительно 1/3 пациентов в каждой группе. Не установлено различий в распределении детей по полу, продолжительности койко-дня. Основной клинической формой инфекции COVID-19 в обеих группах была острая респиратор-

**Таблица 1** — Сравнительная характеристика детей с наличием и отсутствием ГИС, n=311

| Показатель                                    | Дети с ГИС, n=116 | Дети без ГИС, n=195 | p*     |
|-----------------------------------------------|-------------------|---------------------|--------|
| Средний возраст, годы (M+SD)                  | 1,9±0,27          | 4,2±0,49            | p=0,01 |
| Дети < 12 месяцев, n(%)                       | 34 (29,3)         | 53 (27,2)           | p=0,5  |
| Мальчики, n (%)                               | 62 (53,4)         | 107 (54,9)          | p=0,9  |
| Девочки, n (%)                                | 54 (46,5)         | 88 (45,1)           | p=0,9  |
| Койко-день, Ме (ИКР)                          | 6,5 (5; 8)        | 6 (5; 7)            | p=0,1  |
| Вакцинация от COVID-19 инфекции, n (%)        | 2 (1,7)           | 3 (1,53)            | p=0,9  |
| Клинические формы COVID-19:                   |                   |                     |        |
| Острая респираторная вирусная инфекция, n (%) | 108 (93,1)        | 180 (92,3)          | p=0,9  |
| Пневмония, n (%)                              | 3 (2,6)           | 15 (7,7)            |        |
| Отсутствие респираторных симптомов, n (%)     | 5 (4,3)           | -                   |        |

Примечание: \* U критерий Манна — Уитни.

ная вирусная инфекция (ОРВИ). Пневмонии встречались в 2,7% и 6,2% случаев в каждой группе соответственно. У пациентов с наличием ГИС в 4,3% отсутствовали респираторные проявления заболевания.

У 12 (10,3%) пациентов из 116 гастроинтестинальные симптомы были связаны с наличием ко-инфекции: ротавирусной — у 9 детей, бактериальной этиологии (*Salmonella enteritidis* — 2, *Pseudomonas aeruginosa* — 1). В связи с этим они были исключены из группы пациентов с ГИС при инфекции COVID-19.

Оставшиеся 104 ребёнка были включены в группу детей, перенёсших инфекцию COVID-19 с ГИС. Возраст детей с ГИС составил Ме (ИКР) — 1 год (0; 6,5). Среди них было 58 (55,8%) мальчиков и 46 (44,2%) девочек. Для проведения анализа клинических и лабораторных данных пациентов с ГИС они были разделены на 3 группы исследования в зависимости от возраста (таблица 2).

**Таблица 2** — Распределение пациентов с гастроинтестинальными симптомами инфекции COVID-19 по возрасту n=104, абс. (%)

| Группа                   | Возраст Ме (ИКР) | n (%)     |
|--------------------------|------------------|-----------|
| 1-я (до года)            | 6 (4; 8) месяцев | 32 (30,8) |
| 2-я (от 1 года до 3 лет) | 1 (1; 2) год     | 32 (30,8) |
| 3-я (старше 3 лет)       | 8,5 (6; 14) года | 40 (38,4) |

Как видно из таблицы 2, среди госпитализированных детей с инфекцией COVID-19 и ГИС преобладали дети в возрасте младше 3 лет — 64 ребёнка (61,6%), детей в возрасте старше 3 лет было 40 (38,4%).

Распределение пациентов с ГИС в возрастных группах по полу, продолжительности койко-дня, характеру вскармливания на первом году жизни, вакцинации от инфекции COVID-19 представлено в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в группах 1 и 2 по половому признаку преобладали мальчики (65,6% и 62,5%), в группе 3 — девочки (57,5%).

Длительность пребывания в стационаре была наибольшей в группе 3 (9,7±0,7), наименьшей — группе 2 (5,5±0,4). Во всех исследуемых группах преобладало искусственное вскармливание на первом году жизни.

Клинические формы поражения дыхательной системы у детей с ГИС при инфекции COVID-19 представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, у детей с ГИС наиболее распространённой клинической формой поражения дыхательной системы при инфекции COVID-19 во всех группах была ОРВИ, установленная в более, чем 80% случаев.

В каждой из групп было выявлено незначительное количество пациентов, у которых отсутствовали респираторные проявления инфекции COVID-19, но имело место поражение ЖКТ — от 2,5% до 9,3%.

**Таблица 3** — Характеристика пациентов с инфекцией COVID-19 и гастроинтестинальными симптомами, n=104, абс. (%)

| Показатель                                              | Группа 1, n=32 | Группа 2, n=32 | Группа 3, n=40 |
|---------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Мальчики, n (%)                                         | 21 (65,6)      | 20 (62,5)      | 17 (42,5)      |
| Девочки, n (%)                                          | 11 (34,4)      | 12 (37,5)      | 23 (57,5)      |
| Койко/день, (M±SD)                                      | 7±0,5          | 5,5±0,4        | 9,7±0,7*       |
| Грудное вскармливание на первом году жизни, n (%)       | 15 (46,9)      | 10 (31,2)      | 14 (35)        |
| Вскармливание искусственное на первом году жизни, n (%) | 17 (53,1)      | 22 (68,8)      | 26 (65)        |
| Вакцинация от инфекции COVID-19, n (%)                  | 0              | 0              | 2 (5)          |

Примечание: \*p=0,01 при сравнении с группой 2, критерий  $\chi^2$ .

**Таблица 4** — Клинические формы поражения дыхательной системы при инфекции COVID-19 у детей с гастроинтестинальными симптомами, n=104, абс. (%)

| Клинические формы COVID-19                | Группа 1, n=32 | Группа 2, n=32 | Группа 3, n=40 |
|-------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| ОРВИ, n (%)                               | 30 (93,8)      | 27 (84,4)      | 39 (97,5)      |
| Пневмония, n (%)                          | 1 (3,1)        | 2 (6,3)        | 0 (0)          |
| Отсутствие респираторных симптомов, n (%) | 1 (3,1)        | 3 (9,3)        | 1 (2,5)        |

**Таблица 5** — Клинические проявления ГИС у детей с COVID-19, n=104, абс. (%)

| Клинические проявления ГИС и их продолжительность | Группа 1, n=32 | Группа 2, n=32 | Группа 3, n=40 |
|---------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Водянистая диарея, n (%)                          | 24 (75)        | 25 (78,1)      | 34 (85)        |
| Диарея инвазивного характера, n (%)               | 3 (9,4)        | 3 (9,4)        | 1 (2,5)        |
| Длительность диареи, дни                          | 4,3±0,2        | 4,3±0,3        | 3,5±0,3        |
| Рвота, n (%)                                      | 12 (37,5)      | 22 (68,8)*     | 25 (62,5)**    |
| Длительность рвоты, дни                           | 2,2±0,2        | 2,5±0,2        | 2,8±0,3        |

Примечание: \* p=0,01 при сравнении групп 1 и 2, критерий  $\chi^2$ ; \*\* p=0,04 при сравнении групп 1 и 3, критерий  $\chi^2$ .

Клинические проявления ГИС у детей представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, наиболее частым проявлением ГИС у детей во всех возрастных группах была водянистая диарея. Продолжительность рвоты и диареи не различалась достоверно в группах исследования.

Изменения в общем и биохимическом анализе крови у детей с ГИС при инфекции COVID-19 представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, уровень АСТ и АЛТ был достоверно выше в группе 1, чем в группе 3. Уровень АСТ был выше референсных значений в группах 1 и 2. Уровень СРБ был выше референсных значений в группах 2 и 3. Уровень ЛДГ был достоверно выше в группе 2, чем в группе 3. Остальные показатели в группах достоверно не различались.

С целью подтверждения диагноза инфекции COVID-19 можно использовать обнаружение РНК SARS-CoV-2 или Ag SARS-CoV-2 в мокроте, отделяемой в нижних дыхательных путях, моче, стуле, слезах и образцах крови с помощью технологии ПЦР или путём секвенирования вирусных генов [5]. Дети, протестированные на SARS-CoV-2 с помощью ПЦР в ректальном мазке или стуле, дают положительный результат в 89% случаев, несмотря на отсутствие каких-либо симптомов со стороны ЖКТ. Кроме того, у детей с инфекцией COVID-19 может сохраняться положительный результат РНК SARS-CoV-2 в стуле чаще, чем у взрослых, несмотря на отрицательный назофарингеальный мазок [4]. ПЦР стула становится положительным с 2 дней до 2 недель, и у 23–82% пациен-

**Таблица 6** — Лабораторные изменения у детей с ГИС, n=104

| Показатель<br>Ме (ИКР) | Группа 1,<br>n=32          | Группа 2,<br>n=32      | Группа 3,<br>n=40          |
|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| Лейкоциты              | 8,5<br>(6,7; 10,4)         | 7,7<br>(5,2; 11,3)     | 8,2<br>(6; 11,1)           |
| АСТ                    | 49,7<br>(39,6; 59,9)       | 43,1<br>(31,1; 40,3)   | 28,5*<br>(24,0; 36,9)      |
| АЛТ                    | 31,8<br>(23,7; 41,9)       | 25,8<br>(17,4; 40,3)   | 19,3*<br>(15,1; 24,5)      |
| СРБ                    | 3,0<br>(1; 8,7)            | 5,5<br>(1,7; 12,4)     | 7,0<br>(2; 16,4)           |
| ЛДГ                    | 438,0<br>(323,5;<br>568,1) | 523<br>(456;<br>574,5) | 360,2**<br>(278;<br>447,2) |

Примечание: \*  $p=0,03$  при сравнении с группой 1, U критерий Манна — Уитни; \*\*  $p=0,04$  при сравнении с группой 2, U критерий Манна — Уитни.

тов может сохраняться в течение 1–16 дней после того, как результат назофарингеального мазка становится отрицательным [6].

В период с февраля по май 2022 г 29 детям в возрасте от 0 до 17 лет, (мальчиков — 10 (34,5%), девочек — 19 (65,5%)), госпитализированных с респираторными и гастроинтестинальными симптомами в инфекционную больницу, было выполнено исследование РМ на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР.

У 14 (48,3%) детей была выделена РНК SARS-CoV-2 в РМ. Возраст детей —  $3,4 \pm 0,8$  года, девочек — 10 (71,4%), мальчиков — 4 (28,6%). У 15 (51,7%) детей были получены отрицательные результаты исследования РМ на РНК SARS-CoV-2. Возраст детей —  $3,3 \pm 1,2$  года, девочек — 9 (60%), мальчиков — 6 (40%) ( $p=0,09$ ).

Среди детей с выделенной РНК SARS-CoV-2 в РМ у 9 (64,3%) были получены положительные результаты обнаружения антигена и/или РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке, у 5 (35,7%) пациентов были получены отрицательные результаты анализа на антиген SARS-CoV-2 и РНК SARS-CoV-2 в НФМ.

Среди 15 детей с отрицательными результатами исследования РМ у 9 (60%) была выделена РНК SARS-CoV-2 в НФМ, у 6 (40%) — результаты исследования НФМ

на Ag и РНК вируса были отрицательными, что позволило исключить у данных пациентов диагноз инфекции COVID-19. Таким образом, частота выделения РНК SARS-CoV-2 в РМ у 23 пациентов с инфекцией COVID-19 составила 60,8%.

Частота ГИС не различалась у пациентов с положительным и отрицательным результатом детекции РНК SARS-CoV-2 в РМ ( $p=0,07$ ). Так, у детей с выделенной РНК в РМ рвота отмечалась в 3 (21,4%) случаях, диарея — в 3 (21,4%), диарея и рвота — в 8 (57,2). Длительность диареи у них составила  $3,5 \pm 0,7$  дня, длительность рвоты —  $2,8 \pm 0,5$  дня.

У детей с отрицательным результатом тестирования на РНК SARS-CoV-2 в РМ рвота отмечалась в 2 (13,3%) случаях, диарея — 7 (46,7%), диарея и рвота — 6 (40%). Длительность диареи у них составила  $5,2 \pm 0,8$  дней,  $p=0,09$ ; рвоты —  $1,4 \pm 0,45$  дней,  $p=0,08$ .

### Заключение

Гастроинтестинальные симптомы (рвота, жидкий стул) различной степени выраженности были установлены у 116 (37,3%) детей, госпитализированных с инфекцией COVID-19. У 12 (10,3%) из них была установлена ко-инфекция ротавирусами и бактериальными патогенами, у 104 (33,4%) пациентов гастроинтестинальные симптомы были связаны с проявлением инфекции COVID-19.

Дети, перенёсшие инфекцию COVID-19 с ГИС были младше детей без наличия ГИС ( $1,9 \pm 0,27$  и  $4,2 \pm 0,49$  соответственно,  $p=0,01$ ).

Основной клинической формой инфекции COVID-19 у детей с кишечными проявлениями во всех возрастных группах была ОРВИ (от 87,5% до 92,5%).

Гастроинтестинальные симптомы как единственное проявление инфекции COVID-19 при отсутствии респираторных симптомов отмечались у 5 из 104 детей (4,8%).

Наиболее частым гастроинтестинальным симптомом во всех возрастных группах являлась водянистая диарея, которая наблюдалась более, чем в 80% случаев.

Диарея инвазивного характера чаще отмечалась у детей младше 4 лет.

Гиперферментемия (АЛТ и АСТ) была достоверно выше у детей первого года жизни по сравнению с группой старше четырёх лет, что говорит о вовлечении печени в патологический процесс при инфекции COVID-19.

РНК SARS-CoV-2 в ректальном мазке была выделена у 60,8% пациентов, которым проводилось исследование, что дополнительно подтверждает этиологическую роль SARS-CoV-2 в развитии гастроинтестинальных симптомов.

У 5 (21,7%) из 23 пациентов диагноз инфекции COVID-19 был подтвержден выделением РНК SARS-CoV-2 в РМ, что подтверждает диагностическую значимость данного исследования в случае отрицательных результатов исследования НФМ.

Не установлено достоверных различий в частоте и продолжительности ГИС у детей в зависимости от результатов детекции РНК SARS-CoV-2 в РМ в группах исследования.

### Библиографический список

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления /

И.В. Маев, А.В. Шпектор, Е.Ю. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 8. – С. 4–11.

2. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications / F. Zhang, R. I. Lau, Q. Liu [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2022. – Vol. 20, №5. – P. 323–337.

3. SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children, London, 22 Feb. 2021 / Department of Pediatric Gastroenterology, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; ed.: M.G. Puoti, A. Rybak, F. Kiparissi [et al.]. – London: Department of Pediatric Gastroenterology, 2021. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2021.617980/full> (date of access: 11.10.2023).

4. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission / Y. Tian, L. Rong, W. Nian [et al.] // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2020. – Vol. 51, №9. – P. 843–851.

5. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases / L. Zhang, T.G. Peres, M.F.V. Silva [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55, №8. – P. 2115–2127.

6. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis, London, 20 Oct. 2020 / Scientific Reports; ed: J. G. Wang, H.R. Cui, H.B. Tang [et al.]. – London: Scientific Reports, 2020. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74913-0#citeas> (date of access: 11.10.2023).

N.V. Matieuskaya, P.I. Abianova, Y.P. Krasko

## GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS AND DETECTION OF SARS-COV-2 RNA IN RECTAL SWAB IN CHILDREN WITH COVID-19

The article describes the gastrointestinal manifestations of COVID-19 in children hospitalized in the infectious clinical hospital from January 2021 to September 2024. A retrospective analysis of 311 medical records of children with laboratory-verified COVID-19, revealed that 104 (33.4%) patients had gastrointestinal symptoms (vomiting, watery and invasive diarrhea), while in 5 (4.3%) of them, gastrointestinal symptoms were the only manifestation of the infectious process. It was found that children in the first year of life were significantly more likely to have hyperenzymemia (ALT and AST), compared to the group over four years old, which indicates the involvement of the liver in the pathological process in COVID-19. The study presents the experience of detecting SARS CoV-2 RNA in a rectal swab of 29 patients using PCR, for 5 of whom this study was the only confirmation of the presence of COVID-19. No significant differences were found in the frequency and duration of the gastrointestinal manifestations in children depending on the results of SARS-CoV-2 RNA detection in the a rectal swab in the study groups.

**Key words:** COVID-19, children, gastrointestinal symptoms, diarrhea, vomiting, RNA SARS CoV-2, rectal swab

Поступила 21.01.25

## СЛУЧАЙ ДВУСТОРОННЕГО НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ЗАДНЕГО ПЕРЕЛОМОВЫВИХА ГОЛОВОК ПЛЕЧЕВЫХ КОСТЕЙ

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Беларусь

Задний вывих плечевого сустава представляет собой редкую патологию, доля которой составляет от 1,5% до 5% всех случаев вывихов, наблюдаемых в данной области. Сочетание заднего вывиха с переломом плечевой кости является ещё более необычным клиническим случаем.

Клинический случай: Пациент Р., 54 лет, обратился с жалобами на боль и ограничение движений в обоих плечевых суставах, возникшие около 3 недель назад внезапно вслед за судорожным припадком, случившимся после эпизода употребления алкоголя. При КТ был выявлен двухсторонний задний переломовывих обеих плечевых костей и компрессионный перелом Th5 позвонка 1 ст.

Двусторонние задние переломовывихи плеча — крайне редкая патология, чаще всего связанная с эпилептическими припадками или сильными травмами. Основные механизмы повреждения включают прямой удар и чрезмерные мышечные усилия. Диагностика таких повреждений нередко затягивается, однако внимательный сбор анамнеза позволяет заподозрить данную патологию. Рентгенография является ключевым методом диагностики с патогномоничными признаками, но для лучшей визуализации предпочтительна компьютерная томография. Лечение включает как консервативные, так и хирургические методы — в зависимости от степени повреждения и состояния пациента.

Таким образом, несмотря на развитие методов визуализации в большинстве случаев диагностика заднего переломовывиха затягивается более чем на 6–12 месяцев, что может оказать существенное влияние на тактику ведения пациента. Тщательный сбор анамнеза и своевременно проведённая лучевая визуализация позволяют установить правильный диагноз, что, в свою очередь, помогает снизить риск возникновения рецидивирующей нестабильности.

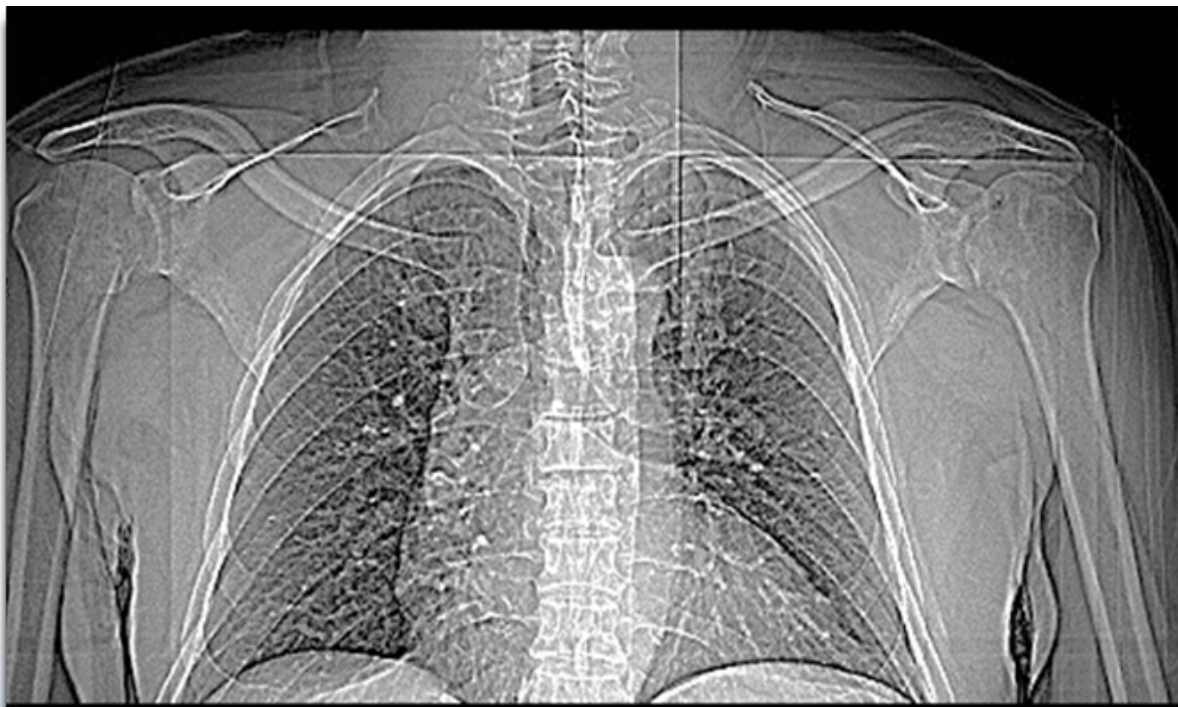
**Ключевые слова:** задний переломовывих, травма плеча, судорожный приступ, нетравматический вывих, компрессионный перелом позвонка

### Введение

Патологические изменения в плечевых суставах могут быть результатом воздействия различных факторов, включая травмы, воспалительные процессы и метаболические расстройства. В данной работе внимание уделяется двустороннему нетравматическому переломовывиху плечевых костей.

Среди всех вывихов плечевого сустава задние встречаются достаточно редко, составляя, по литературным данным, от 1,5% до 5%, а сочетание их с переломами встречаются ещё реже [1, 2]. Совсем редкими

являются случаи двустороннего поражения — около 0,6 случая на 100 000 человек в год [3]. Задний вывих плечевого сустава представляет собой серьёзную клиническую проблему, остающуюся частой причиной диагностических ошибок в медицинской практике несмотря на развитие методов визуализации. Исследования показывают, что при первичном обращении показатели частоты ошибок диагностики колеблются от 50 до 80 процентов [2]. В результате анализа 40 случаев задних вывихов плечевого сустава, связанных с



**Рисунок 1** — Рентгенография плечевых суставов в прямой проекции

травматическими повреждениями, установлено, что среднее время, необходимое для постановки правильного диагноза, составляет около 1 года [4]. Длительный срок постановки диагноза вызван несколькими факторами, включающими в себя недостаточную осведомлённость клиницистов о характерных признаках заднего вывиха.

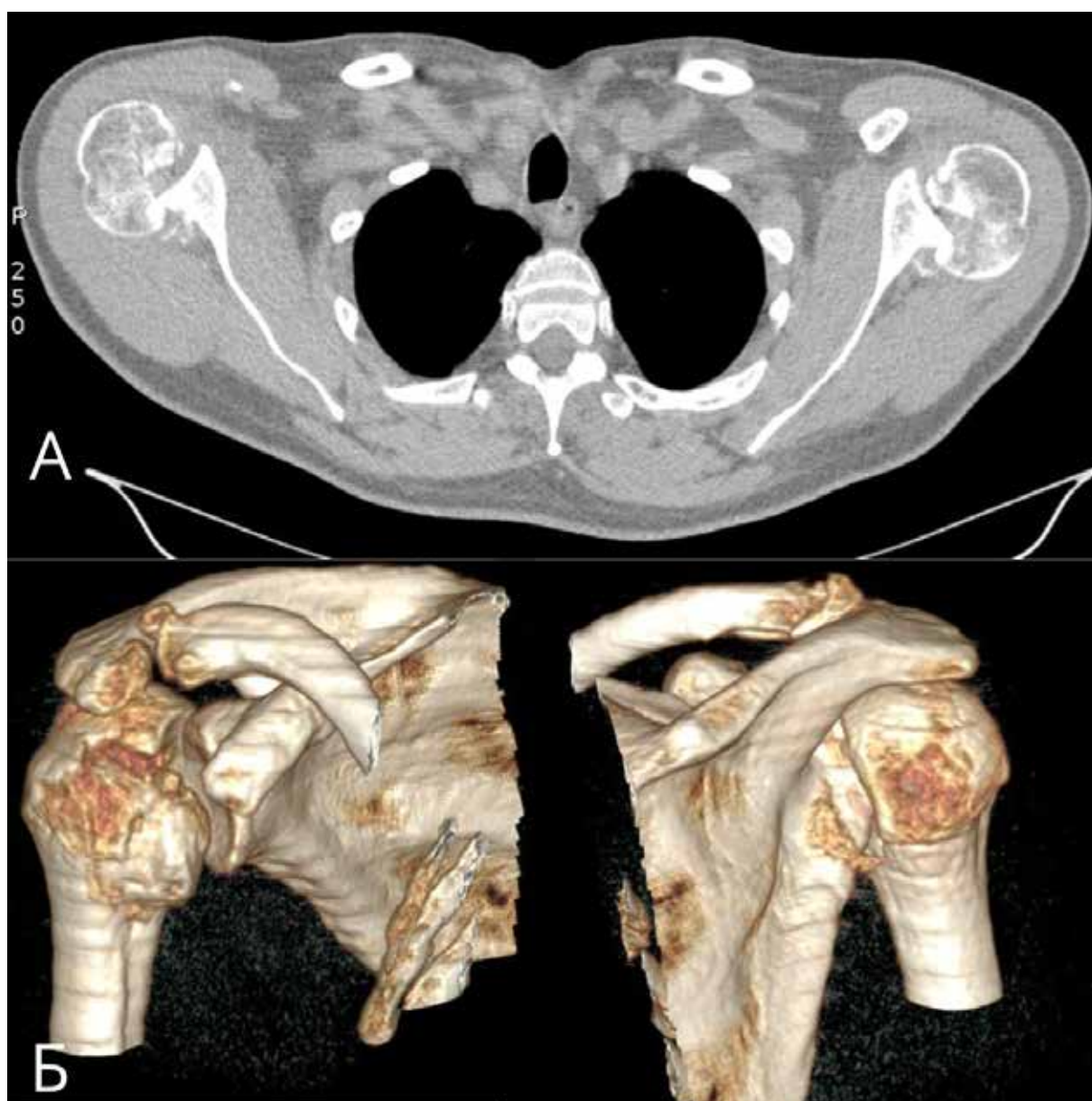
Данная патология хоть и не является широко распространённой, но имеет серьёзные последствия для здоровья пациентов и требует тщательного сбора анамнеза и обследования.

#### **Клинический случай**

Пациент Р. в возрасте 54 лет обратился в медицинское учреждение с жалобами на боль и ограничение подвижности в обоих плечевых суставах. Данные жалобы внезапно появились около двадцати дней назад и начались после судорожного припадка, случившегося, со слов пациента, в результате употребления алкоголя. При оценке физического состояния пациента были выявлены нарушения подвижности, включавшие выраженное ограничение в отведении и наружной ротации плечевых

суставов, а также изменение контура плечевых суставов и увеличение выпячивания клювовидных отростков кпереди с обеих сторон. Также при первичном осмотре в поликлинике выполнена рентгенография обоих плечевых суставов в прямой проекции для исключения костно-травматических изменений (рисунок 1). На полученном изображении определялась неявная деформация головок обеих плечевых костей. После чего для более детальной оценки состояния суставного аппарата и окружающих тканей было рекомендовано проведение компьютерной томографии.

На компьютерной томографии были выявлены двусторонние задние вывихи головок плечевых костей с импрессионными оскольчатыми переломами по типу обратного повреждения Хилла — Сакса: суставные поверхности не конгруэнтны, головки обеих плечевых костей ротированы и смещены кзади, в передне-медиальных частях головок обеих плечевых костей определяются клиновидной формы кортикальные дефекты с множественными мелкими костными фрагментами, располагающимися в заднем отделе полостей суставов (рисунок 2). Кро-



**Рисунок 2** — Переломовывихи головок обеих плечевых костей:  
а) аксиальная проекция; б) 3D-реконструкция

ме изменений в плечевых суставах выявлен компрессионный перелом тела Th5 позвонка с деформацией 1 ст. (рисунок 3).

В дальнейшем пациенту было проведено хирургическое лечение.

### **Обсуждение**

Вывихи плеча в целом составляют значительное число травм опорно-двигательного аппарата, однако задние вывихи остаются достаточно редкими, а задние переломовывихи встречаются ещё реже. Случаи одновременного двустороннего заднего переломовывиха можно назвать исключи-



**Рисунок 3** — Компрессионный перелом тела Th5 позвонка с деформацией 1 ст.

тельно редкой патологией. Впервые такой тип повреждения плечевых суставов был описан Германом Минтером в 1902 году [5].

Причинами задней дислокации и/или перелома головки плечевой кости могут быть прямая травма при ударе спереди, не прямая травма при падении на вытянутые вперёд руки, а также чрезмерное мышечное усилие. Основные этиологические факторы, вызывающие чрезмерное мышечное усилие, можно обобщить в так называемом «синдроме тройного Э», описанном Брэкстоуном и др.: эпилепсия или любые судорожные припадки, в том числе приступы, вызванные отменой этанола или наркотиков; поражение электрическим током, включая применение электросудорожной терапии и дефибрилляции; тяжёлые экстремальные травмы, оказывающие значительное воздействие на нервную систему [6]. Эпилептические припадки наблюдаются более чем у 50% пациентов с двусторонними задними вывихами, и этот показатель возрастает приблизительно до 90% в случаях, когда имеет место переломовывих [7].

Механизм травмы плечевого сустава в ходе судорог детально проанализирован в литературе [8]. Во время судорожного приступа плечо обычно находится в положении приведения с внутренней ротацией и сгибания. Если судорога продолжается, головка плечевой кости поднимается и смещается кзади относительно суставной впадины. Когда же судорога прекращается, головка плеча оказывается зафиксированной позади этой впадины. При повторных судорожных эпизодах головка плечевой кости начинает воздействовать на край суставного отростка лопатки, что может в конечном итоге привести к образованию сложного перелома проксимальной части плечевой кости. Кроме того, силовое удержание конечностей во время судорожного приступа также может быть причиной вывихов и переломовывихов [7]. Основными мышцами, способствующими вывиху, являются подостная и малая круглая мышцы, а также широчайшая мышца спины, дельтовидная и большая круглая мышцы.

Исследование, проведённое Руло и др., показало, что при переломовывихах наиболее распространённым типом пере-

ломов является перелом передне-медиальной части головки плечевой кости, также именуемый обратным повреждением Хилла — Сакса, встречающееся с частотой 29 процентов. На втором месте находится перелом шейки плечевой кости, выявленный в 18,5% случаев, в то время как переломы малого и большого бугорков плечевой кости регистрируются с частотой 14,3% и 7,8% соответственно. Другие виды переломов, включая диафизарные переломы плечевой кости, а также повреждения лопатки и ключицы, наблюдаются в 6% случаев [9].

Нередко постановка диагноза двустороннего переломовывиха занимает длительный период времени. Тщательный сбор анамнеза позволяет заподозрить эту патологию и увеличить вероятность включения двустороннего переломовывиха в дифференциальный ряд у пациента с жалобами на боль в плечевом суставе ещё до проведения рентгенографии. При подозрении на наличие вывиха/переломовывиха необходимо выполнить классическую рентгенографию в прямой и аксиальной проекциях [7, 10].

Существует несколько патогномоничных рентгенологических симптомов, таких как «признак лампочки», «признак обода» и «признак пустого гленоида» [11]. Однако эти характерные признаки не всегда присутствуют и не всегда очевидны. Для более достоверной визуализации травматического повреждения, определения размера костного дефекта головки плечевой кости и выбора тактики ведения пациента предпочтительно выполнение компьютерной томографии.

Общепринятых клинических рекомендаций для пациентов с задними двусторонними переломовывихами не существует. Лечение основано на протоколах ведения с односторонним повреждением. В принятии решения о способе лечения пациента с задним переломовывихом играют роль возраст человека, длительность травмы, степень повреждения головки плечевой кости, её васкуляризация, степень эрозии хряща суставного отростка лопатки [12]. Дефект передне-медиального отдела головки пле-

чевой кости, известный как обратное повреждение Хилла — Сакса, представляет собой ключевой фактор, способствующий развитию рецидивирующей посттравматической нестабильности в плечевом суставе. Существует консенсус в научном сообществе о том, что дефекты, превышающие 25% от объёма головки кости, требуют хирургического вмешательства для восстановления стабильности сустава [13].

Есть несколько вариантов лечения повреждений плечевой кости: закрытая и открытая репозиция, процедуры по заполнению дефектов кости (например, операция Маклафлина), гемиартропластика и полная артропластика плечевого сустава [1, 3, 7]. Закрытая репозиция рекомендуется при травмах, произошедших менее трёх недель назад, при условии, что дефект головки плечевой кости составляет менее 25 процентов. В случае острых травм, сопровождающихся тяжёлыми переломами и вывихами, а также при дефектах, превышающих 25% головки плечевой кости, для достижения стабильности в плечевом суставе показана открытая репозиция и дополнительные процедуры, такие как модифицированная операция Маклафлина [12, 14]. При наличии остеохондральных поражений, составляющих более 50% головки плечевой кости, целесообразно рассмотреть остеохондральный аллотрансплантат [15] или замену плечевого сустава. Выбор между гемиартропластикой и тотальной артропластикой зависит от возраста пациента и уровня его активности.

Лечение травм плеча у пациентов с эпилепсией связано с более высокой частотой осложнений: исследования показывают, что почти у двух третей пациентов, которые подверглись хирургическому вмешательству, наблюдается рецидивирующая нестабильность сустава [16].

### **Выводы**

Задние переломовывихи проксимальных отделов плечевых костей, а также компрессионные переломы тел позвонков, могут возникать в результате значительных мышечных

сокращений, сопровождающих судорожные припадки. Несмотря на их редкую встречаемость, данную патологию не следует недооценивать, так как она может приводить к серьёзным последствиям. В случае выявления у пациента болезненности и ограничений подвижности в плечевых суставах, возникших после судорожного приступа любого генеза, возможно выполнение классической рентгенографии в прямой и аксиальной проекциях. Однако следует отдать предпочтение компьютерной томографии плечевых суставов для подтверждения диагноза и выбора тактики ведения пациента.

### **Библиографический список**

1. Robinson, C.M. Posterior shoulder dislocations and fracture-dislocations / C.M. Robinson, J. Adreinto // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. – 2005. – Vol. 87(3). – P. 639-650.
2. Gosens, T. Posterior dislocation fractures of the shoulder in seizure disorders—two case reports and a review of literature / T. Gosens, P.J.E. Poels, J.J. Ronthuis // *Seizure*. – 2000. – Vol. 9(6). – P. 446-448.
3. Complex posterior fracture-dislocation of the shoulder. Epidemiology, injury patterns, and results of operative treatment / C.M. Robinson, [et al.] // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. – 2007. – Vol. 89(7). – P. 1454-1466.
4. Locked posterior dislocation of the shoulder / R.J. Hawkins [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery*. – 1987. – Vol. 69-A. – P. 9-18.
5. Mynter, H. XIV. Subacromial dislocation from muscular spasm / H. Mynter // *Annals of surgery*. – 1902. – Vol. 36(1). – P. 117-119.
6. Brackstone, M. Triple “E” syndrome: Bilateral locked posterior fracture dislocation of the shoulders / M. Brackstone, S.D. Patterson, A. Kertesz // *Neurology*. – 2001. – Vol. 56(10). – P. 1403-1404.
7. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulders following epileptic seizures: A case report and review of the literature / J. Pushpakumara [et al.] // *BMC Res Notes*. – 2015. – Vol. 8. – P. 704.
8. Shaw, J.L. Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder and other trauma caused by convulsive seizures / J.L. Shaw // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. – 1971. – Vol. 53(7). – P. 1437-1440.
9. Rouleau, D.M. Incidence of associated injury in posterior shoulder dislocation: Systematic review of the literature / D.M. Rouleau, J. Hebert-Davies // *Journal of orthopaedic trauma*. – 2012. – Vol. 26(4). – P. 246-251.
10. Bilateral Locked Posterior Fracture-Dislocation of the Shoulder After Epileptic Seizures Secondary to Cavernous Hemangioma: A Case Report and Literature Review

ture Review / A. Pangopoulos [et al.] // The American journal of case reports. – 2023. – Vol. 24. – e940141.

11. Arndt, J.H. Posterior dislocation of the shoulder / J.H. Arndt, A.D. Sears // The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine. – 1965. – Vol. 94. – P. 639-645.

12. Posterior shoulder fracture-dislocation: an update with treatment algorithm / Z.T. Kokkalis [et al.] // European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatology. – 2017. – Vol. 27(3). – P. 285-294.

13. Cautero, E. Locked bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder in an epileptic patient: case report / E. Cautero, E. Gervasi // Joints. – 2014. – Vol. 2(3). – P. 146-148.

14. Kasha, S. Bilateral Posterior Fracture-Dislocation of Shoulder Following Seizures Secondary to Cavernous Sinus Venous Thrombosis – A Rare Association / S. Kasha, G. Bandari // Journal of orthopaedic case reports. – 2018. – Vol. 8(4). – P. 49-52.

15. Osteochondral autograft and hemiarthroplasty for bilateral locked posterior dislocation of the shoulder / C. Torrens [et al.] // American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.). – 2012. – Vol. 41(8). – P. 362-364.

16. Epidemiology and specific features of shoulder injuries in patients affected by epileptic seizures / D. Cucchi [et al.] // Archives of orthopaedic and trauma surgery. – 2022. Vol. 143(4). – P. 1999-2009.

**A.V. Domantsevich, V.A. Domantsevich, S.V. Shimanets**

### **CASE OF BILATERAL NON-TRAUMATIC POSTERIOR FRACTURE-DISLOCATION OF HUMERAL HEADS**

Posterior shoulder dislocation is a rare pathology, accounting for 1,5% to 5% of all dislocation cases observed in this area. The combination of a posterior dislocation with a humeral fracture is an even more unusual clinical occurrence.

Clinical case: Patient R., a 54-year-old man, presented with complaints of pain and limited range of motion in both shoulder joints, which had suddenly developed about 3 weeks ago following a seizure that occurred after an episode of alcohol consumption. Computed tomography revealed bilateral posterior fracture-dislocations of both humeral bones.

Bilateral posterior shoulder fracture-dislocations are extremely rare pathologies, most commonly associated with epileptic seizures or severe trauma. The main mechanisms of injury include direct trauma and excessive muscle effort. The diagnosis of such injuries is often delayed; however, a thorough patient history can raise suspicion of this pathology. Radiography is the key diagnostic method with pathognomonic signs, but computed tomography is preferred for better visualization. Treatment includes both conservative and surgical methods, depending on the severity of the injury and the patient's condition.

Despite advances in imaging techniques, the diagnosis of posterior fracture-dislocation is often delayed by more than 6-12 months, which can significantly affect patient management strategies. A careful history-taking and timely radiological imaging can lead to an accurate diagnosis, thereby reducing the risk of recurrent instability.

**Key words:** *posterior fracture-dislocation, shoulder injury, seizure, non-traumatic dislocation, vertebral compression fracture*

*Поступила 18.12.24*