

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(23)

2020 г.

## Учредитель

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

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

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

Подписано в печать 27.04.20  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 200 экз.  
Усл. печ. л. 23. Уч.-изд. л. 13,57.  
Зак. 29.

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., доцент)

## 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), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), 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.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент),

## Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), 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), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

## Технический редактор

С.Н. Никонович

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

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2020

№ 1(23)

2020

# 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**

- Ю.В. Бондарева, А.В. Величко, Т.А. Величко  
Анатомо-гистологические особенности строения паращитовидных желез (обзор литературы) 6
- А.Н. Котеров, Л.Н. Ушенкова, М.В. Калинина, А.П. Бирюков  
Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии 17
- М.И. Краснобаева, И.С. Соболевская, О.Д. Мяделец  
Циркадные ритмы – как один из факторов регуляции биологии волосяных фолликулов (обзор литературы) 32
- О.В. Петкевич, З.А. Дундаров  
Феномен транслокации кишечной микробиоты у умерших органных доноров (обзор литературы) 41
- С.А. Цуканова, А.В. Жарикова, А.Н. Цуканов, О.В. Кобылко, В.И. Ходулев  
Патофизиологические механизмы дискогенных поясничных радикулопатий (Обзор литературы) 48

**Медико-биологические проблемы**

- И.В. Веялкин, Ю.В. Чайкова, С.Н. Никонич, Е.А. Дрозд, О.Ф. Сороко, О.Н. Захарова, С.В. Панкова, О.П. Овчинникова, И.П. Боровская  
Оценка рисков для здоровья у работников Полесского государственного радиационно-экологического заповедника 59
- А.С. Владыко, Е.П. Счесленок, Е.Г. Фомина, Е.Е. Григорьева, Т.В. Школина, Н.А. Дубков, П.А. Семижон  
Особо опасные парамиксовирусы Нипа и Хендра 66
- Н.А. Козелько, Е.В. Толстая  
Взаимосвязь психологического состояния у подростков и предпочитаемых компьютерных игр 79

**Reviews and problem articles**

- Y.V. Bondareva, A.V. Velichko, T.A. Velichko  
Anatomical and histological features of the structure of parathyroid glands (literature review) 6
- A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov  
Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers 17
- M.I. Krasnobaeva, I.S. Sobolevskaya, O.D. Myadelets  
Circadian rhythms - as one of the factors in the regulation of the biology of hair follicles 32
- O.V. Petkevich, Z.A. Dundarov  
The phenomenon of intestinal microbiota translocation of deceased organ donors (review of literature) 41
- S.A. Tsukanova, A.V. Zharikova, A.N. Tsukanov, O.V. Kobylko, V.I. Hodulev  
Pathophysiological mechanisms of lumbar disc radiculopathies [literature review] 48

**Medical-biological problems**

- I.V. Veyalkin, Yu.V. Chaykova, S.N. Nikonovich, E.A. Drozd, O.F. Soroko, O.N. Zakharova, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, I.P. Borovskaya  
Health risk assessment for employees of the Polesky State Radiation-Ecological Reserve 59
- A.S. Vladyko, E.P. Scheslenok, E.G. Fomina, E.E. Grigorieva, T.V. Schkolina, N.A. Dubkov, P.A. Semizhon  
Especially dangerous paramixoviruses Nipah and Hendra 66
- N.A. Kozelko, E.V. Tolstaya  
The relationship of the psychological state in adolescents and preferred computer games 79

<b>В.С. Костюнина, Е.В. Васина, Н.В. Гончарова, Н.В. Петёвка</b> Закономерности развития гранулоцитарно-моноцитарного и мегакариоцитарного ростков миелопоэза CD34+ клеток пуповинной и периферической крови	86	<b>V.S. Kostyunina, E.V. Vasina, N.V. Goncharova, N.V. Petyovka</b> Developmental patterns of granulocyte-monocyte and megakaryocyte lineages from cord and peripheral blood CD34+ cells	
<b>Т.А. Прокопенко, Н.И. Нечипуренко, А.Н. Батян, И.Д. Пашковская, А.П. Зажогин</b> Морфологическая структура биожидкостей и про-, антиоксидантное состояние у пациентов с хронической ишемией мозга при использовании лазерной гемотерапии	94	<b>T.A. Prokopenko, N.I. Nechipurenko, A.N. Batyan, I.D. Pashkovskaya, A.P. Zajogin</b> Morphological structure of bioliquid and pro-, antioxidant state in patients with chronic cerebral ischemia under of laser hemotherapy	
<b>Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова, Н.Г. Власова</b> Усовершенствование метода оценки доз облучения населения в ситуации существующего облучения после аварии на Чернобыльской АЭС	102	<b>L.N. Eventova, A.N. Mataras, G.N. Evtushkova, N.G. Vlasova</b> Improvement of the method for assessment of doses of exposed population in the current radiation situation after Chernobyl accident	
<b><i>Клиническая медицина</i></b>		<b><i>Clinical medicine</i></b>	
<b>М.В. Белевцев, Е.А. Ласюков, М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская, Ю.Е. Марейко, Л.В. Мовчан, Т.В. Шман</b> Особенности восстановления субпопуляций лимфоцитов у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтической стволовой клетки	109	<b>M.V. Belevtsev, J.A. Lasjukov, M.G. Shytikova, A.N. Kupchinskaya, J.E. Mareiko, L.V. Movchan, T.V. Shman</b> Features of recovery of lymphocyte subpopulations in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	
<b>С.В. Зыблева</b> Периферические дендритные клетки в диагностике ранней дисфункции почечного трансплантата	118	<b>S.V. Zybleva</b> Peripheral dendritic cells in the diagnosis of early allograft dysfunction	
<b>Э.В. Могилевец, Л.Ф. Васильчук</b> Лечение многократно рецидивирующего кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка	123	<b>E.V. Mahiliavets, L.F. Vasilchuk</b> Consecutive approach in treatment of resistant bleeding from esophageal varices	
<b>И.В. Орадовская, Т.Т. Радзивил</b> Иммунный статус персонала Сибирского химического комбината при наличии хронических заболеваний	135	<b>I.V. Oradovskaya, T.T. Radzivil</b> Immune status of personnel of Siberian chemical plant in the presence of chronic diseases	

Н.Н. Усова, А.Н. Цуканов, Т.В. Дробова,  
А.П. Савостин, В.В. Мельник

Бессимптомный синдром запястного  
канала у женщин молодого возраста 148

Т.М. Шаршакова, В.А. Рожко, И.В. Веялкин  
Комплексная организационно-меди-  
цинская оценка формирования первич-  
ной заболеваемости аутоиммунным  
тиреоидитом в Республике Беларусь 154

### Обмен опытом

В.Я. Латышева, А.Е. Филюстин,  
Н.В. Юрашкевич, В.В. Рожин, Г.В. Коваль-  
чук, А.А. Лапеко

Семиотика, диагностика и лечение  
гнойного эпидурита. Клинические на-  
блюдения 161

М.Г. Русаленко, В.В. Сукристый, И.Г. Сава-  
стеева, С.В. Панкова

Распространенность хронических забо-  
леваний по результатам диспансериза-  
ции сотрудников ГУ «РНПЦ радиаци-  
онной медицины и экологии человека» 169

Е.С. Пашинская

Способ культивации *Toxoplasma gondii*  
на мышинной модели *in vivo* 176

### Юбилей

Захарченко Михаил Петрович  
(к 70-летию со дня рождения) 180

N.N. Usova, A.N. Tsukanov, T.V. Drobova,  
A.P. Savostin, V.V. Melnik

Asymptomatic carpal tunnel syndrome in  
young women

T.M. Sharshakova, V.A. Rozhko, I.V. Veyalkin  
Integrated organizational and medical  
estimation of primary incidence rates of  
autoimmune thyroiditis in the Republic  
of Belarus

### Experience exchange

V.Ya. Latysheva, A.E. Filustin, N.V. Yurashk-  
evich, V.V. Rozhin, G.V. Kovalchuk, A.A. La-  
peko

Semiotics, diagnostics and treatment of  
purulent epiduritis. Clinical cases

M.G. Rusalenko, V.V. Sukristy, I.G. Savaste-  
eva, S.V. Pankova

The prevalence of chronic diseases based on  
the results of dispensary examination of em-  
ployees of the Republican research center  
for radiation medicine and human ecology

E.S. Pashinskaya

The method of cultivation of *Toxoplasma*  
*gondii* in a mouse model *in vivo*

### Jubilee

Zaharchenko Mihail Petrovich  
(On the 70<sup>th</sup> anniversary)

## АНАТОМО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель, Беларусь

Паращитовидные железы (ПЩЖ) представляют собой небольшие эндокринные органы, обычно в количестве четырех, расположенные на задней поверхности щитовидной железы (ЩЖ) и тесно с ней связанные. Вместе с тимусом, щитовидной железой и ультимобранхиальными телами, являются производными от третьей и четвертой пары жаберных карманов. Нарушения процесса эмбриогенеза приводит к формированию добавочных или эктопированных желез, что определяет вариабельность их локализации. В случае опухолевой трансформации ПЩЖ образуются приобретенные эктопии дислокация которых зависит от первоначального положения желез до возникновения опухоли. Гистологически ПЩЖ покрыта тонкой фиброзной капсулой, с хорошо развитой сосудистой сетью, которая продолжается в трабекулы. Постоянным компонентом стромы является жировая ткань. Архитектоника паренхимы может иметь вид трабекул, дольчатых масс, гнездных структур, образовывать небольшие ацинарные структуры или псевдофолликулы. В паренхиме ПЩЖ выделяют главные клетки, синтезирующие паратиреоидный гормон (ПТГ), оксифильные, обладающие потенциалом для производства ПТГ, паратиреоидного гормон-родственного белка (ПТГрП) и кальцитриола, и «водянистые», связанные с патологией. В процессе онтогенеза происходит увеличение массы ПЩЖ и количества стромального жира, наблюдается очаговая коллагенизация периваскулярной стромы. В паренхиме взрослых людей количество главных активных клеток снижается, увеличивается количество и активность оксифильных клеток, «водянистых» клеток и макрофагов. Возрастные изменения напоминают инволюционный процесс, но при этом сохраняется гормонпродуцирующая функция.

**Ключевые слова:** паращитовидная железа, анатомия и гистология, эмбриология, ультраструктура

### Введение

С момента первого датированного исследования ПЩЖ в 1849 г. Ричардом Оуэном в Англии и в последующие столетия формировались представления о строении и функции ПЩЖ. Функция ПЩЖ заключается в синтезе гормона белковой природы – паратгормона (ПТГ), действие которого направлено на увеличение сывороточного кальция. ПТГ действует на рецепторы паратиреоидного гормона в проксимальных извитых канальцах почки и остеобластах кости [1], что приводит к канальцевой реабсорбции кальция в почках, усилению синтеза активной формы витамина D, стимулирующего всасывание кальция в кишечнике, и резорбции кост-

ной ткани остеокластами, которых стимулируют паракринные факторы, продуцируемые остеобластами [2]. Синтез ПТГ зависит от уровня кальция в крови путем его воздействия на кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) на клеточной мембране клеток ПЩЖ [1].

ПЩЖ представляют собой мелкие периферические эндокринные железы бронхогенной группы, чаще в количестве четырех, расположенные на задней поверхности щитовидной железы, количество, размер, форма и местоположение которых значительно различаются.

Внешний вид ПЩЖ может быть переменным, даже если они нормально функционируют биохимически, а при заболевании

ПЩЖ различные морфологические изменения в размере, форме, текстуре и плотности более выражены. Существует постоянный интерес и некоторые противоречия в определении того, что действительно представляет собой аномальные ПЩЖ и является ли это вопросом чисто морфологической формы, биохимической функции или сочетанием обоих признаков

К настоящему времени, благодаря современным технологиям, накоплено немало информации об ультрамикроскопическом строении органа и многочисленных связях его структур на разных уровнях организации. Современные взгляды на морфологию, топографию и функцию ПЩЖ необходимы для более глубокого понимания механизмов развития патологических состояний, формирование компенсаторно-приспособительных механизмов, а также для правильной оценки предоперационной локализации ПЩЖ, что позволит применять более целенаправленный подход в лечении заболеваний ПЩЖ.

### Эмбриогенез

ПЩЖ развиваются из нескольких эмбриональных зачатков: строма железы из мезенхимы, а в закладку паренхимы вносят вклад как клетки нервного гребня, так и клетки плоточной эндодермы: верхние железы – из IV, нижние – из III пары жаберных карманов [2, 3].

Первые распознаваемые закладки ПЩЖ в стенке III и IV жаберных карманов появляются на 26 день эмбриогенеза. В связи с их происхождением их часто называют ПЩЖ-III, или «тимические» и ПЩЖ-IV, или «щитовидные» [4]. На 5-6 неделе эмбриогенеза эпителий дорсального участка III жаберного кармана выпячивается и формирует ПЩЖ-III, вентрального – соответствующую половину тимуса. Эпителий дорсального участка IV плоточного кармана объединяется с V жаберным карманом, что приводит к формированию «каудального фарингального комплекса», включающего ПЩЖ-IV, ультимобранхиальные тельца нейроэктодер-

мального происхождения, и вентральный дивертикул [4, 5]. На 7-8 неделе начинается миграция зачатков ПЩЖ, а в конце стадии и изоляция [2, 5].

Благодаря вытягиванию шейного отдела позвоночника, опускания сердца и крупных сосудов ПЩЖ-III, связанная с тимусом, двигается каудально в верхнее средостение, где отделяется и остается на уровне передней или заднебоковой поверхности нижнего полюса ЩЖ или на уровне тиротимической связки [4, 5].

Путь миграции ПЩЖ-IV на шее относительно ограничен и в процессе опускания происходит пересечение с ПЩЖ-III. ПЩЖ-IV с ультимобранхиальными тельцами перемещается в латеральную часть срединного зачатка ЩЖ и, как только соединяются ее боковые и медиальная части, занимает заднелатеральную поверхность боковых долей ЩЖ [5]. Когда миграция ПЩЖ происходит в очень тесном контакте, обе гомолатеральные ПЩЖ могут быть на одном уровне или плотно прилежать друг к другу, но при этом сохранять раздельные артериальные сосудистые ножки. Для избежание ошибок в ходе операции необходимо тщательно идентифицировать эти ножки, чтобы дифференцировать дольки одной железы от двух, плотно прилежащим друг к другу ПЩЖ [4].

До появления зачатков ПЩЖ эндодермальные клетки, выстилающие эмбриональный глотку и жаберные мешки, практически одинаковы по своим микроскопическим характеристикам [3]. В течение гестационного периода в паренхиме ПЩЖ появляются пять типов клеток, идентичных по морфологическим признакам с функционирующими клетками в постнатальной жизни.

Первыми появляются первичные клетки на стадии изоляции ПЩЖ. Размер клетки 10-11 мкм, многоугольная форма, с четко очерченными границами, ядро 6-8 мкм круглое расположено в центре [6].

Со второй половины беременности в первичной клетке происходит трансформация, что приводит к образованию двух

переходных форм. Первая – везикулярная клетка более крупная, с вакуолизированной цитоплазмой. Из нее образуется прозрачная клетка размером 15-24 мкм с четко выраженной клеточной стенкой и с мелким ядром 5 мкм, расположенным эксцентрично [6]. Вторая переходная форма – плотная клетка с мелкими гранулами в цитоплазме, трансформируется в темную клетку.

Полностью сформированная темная клетка по размеру меньше первичной, имеет низкую столбчатую или кубическую форму, плотную азурофильную цитоплазму, ядро 5 мкм с компактным и плотным хроматином [6].

Рост паразитовидной железы проявляет периодичность и не соответствует скорости роста тела. В начальный период с увеличением тела с 10 до 75 мм в паренхиме ПЩЖ появляются сосуды, но рост железы очень медленный. У плода около 75 мм скорость роста ПЩЖ изменяется заметно резко: железа быстро растет, что совпадает с быстрой васкуляризацией [6].

Продукция ПТГ начинается через 8 недель и 3 дня от начала гестации. К 17-20-й неделям внутриутробного развития ПТГ продуцируется уже большинством клеток ПЩЖ [2, 6].

### **Топография**

По литературным данным у 90-97% взрослых людей четыре ПЩЖ, тем не менее, в некоторых случаях их количество может быть от 2 до 12 [7].

Случаи обнаружения менее 4-х ПЩЖ могут быть обусловлены невозможностью идентифицировать все железы, а не истинным изменением в развитии ПЩЖ [9]. Обнаружения более 4-х ПЩЖ может быть связано как с рудиментарными остатками нормально заложенных желез, так и с истинными добавочными железами [7]. В данном случае отличительным признаком является вес: рудиментарные остатки весят менее 5 мг по сравнению с истинными добавочными железами, которые в среднем имеют массу 24 мг, но следует также учитывать, что рудиментарные зачатки могут

выглядеть как истинные добавочные железы в случае роста вследствие первичной или вторичной гиперплазии ПЩЖ [9].

Форма желез различна, так как на их формирование оказывают влияние соседние структуры, чаще это овальная уплощенная форма [2, 8].

Каждая железа имеет длину от 3 до 6 мм, ширину от 2 до 4 мм и толщину от 0,5 до 2,0 мм, при этом нижние крупнее верхних [2]. Масса каждой ПЩЖ колеблется в интервале от 20 до 75 мг [9]. Общая масса ПЩЖ у женщин – (142,0±5,2), у мужчин – (120,0±3,5) мг [8].

Расположение верхних ПЩЖ в 80% случаев, а нижних – в 70% симметрично [9]. Симметрия менее заметна, когда железы расположены в необычном месте. В случае асимметрии [5, 9] наиболее распространены позиции, в которых только одна из ПЩЖ-III расположена в тимусе или когда обе железы располагаются на одной стороне выше или ниже пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии. В редких случаях две железы находятся в плотном контакте или сливаются друг с другом, но в отличие от двухлопастной железы присутствует линия расщепления и отдельные источники кровоснабжения [9].

При анализе литературных данных была установлена наиболее вероятная локализация верхних и нижних ПЩЖ (рисунок 1А).

Верхние ПЩЖ расположены на дорсальной поверхности верхней и средней трети ЩЖ проксимальнее перстневидного хряща [7] на 1 см выше пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии, обычно сзади и сверху от возвратного гортанного нерва [11].

Наиболее вероятная локализация нижних ПЩЖ на латеральной поверхности нижнего полюса ЩЖ [7] рядом с точкой прикрепления тиротимической связки на 1 см ниже пересечения возвратного гортанного нерва и нижней щитовидной артерии. Обычно впереди от возвратного гортанного нерва [11]. Часто связаны с тимусом или находятся в верхнем средостении [7].



Нарушение процессов миграции ПЩЖ в эмбриогенезе приводит к образованию добавочных желез или врожденных эктопий (рисунок 1Б).

В случае врожденных эктопий верхние ПЩЖ локализируются в трахеопищеводной бороздке, над верхним полюсом щитовидной железы, интратиреоидно [5], другие необычные местоположения: вблизи нижней щитовидной артерии, в пределах или вблизи стенки глотки, ретрофарингеального или ретрозофагеального положения, в пределах или вблизи бифуркации общей сонной артерии или в аортальном легочном окне. Аномальные верхние железы могут опускаться в переднее и заднее средостение [2, 5, 7].

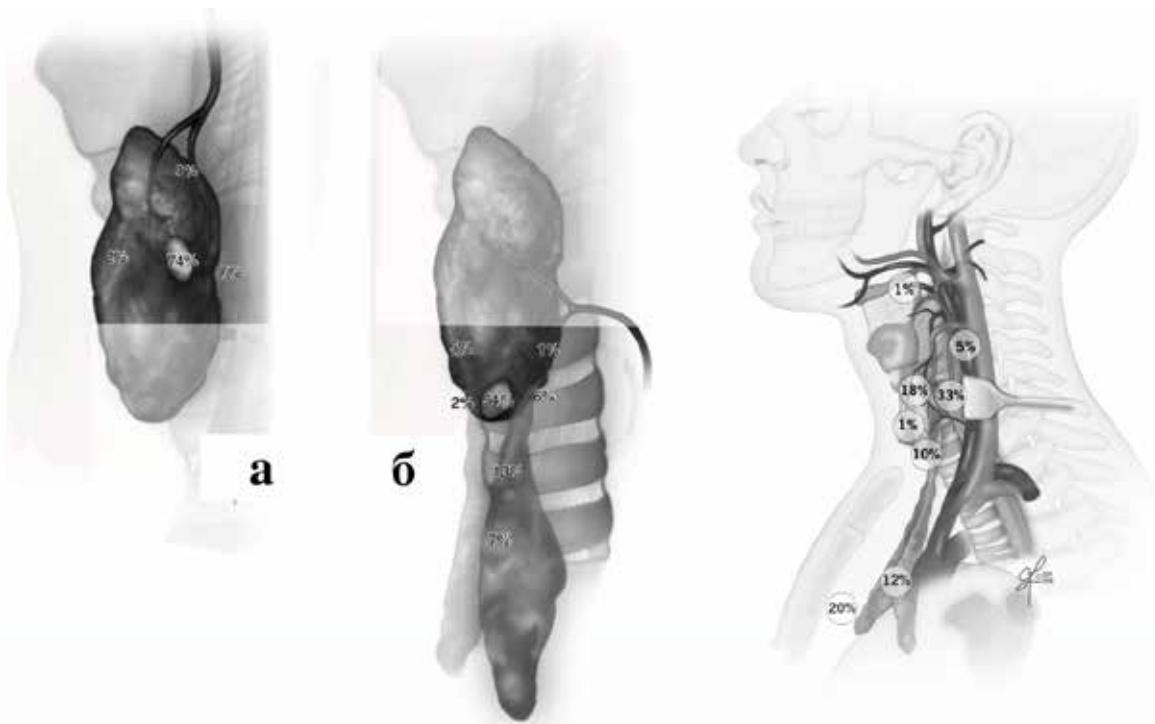
Эктопии нижних ПЩЖ располагаются от средней трети щитовидной железы вдоль трахеально-пищеводного желоба до верхнего средостения [2].

В случае замедления миграции нижних ПЩЖ в эмбриогенезе образуются высокие эктопии от угла нижней челюсти до нижнего полюса ЩЖ. Избыточная миграция при-

водит к образованию низких эктопий: интратимически, в области тимуса, в передне-верхнее средостение, аортопульмональное окно вплоть до перикарда [2, 4, 10].

При отделении глоточных карманов от глотки в эмбриогенезе могут образоваться добавочные ПЩЖ, особенно в случае ранней фрагментации ПЩЖ-IV. Чаще такие железы локализованы интратимически, в области нижнего полюса ЩЖ, в перитиреоидной жировой ткани [5], реже – в среднем средостении, на уровне аортопульмонального окна или латеральнее яремно-каротидной оси, под оболочками блуждающего и диафрагмального нерва, в слизистой оболочке грушевидного синуса [9].

Приобретенные эктопии возникают под влиянием давления растущей опухоли, при этом место дислокации зависит от изначального расположения железы в норме [9, 11]. Верхние ПЩЖ всегда мигрируют в одном и том же направлении – назад и по направлению к верхнему заднему средостению, сохраняя плотный



А – расположение ПЩЖ в норме. Верхние ПЩЖ (а), нижние ПЩЖ (б).

Б – расположение эктопий ПЩЖ

**Рисунок 1** – Локализация верхних и нижних паращитовидных желез

контакт с пищеводом [4, 11]. Эктопии нижних ПЩЖ, обычно совпадают с расположением желез в норме и располагаются в направлении передневерхнего средостения от тиротимической связкой до тимуса [4, 5].

Но в этом случае в отличие от аденом, происходящих из ПЩЖ-IV, сосудистая ножка не пересекает ствол нижней ЩА [4].

Таким образом, дополнительным диагностическим критерием для определения местоположения ПЩЖ может быть характер расположения сосудистой сети в ожидаемой области железы и вокруг нее [9]. Во всех случаях ПЩЖ сохраняют кровообращение из системы щитовидной артерии, поэтому наличие на шее нисходящего артериального сосуда, изогнутых или дополнительных ветвей щитовидной артерии является косвенным признаком наличия эктопии ПЩЖ [4], расположенных в области конечных ветвлений артерии [9].

### *Гистологическое строение*

Строма ПЩЖ представлена тонкой, иногда неполной фиброзной капсулой [2] с хорошо развитой сосудистой сетью, образованной из ветвей нижних щитовидных артерий в 80% случаев или в 15% – от верхних щитовидных артерий, редко (в 5%) от анастомозов верхней и нижней щитовидной артерии [4, 9]. Сосудистая сеть из капсулы продолжается в трабекулы, при этом капилляры фенестрированного типа примыкают к каждой главной клетке. В клетках эндотелия ПЩЖ постоянно присутствуют плотные тельца, тела Вейбеля-Палада, пиноцитозные пузырьки [2]. Из капилляров кровь собирается в венозную сеть, образующую венозные стволы на поверхности железы. В случае оттока из верхних ПЩЖ венозная сеть впадает в верхнюю и среднюю вену щитовидной железы или нижнюю и среднюю вену – из нижних ПЩЖ [11], а также в вены трахеи и пищевода.

В капсуле ПЩЖ находится два лимфатических сплетения. Петли внутреннего сплетения опускаются в паренхиму желе-

зы, из наружного – образуют эфферентные ветви [2], впадающие в глубокие шейные пара- и претрахеальные и средостенные узлы [4, 11]. Параллельно сосудам проходят нервные волокна из шейных узлов, звездчатого ганглия, блуждающего нерва, нисходящих ветвей подъязычного и языкоглоточного нерва [7, 9].

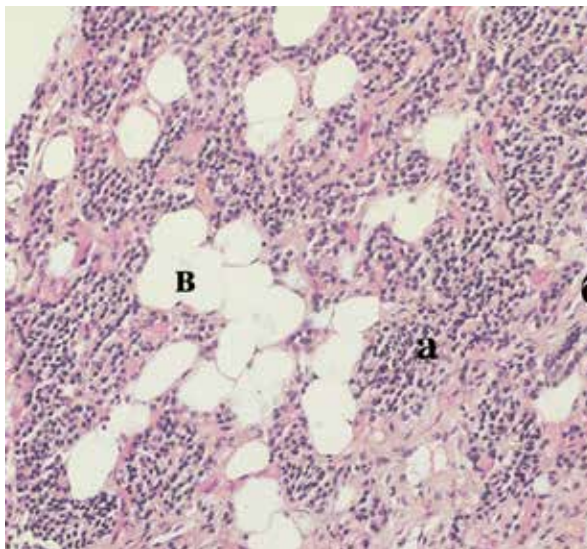
Вокруг капилляров и лимфатических сосудов находятся интерстициальные клетки, представленные фибробластами, перицитами, тучными клетками, немногочисленными лимфоцитами [2] и макрофагами. Предполагают, что тучные клетки участвуют в секреции ПТГ, играя роль в патогенезе остеопороза [12], а некоторые макрофаги, вступая в тесный контакт с главными клетками, могут сигнализировать в сторону этих клеток, влияя на функцию парашитовидной железы [13].

Постоянный компонент стромы, за исключением интратиреоидно расположенных желез, жировая ткань [2, 5] (рисунок 2), количество и распределение которой варьируемо. Липоциты, расположенные в интерстициальной ткани, содержат несколько липидных капель в цитоплазме, которые могут быть местом хранения или местом детоксикации для липофильных агентов, таких как витамин А. Эта клетка может выполнять некоторые специальные функции, воздействуя на главные клетки парашитовидной железы [14].

Архитектоника паренхимы (рисунок 3 А, Б) определяется расположением клеток и может иметь вид трабекул, дольчатых масс, гнездных структур или быть смешанной, иногда образуются небольшие ацинарные, железоподобные структуры или псевдофолликулы [2].

Паренхима желез состоит из паратироцитов, которые лежат на базальной мембране и имеют хорошо развитые межклеточные контакты.

Среди паратироцитов выделяют главные, оксифильные, «водянистые» [8] и их переходные формы [5]. Редко в нижних ПЩЖ встречаются С-клетки, идентичные с клетками ЩЖ.



Световая микроскопия, увеличение  $\times 200$ , окраска гематоксилином и эозином. Компактно расположенные паратироциты (а). Соединительнотканые перегородки (б). Жировые клетки стромы (в).

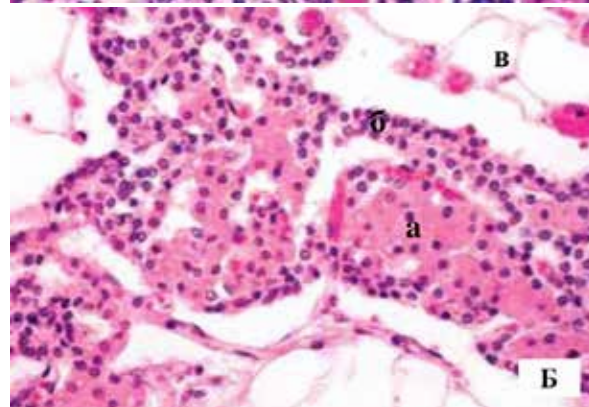
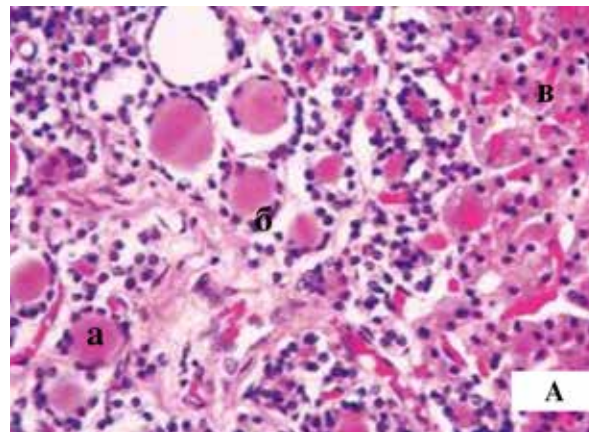
**Рисунок 2** – Ткань паращитовидной железы нормального строения

Главной функциональной единицей ПЩЖ является главная клетка, отвечающая за синтез ПТГ [15].

Главные клетки имеют сферическую форму, диаметр от 8 до 12 мкм с плохо очерченными границами. Окрашиваются слабоокисфильно или слабобазофильно. Ядра округлые или овальные, расположены в центре, имеют четкие очертания, иногда с неглубокими инвагинациями, небольшие редкие ядрышки [2]. Митохондрии немногочисленны, секреторные гранулы располагаются по периферии.

В ходе секреторного цикла изменяется функциональная активность главных клеток, что отражается на ультраструктурной организации [2, 16].

В неактивной стадии (рисунок 4А) клетки светлые крупные с оптически пустой цитоплазмой, заполненной гликогеном, липидными включениями и лизосомами [2, 8]. Количество гранулярной эндоплазматической сети сокращается или отсутствует в некоторых клетках. Количество рибосом уменьшено и немногие агрегируют в полисомы. Комплекс Гольджи небольшой, цистерны в виде мелких вакуолей и просекреторных гранул [2]. Пе-

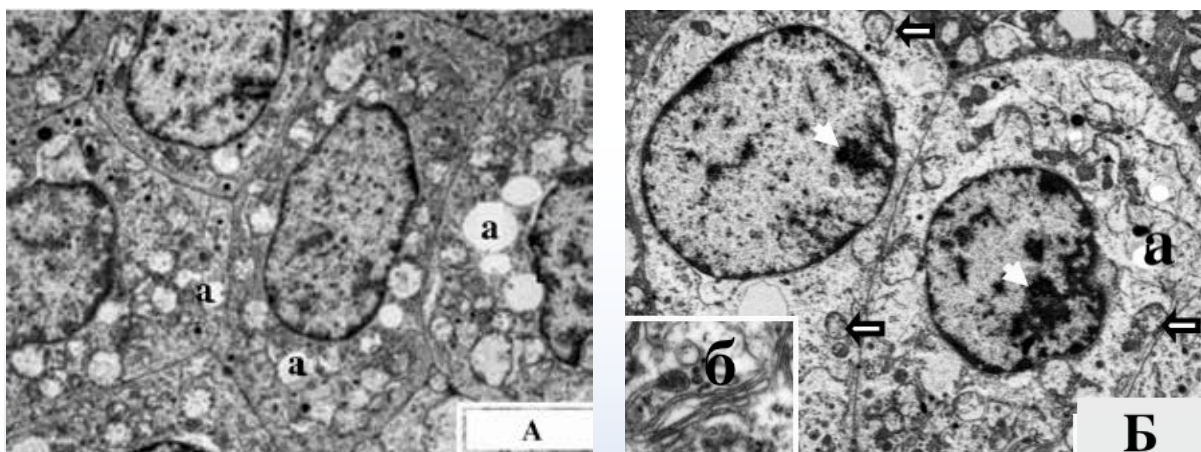


Световая микроскопия, увеличение  $\times 200$ , окраска гематоксилином и эозином. А – псевдофолликулы в нормальной паращитовидной железе. Фолликулярные структуры (а), высланы главными паратироцитами (б) и заполнены эозинофильным материалом. Оксифильные паратироциты (в). Б – трабекулярное расположение паратироцитов. Скопление оксифильных клеток (а), окруженных главными паратироцитами (б), в окружающей строю жировые клетки (в).

**Рисунок 3** – Архитектоника паренхимы нормальной паращитовидной железы

ременное число небольших секреторных гранул с плотным ядром.

В активную секреторную фазу клетки становятся темными и мелкими. Сокращается количество гликогена и липидов [2]. Появляется множество секреторных гранул [8]. В цитоплазме происходит параллельная агрегация цистерн гранулярной эндоплазматической сети (рисунок 4Б), на которой синтезируется препро-ПТГ и хромогранин А, обнаруживаются тела Паппенгеймера и Виленса [16]. Комплекс Гольджи увеличивается за счет количества мембран, появляется много везикул, вакуолей и просекреторных гранул с различной электронной плотно-



Электронная микрофотография, увеличение  $\times 8000$ . А – Главные неактивные паратироциты. Большие липидные капли (а), небольшое количество органелл. Б – Главные активные паратироциты. Равномерно распределены митохондрии (стрелки), ядра крупные с глыбками гетерохроматина (стрелки), некоторое количество липидных капель (а)

**Рисунок 4 – Главные паратироциты**

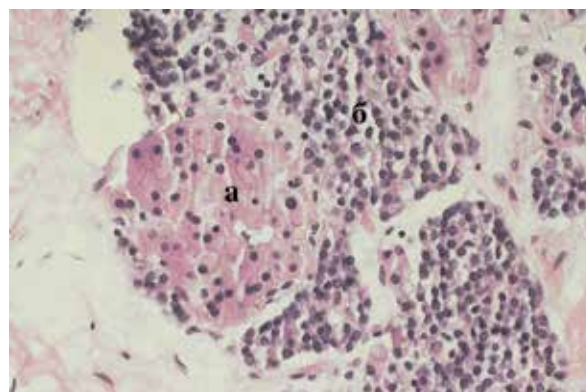
стью, рибосом и полисом. Главная клетка возвращается в фазу покоя с результирующим накоплением гликогена и липидных включений, что является индикаторами неактивной клетки [2].

Оксифильные клетки образуют трабекулярные или ацинарные структуры (рисунок 5), могут располагаться поодиночке. Начинают появляться в детском возрасте, прирост продолжается в течение всей жизни. Количество оксифильных клеток увеличивается в связи с некоторыми метаболическими нарушениями, особенно у пациентов с хроническим заболеванием почек и при лечении гиперпаратиреоза у таких пациентов [17].

Строение клеток отражает высокую активность окислительных и гидролитических ферментов. Клетки имеют размер от 12 до 20 мкм в диаметре и четко разграниченную клеточную мембрану, пикнотическое ядро с плотным хроматином и обильную эозинофильную гранулярную цитоплазму (рисунок 6), заполненную митохондриями [2, 5, 8], в которых высоко экспрессируется 25-гидроксивитамин-Д-1 $\alpha$ -гидроксилаза 1OHase (от англ. 1 $\alpha$ -hydroxylase 25-hydroxy vitamin D) [15]. Комплекс Гольджи и эндоплазматическая сеть развиты слабее, чем в главных клетках. Мало лизосом, встречаются гранулы липофусцина, липидные

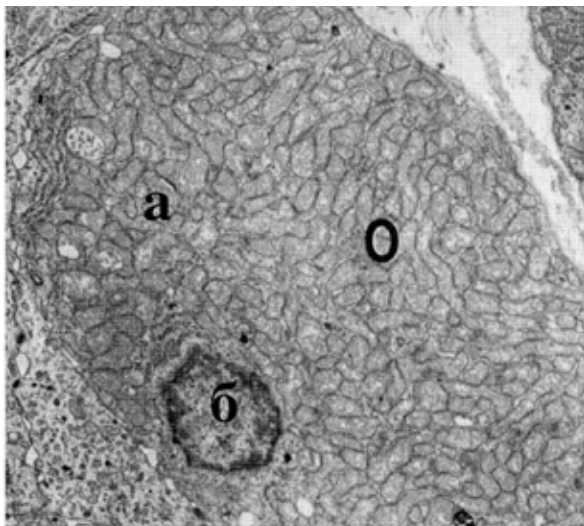
капли, частицы гликогена и редкие секреторные гранулы [2].

Между главными и оксифильными клетками наблюдаются переходные формы [5, 19]. С обнаружением переходных форм некоторые авторы относили оксифильные клетки к дегенеративным формам главных паратироцитов [8, 19], но иммуноокрашивание показало высокий уровень иммунореактивного ПТГ и кальцитриола, что говорит о дальнейшей продукции ПТГ, ПТГрП и кальцитриола в оксифильных клетках [8]. Так же в клетках хорошо выражены транскрипционный фактор Gcm2 (от англ. glial cells missing transcription factor 2), кальций-



Световая микроскопия, увеличение  $\times 200$ , окраска гематоксилином и эозином. Узелок из оксифильных паратироцитов (а). Главные паратироциты (б).

**Рисунок 5 – Нормальная паращитовидная железа**



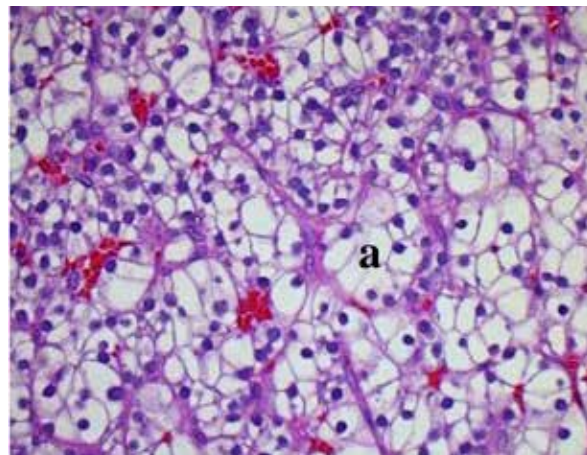
Электронная микрофотография, увеличение  $\times 2000$ . Многочисленные митохондрии (а). Пикнотическое ядро (б).

**Рисунок 6** – Оксифильная клетка паращитовидной железы

чувствительные рецепторы (CaR от англ. calcium-sensing receptor) и рецептор витамина D [18], что свидетельствует о продолжающейся регуляции ПТГ кальцием, кальциемиметиками и соединениями витамина D [8]. Данные аргументы подтверждают, что оксифильные клетки не являются просто вырожденными главными клетками [8]. Ряд авторов относят оксифильные клетки к онкоцитам в связи с их сходством с другими эпителиальными клетками в почках, молочной и слюнной железе, ЩЖ [5, 11].

«Пустые», или «водянистые» эндокриноциты, встречаются крайне редко или отсутствуют в норме. Редко выявляются при гиперплазии или аденоме ПЩЖ (рисунок 7), что следует учитывать в клинических исследованиях при дифференциальной диагностике поражений с «водянистыми» клетками шеи.

Количество «водянистых» клеток увеличивается с возрастом, что вполне соответствует изменению уровня ПТГ в сыворотке крови [8]. Клетка прикрепляется десмосомами к главным клеткам. Ядро овальное или круглое с редкими углублениями. Цитоплазма заполнена мембранно-ограниченными вакуолями (рисунок 8), большинство из которых выглядят пусты-

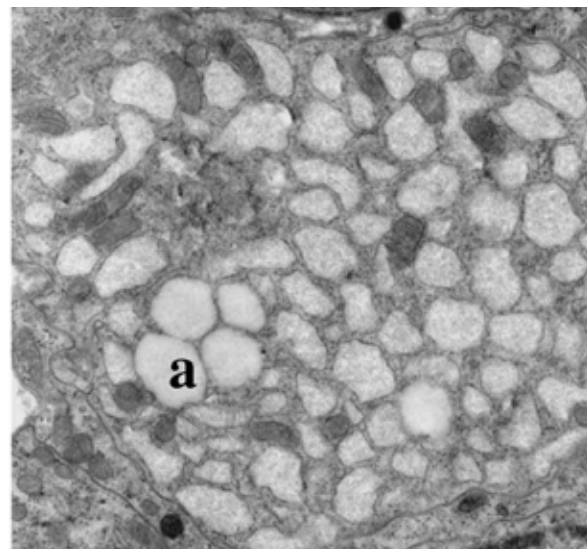


Световая микроскопия, увеличение  $\times 200$ , окраска гематоксилином и эозином. «Водянистые» клетки (а).

**Рисунок 7** – Аденома из «водянистых» клеток паращитовидной железы

ми или содержат мелкие частицы и нитевидные материалы.

Рибосомы располагаются свободно или прикрепляются к поверхности некоторых вакуолей, которые напоминают расширенные цистерны гранулярной эндоплазматической сети в главных клетках. Комплекс Гольджи относительно хорошо развит и содержит много везикул. Присутствуют митохондрии и частицы гликогена, иногда на периферии наблюдаются секреторные гранулы [8].



Электронная микрофотография. Увеличение  $\times 2000$ . Многочисленные вакуоли (а).

**Рисунок 8** – «Водянистая» клетка паращитовидной железы

### **Возрастные изменения**

В процессе онтогенеза происходит увеличение массы ПЩЖ, начиная с 6-9 мг у новорожденных [2] до 120-140 мг к зрелому возрасту [8], после чего начинает снижаться в пожилом возрасте. Во все возрастные периоды масса ПЩЖ у женщин несколько больше, чем у мужчин [2].

У плодов, младенцев, детей и даже у некоторых молодых людей интерстиций состоит только из капиллярной сети и внеклеточного пространства [2]. В строме отсутствует жир. Мало или нет совсем коллагеновых волокон, что обеспечивает компактный тип строения. Паренхима эмбриональных ПЩЖ состоит только из главных клеток со светлой цитоплазмой [5], четко разделенных и не однородных по величине и распределению [2]. Только 30-40% главных клеток ПЩЖ у детей содержат крупные внутриклеточные жировые капли. Оксифильные клетки единичные или отсутствуют [2].

С возрастом наблюдается очаговая коллагенизация периваскулярной стромы. Это приводит к формированию тонких перегородок во взрослых железах, придавая им лобулярный вид. Стромальный жир появляется в конце первого десятилетия жизни, в период полового созревания, особенно у женщин, скорость накопления повышается и достигает максимума к 30-50 годам, после 40 лет наблюдается относительное снижение адипоцитов в строме. При этом у взрослых адипоциты занимают в среднем 50% объема стромы, а не общего объема параситовидной железы [2].

В паренхиме взрослых нередко появляются фолликулы, что является результатом пролиферации паренхиматозных клеток с ишемическим некрозом и дегенерацией этих клеток, отделенных от их кровоснабжения другими паренхиматозными клетками. Эти псевдофолликулы обычно наполнены клеточными остатками и эозинофильным однородным материалом.

В паренхиме взрослых людей количество главных активных клеток снижается,

при этом в клетках увеличивается содержание внутриклеточного жира до 70-80%, в свою очередь, светлые клетки – на протяжении всей жизни остаются практически неизменными. В период полового созревания 30-40% клеток находятся в фазе покоя, а у взрослых 70-80% [2].

Начиная с периода полового созревания и на протяжении всей жизни увеличивается количество и активность оксифильных клеток [2]. Кроме того, с возрастом увеличивается количество «водянистых» клеток [8] и макрофагов [13]. Размер ядер главных (тёмных и светлых) и оксифильных клеток существенно не отличается друг от друга и остаётся практически стабильным в любом возрасте [20].

В связи с уменьшением количества главных клеток, замещением паренхимы соединительной и жировой тканью, онтогенетическое изменение структуры ПЩЖ напоминает гистогенез вилочковой железы и больше похоже на инволюционный процесс, нежели эволюционный. При всем этом гормонпродуцирующая активность железы поддерживается на достаточно высоком уровне.

### **Заключение**

Широкая вариабельность морфологического строения ПЩЖ и особенности их топографической анатомии в норме и патологии представляет определенную проблему для хирургов. Возможность наличия необычного количества или расположения ПЩЖ напрямую влияет как на предоперационную диагностику, так и на успех операции по удалению ПЩЖ и потенциальную потребность в двусторонней паратиреоидэктомии, однако до сих пор трудно надежно предсказать такие аномалии.

Детальное понимание и знание эмбрионального развития и, следовательно, возможных анатомических вариаций ПЩЖ являются необходимыми условиями для разработки успешной хирургической стратегии для пациентов с гиперпаратиреозом.

**Библиографический список**

1. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors / E.M. Brown [et al.] // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333, N4. – P. 234-240. doi: 10.1056/NEJM199507273330407
2. Parathyroid / S.I. Roth [et al.] // *Histology for Pathologists* / S.E. Mills. – 4th ed. – Philadelphia, 2012. – S.11 – P. 1209-1211.
3. Weller, G.L. Development of the thyroid, parathyroid and thymus glands in man / G.L. Weller // *Contr Embryol Carnegie Inst.* – 1933. – Vol.24. – P.95-138.
4. Анри, Ж.Ф. Прикладная эмбриология паразитовидных желез / Ж.Ф. Анри, Ф. Себаг // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2006. – Т. 165, №5. – С. 41-44.
5. Randolph, G.W. Surgery of the thyroid and parathyroid glands / G.W. Randolph. – Philadelphia: Elsevier Science, 2003. – 640 p.
6. Norris, E.H. Anatomical evidence of prenatal function of the human parathyroid glands / E.H. Norris // *Anat Rec.* – 1946. – Vol. 96, N2. – P.129-141. doi: 10.1002/ar.1090960205
7. Wang, C.A. The anatomic basis of parathyroid surgery / C.A. Wang // *Ann Surg.* – 1976. – Vol.183, №3 – P. 271-275. doi: 10.1097/0000658-197603000-00010
8. An update on the structure of the parathyroid gland / H. Chen [et al.] // *Open Anatomy Journal.* – 2013. – Vol. 5. – P. 1-9. doi: 10.2174/1877609401305010001
9. Henry, J.F. Applied embryology of the Thyroid and Parathyroid glands / J.F. Henry // *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* / G. W. Randolph – Philadelphia: Elsevier Science, 2003. – P. 12-23.
10. Phitayakorn, R. Incidence and Location of Ectopic Abnormal Parathyroid Glands / R. Phitayakorn, C.R. McHenry // *American Journal of Surgery.* – 2006. – Vol.191, №3. – P. 418-423. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.10.049
11. Organ, C.H. The history of parathyroid surgery. 1850-1996: the excelsior surgical society 1998 Edward D. Churchill Lecture / C.H. Organ // *J. Am. Col. Surg.* – 2000. – Vol. 191, №3. – P. 284-299. doi:10.1016/s1072-7515(00)00347-1
12. The role of mast cells in parathyroid bone disease / R.T. Turner [et al.] // *J Bone Miner Res.* – 2010. – Vol. 25, №7. – P. 1637-1649. doi: 10.1002/jbmr.49
13. Macrophages in the hamster parathyroid gland: immunohistochemical and ultrastructural investigations / H. Chen [et al.] // *Oka-jimas Folia Anat Jpn.* – 1999. – Vol. 76, №5 – P.221-229. doi: 10.2535/ofaj1936.76.5\_221
14. Morphological identification of the lipid-storing cells in golden hamster parathyroid glands after vitamin A treatment / H. Chen [et al.] // *Histol Histopathol.* – 2001. – Vol. 16, №3 – P. 793-800. doi: 10.14670/HH-16.793
15. Cohn, D.V. The biosynthesis, intracellular processing, and secretion of parathormone / D.V. Cohn, R.R. MacGregor // *Endocr Rev.* – 1981. – Vol. 2, №1. – P.1-26. doi.org/10.1210/edrv-2-1-1
16. Munger, B.L. The cytology of the normal parathyroid glands of man and Virginia deer: a light and electron microscopic study with morphologic evidence of secretory activity / B.L. Munger, S.I. Roth // *J Cell Biol.* – 1963. – Vol. 16, №2. – P.379-400. doi:10.1083/jcb.16.2.379
17. Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia / Y. Tanaka [et al.] // *Nephron.* – 1996. – Vol.73, №3. – P. 580-586. doi:10.1159/000189144
18. Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands / C.S. Ritter [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97, №8. – P. E1499-1505. doi: 10.1210/jc.2011-3366
19. Cinti, S. Ultrastructure of human parathyroid cells in health and disease / S. Cinti, A. Sbarbati // *Microsc Res Tech.* – 1995. – Vol. 32, №2. – P. 164-179. doi: 10.1002/jemt.1070320210
20. Хесин, Я.С. Размеры ядер и функциональное состояние клеток / Я.С. Хесин – М.: Медицина, 1967. – 424с.

**Y.V. Bondareva, A.V. Velichko, T.A. Velichko**

**ANATOMICAL AND HISTOLOGICAL FEATURES OF THE STRUCTURE  
OF PARATHYROID GLANDS (LITERATURE REVIEW)**

The parathyroid glands are small endocrine organs, usually four in number, located on the posterior surface of the thyroid gland and closely associated with it. Together with the thymus, thyroid and ultimobranchial organs, they are derivatives of the third and fourth pharyngeal pouches. Violations of the embryogenesis process lead to the formation of an additional or ectopic glands, which determines to variability of their localization.

In the case of tumor transformation of the parathyroid glands, acquired ectopias are formed, the dislocation of which depends on the initial position of the glands before the onset of the tumor. Histologically, the thyroid gland is covered with a thin fibrous capsule, with a well-developed vascular network, which continues into the trabeculae. A permanent component of the stroma is adipose tissue. The architectonics of the parenchyma can take the form of trabeculae, lobules, nesting structures, and form small acinar structures or pseudofollicles. Histologically, in the parathyroid gland, the chief cells synthesizing parathyroid hormone (PTH), the oxyphil cell, with the potential for the production of PTH, PTH-related protein, and calcitriol, and the water-clear cell associated with pathology. In the process of ontogenesis, an increase in the mass of the parathyroid gland and the amount of stromal fat occurs, focal collagenization of the perivascular stroma is observed. In the adult parenchyma, the number of chief active cells decreases, the number and activity of oxyphil cells, water-clear cells and macrophages increase. Age-related changes resemble an involutional process, but at the same time, a hormone-producing function is maintained.

**Key words:** *parathyroid gland, anatomy and histology, embryology, ultrastructure*

*Поступила 05.02.2020*



## КРАТКИЙ ОБЗОР МИРОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛУЧЕВЫХ И НЕЛУЧЕВЫХ ЭФФЕКТОВ У РАБОТНИКОВ ЯДЕРНОЙ ИНДУСТРИИ

ФГБУ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр  
им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия

На основе сформированной базы источников (публикации и документы), посвященных исследованиям медико-биологических эффектов у работников ядерной индустрии (порядка 40 стран; более 800 работ), выполнен краткий обзор частоты смертности указанного контингента от различных патологий. Выявлен факт меньшей смертности работников сравнительно с аналогичной поло-возрастной группой генеральной популяции. Некоторый парадокс заключался в том, что в начале становления ядерной индустрии этот эффект «здорового работника» проявлялся отчетливее, чем в последние десятилетия (продемонстрировано на примере объединенной когорты Великобритании 1946-1997 гг. и, отчасти, занятых на ПО «Маяк»).

Анализ показателя для работников ядерной индустрии западных стран, включая объединенную когорту из 15 стран (Cardis E. et al., 2007-2008), продемонстрировал, что в настоящее время нет полностью обоснованного вывода о существенном увеличении смертности от солидных раков суммарно. Некоторое увеличение риска для рака легкого оказалось связанным преимущественно с когортой из Канады, характеризующейся неполнотой дозиметрии. В то же время риск лейкозов, судя по всему, может быть значимо повышен, на что указывают также данные по ПО «Маяк» для прошлых десятилетий. Но прирост абсолютного риска смертности от лейкозов после облучения на границе малых доз (0,1 Гр) был невелик – не более 0,4-0,9 смерти на 100 000 работников в год.

Для нераковых патологий сравнительно с генеральной популяцией в целом наблюдалась меньшая смертность. Некоторое исключение составили циркуляторные заболевания, хотя повышение риска в этих случаях было, как правило, невелико (на 10-20%). Встречались единичные случаи более высоких рисков, но – для облучения в средних или высоких дозах. Следует учитывать, однако, что исследуемый контингент имел контакты и с нерадиационными повреждающими факторами, которые могли учащать столь мультифакториальные по причинности патологии, как циркуляторные. В ряде работ была обнаружена также статистически значимая связь между употреблением алкоголя, курением и накопленной дозой радиации (влияние стиля жизни).

Таким образом, проведенное краткое исследование продемонстрировало в целом лучшее состояние здоровья работников ядерной индустрии различных стран мира сравнительно с генеральной популяцией, а также достаточно слабый эффект лучевого фактора, по крайней мере в последние десятилетия.

**Ключевые слова:** работники ядерной индустрии, базы данных, «эффект здорового работника», злокачественные новообразования, нераковые патологии

### **Введение**

В системе Федерального медико-биологического агентства России (ФМБА России), включающей подведомственные предприятия ядерной, энергетической и химической индустрии [1], осуществля-

ется постоянный мониторинг и исследование состояние здоровья работников, деятельность которых связана с воздействием радиационного фактора различной природы (редко- и плотноионизирующее излучение) и при различных типах экс-

позиций (острые при медицинских воздействиях или аварийных ситуациях, хронические, внешние, внутренние, сочетанные, комплексные и пр.) [2-8] (и мн. др.). Проводится оценка состояния здоровья и семей, занятых на производстве, в том числе – после облучения *in utero* потомства работниц соответствующих предприятий [9-11].

Аналогичная ситуация существует и для занятых в ядерной индустрии других стран мира [12-26] (и др.). Важность изучения профессиональных лучевых воздействий следует также из документов НКДАР ООН. Начиная только с раздела в сообщении от 1962 г. (Annex G) [12], уже к 1972 г. данная тема получила самостоятельный документ (Annex C) [13] и затем повторялась в 1977, 1982, 1993 и 2000 гг. (Annex E, H, D и E соответственно) [14-17]. В настоящее время разрабатывается очередное такое сообщение [18].

Есть значительный раздел по профессиональному облучению в ядерной индустрии и в BEIR-VII [19], и в документах NCRP США [20], Международного агентства по исследованию рака (МАИР; IARC-2000; IARC-2012) [21, 22], МАГАТЭ [23, 24] и других организаций [25, 26].

Что же касается публикаций об эпидемиологических исследованиях смертности/заболеваемости работников ядерной индустрии, то таковых за 40 с лишним лет из порядка 40 стран накопились многие сотни. Это показало наше предварительное исследование – сформированная нами база мировых публикаций насчитывает более 800 источников и постоянно пополняется. Самые ранние работы по эффектам у указанного контингента, судя по всему, – это статья 1977 г. по Hanford site (США) [27] и 1982 г. по Sellafield (Великобритания) [28]. То есть открытые публикации появились относительно недавно, учитывая, что соответствующие профессиональные группы в СССР [29], США [30] и Великобритании [31] были сформированы уже в 1940-х гг. Вероятно, до

1977 г. [27] данные могли засекречиваться (в PubMed первая публикация по эпидемиологии на сочетание терминов «workers nuclear facility» датируется 1979 г.).

Работники ядерной индустрии нынешнего периода представляют собой уникальный контингент для эпидемиологического исследования эффектов малых доз радиации. Согласно одному из ведущих радиационных эпидемиологов США, J.D. Voise Jr [32], такие группы в наибольшей степени приближены к населению, поскольку хронические или фракционированные воздействия – это именно то, что население испытывает в той или иной степени как в повседневной жизни, так и, порой, на рабочем месте, либо при медицинской диагностике [33]. Более того, уровень облучения населения увеличивается, в частности из-за медицинских рентгенологических процедур [34], из-за аварий типа произошедших в Чернобыле и на АЭС «Фукусима-1», из-за возрастания частоты авиAPERелетов и пр. Информированность об эффектах хронического облучения необходима также для более точной оценки возможных последствий ядерного терроризма, так называемых «грязных бомб» или самодельных ядерных устройств [32].

Анализ ряда российских публикаций по работникам ядерных производств показал, что они, порой, начинаются как бы «с чистого листа», практически без учета уже полученных ранее результатов. Наиболее часто ссылаются (и это по всему миру) на объединенное исследование работников ядерной индустрии 15-ти стран (Cardis E. et al., 2005-2008) [35-38]. Выводы из этого цикла публикаций об увеличении частоты раков после облучения в дозах порядка 20 мЗв не могут считаться окончательными вследствие гетерогенности изученной когорты и ряда иных причин (см. работу [39], являющуюся дополнением к BEIR-VII [19], с соответствующей критикой).

Названная база мировых источников по эффектам у работников ядерной ин-

дустрии, которая сформирована и поддерживается нами, по всей видимости, не имеет аналогов. Так, соответствующий патентный поиск показал, что полной сводки мировых данных (источников, публикаций) нет нигде в мире, включая профильные по проблеме документы НКДАР ООН, то есть названные выше 7 сообщений за 1972-2019 гг. [12-18]. Обнаруженные при дополнительном поиске источников в системах Google и PubMed мировые базы данных (базы США: Department of Energy (DOE), Ядерного центра в Окридже, NCRP; а также базы МАГАТЭ, база работников АЭС «Фукусима-1» и база работников Южной Кореи), равно как и национальные регистры ядерной индустрии, достаточно локальны и строго ограничены национальными рамками. Какими бы большими ни были базы источников и документов, например, у DOE и NCRP США, в них входят данные только для США.

Разрабатываемая нами база данных, напротив, интернациональна, и она содержит все возможные источники. Целью настоящего исследования является краткий обзор медико-биологических эффектов («health effects») у работников ядерной индустрии различных стран мира, выполненный на основе указанной базы данных.

### **Эффект здорового работника. Парадокс уменьшения его сравнительно с ранними периодами**

Одна из главных проблем исследований состояния здоровья работников ядерной индустрии (равно как и занятых на других вредных производствах), когда в качестве группы сравнения берется генеральная популяция, заключается в наличие конфаундера (confounder – вмешивающийся фактор) «эффект здорового работника». Он объясняется приемом на работу во вредные производства относительно более здоровых индивидуумов (селекция), в том числе в сфере атомной индустрии. Для работников английских

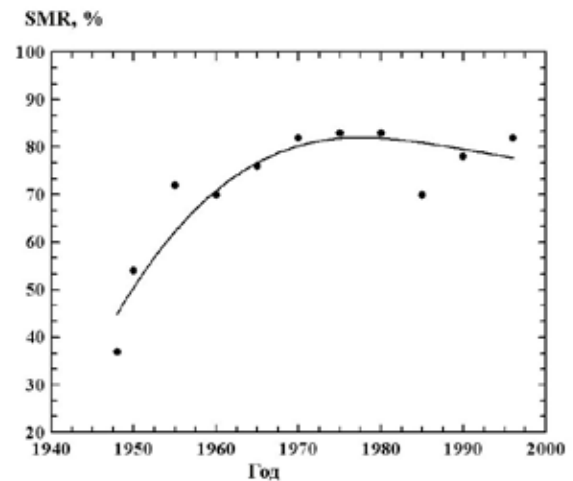


График построен нами (Statistica, ver. 10) после оцифровки (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) оригинальной зависимости, представленной в Atkinson W.D. et al., 2004 [31]. В отличие от кривой в [31], построенной авторами по ежегодным данным (средние  $\pm$  95% доверительные интервалы; ДИ), в нашем случае отображены средние показатели только через пятилетия. Зависимость на графике в равной степени значимо описывается (IBM SPSS, ver. 20) линейной, квадратичной и логарифмической функциями ( $p = 0,015$ ), несколько хуже – экспоненциальной функцией ( $p = 0,021$ ). Хотя вряд ли перечисленные математические функции отражают какие-либо медико-биологические или общественно-социальные хроно-закономерности.

**Рисунок** – SMR (%) относительно генеральной популяции для объединенной когорты работников ядерной индустрии Великобритании (United Kingdom Atomic Energy Authority – UKAEA) за период 1946-1997 гг.

производств ядерного цикла в двух публикациях [31, 40] представлены наглядные графики для стандартизированного по полу и возрасту индекса смертности (Standardized Mortality Ratio – SMR, в %) в зависимости от временного периода. Суть одной из зависимостей [31] отображена на рисунке.

Из данных, представленных на рисунке, следует, что за все периоды, даже за самые ранние, когда и нормы радиационной безопасности (НРБ) были значительно менее строгими (таблица 1), и разработка атомного оружия в экстремальные сроки заставляла на многое закрывать глаза [44,

45]<sup>1</sup>, ядерные работники Великобритании жили дольше, чем такие же индивидуумы в генеральной популяции. Разумеется, нельзя сбрасывать со счетов лучшее медицинское обслуживание и питание (вероятно, это особенно сказалось в ранний послевоенный период – см. рисунок).

При сравнении смертности ядерных работников Великобритании с населением в разные временные периоды наблюдается некоторый парадокс. Казалось бы, с уменьшением доз облучения в течение десятилетий (таблица 1) показатель SMR также должен был бы снижаться, но все оказывается не так. Из рисунка видно, что для объединенной когорты работников Великобритании в 1940-х – до середины 1950-х гг. SMR составлял 0,4-0,6 (то есть смертность была на 40-60% ниже, чем у соответствующей группы населения), но потом возрос до 0,7-0,8 и более [31]. На то, что это не особенность только Великобритании, указывает сходная тенденция и для мужчин – работников ПО «Маяк» (начиная с середины 1970-х гг. до 2010 г., хотя закономерность в 1990 г. и несколько искажается) [46].

То есть, несмотря на улучшение условий труда, технический прогресс и ужесточение НРБ, с формальной позиции работать в системе ядерной индустрии сравнительно с обычной занятостью становится все менее выгодно в плане продолжительности жизни (главного интегрального показателя благополучия), поскольку относительная смертность от всех причин все выше от де-

сятилетия к десятилетию (либо достигается плато). Феномен выявляется сравнительно с такими же людьми данного временного периода, но – не работающими в ядерной индустрии. Конечно, это связано с рядом возможных вмешивающихся факторов (confound) и смещений (bias), например, с улучшением здравоохранения и повышением уровня жизни для населения (что снижает «эффект здорового работника») и пр. Тем не менее, указанная закономерность реальна, и для обыденного, а также обыденно-научного сознания, она может представляться имеющей некий каузальный смысл. Поскольку конкретные люди живут в конкретном временном периоде.

### **Злокачественные новообразования**

Оценка эффектов у работников ядерной индустрии является темой радиационно-эпидемиологических исследований. Между тем, в отличие от радиационной медицины [47], нам не известны исчерпывающие источники (пособия, крупные монографии), посвященные именно радиационной эпидемиологии. Двумя исключениями являются:

Относительно краткий обзор on-line Wing S., 1994 [48] (авторитетный автор из США в области профессиональных воздействий);

Глава по радиационной эпидемиологии Zeeb H. et al., 2018 в объемном (на 2,5 тыс. страниц) западном пособии по эпидемиологии [49].

<sup>1</sup> «Главные пороки Селлафилда были присущи ему с самого начала существования. Их породило сочетание крайней спешки и маниакальной секретности, окружавшей строительство этого комплекса в 1946 году. Тогдашний премьер-министр Великобритании Климент Эттли распорядился, чтобы промышленники, принимавшие участие в создании и оснащении нового завода, называвшегося в то время Уиндскейл, отдавали ему абсолютный приоритет. Но подписанное премьер-министром распоряжение тут же получило гриф «Совершенно секретно», и никому больше не было позволено ознакомиться с ним. Поэтому в гонке за создание атомной бомбы Уиндскейл участвовал «на общих основаниях», ведя конкурентную борьбу за получение средств наравне с другими. Тем не менее строительство завершилось за впечатляюще короткий срок. С тех пор сменявшие друг друга правительства постоянно увеличивали требования и расширяли круг стоящих перед комплексом задач. Только вот фонды, необходимые для их выполнения, выделялись скупо, и предприятие постоянно жило на голодном пайке» [44] (1986).

**Таблица 1** – Эволюция мировых НРБ согласно DOE-1995 [41]\*

Год	Этап	мЗв/год**
1915	Швеция и Германия; затем США и Великобритания: стандарты защиты, отражающие «безопасные методы» работы с радиом и рентгеновскими аппаратами: радиологам рекомендуется держаться настолько далеко от оборудования, насколько это возможно; взятие емкостей с радиом щипцами; работа не более 35 ч в неделю. Дозовые пределы не установлены из-за отсутствия дозиметрической техники	—
1925	Швеция и Германия: расчеты «толерантной дозы» – количества излучения, поглощение которого, как считалось, не вредит человеку. Оценивалось на основании воздействия на кожу; значения сильно варьировали	1560
1928	Первый международно признанный стандарт защиты от рентгеновского излучения: 0,01 часть от количества излучения, вызывающего ожог кожи при воздействии в течение месяца (принят на международном конгрессе)	—
1931	Толерантная доза	720
1934	Первые международные стандарты радиационной безопасности на основе измерения повреждения тканей человека опубликованы Международной комиссией по защите от рентгеновского излучения и радия в Цюрихе	300
1942	Манхэттенский проект открыт. Приняты стандарты 1934 г. Концепция «толерантной дозы» заменена на «максимально допустимое воздействие»	
1950	Отмена концепции «максимально допустимое воздействие» на признание, что любая доза радиации – опасна. Рекомендации к снижению дозы настолько, насколько «разумно достижимо». Опасения относительно канцерогенеза, сокращения жизни и наследственных генетических изменений	150
1954	Национальное бюро стандартов США	120
1958	Исследование АН США генетических эффектов облучения	50-120 население и персонал
1968	Правительство США	50
1971	НКРЗ США	50
1990	BEIR-V	50
1990	МКРЗ	10-20
1999***	НРБ-99 (Россия)	10-20 население и персонал

\* Представленные в [41] табличные данные воспроизведены в Wing S. et al., 1999 [42] в виде диаграммы.

\*\* В оригинале [41] размерность показателей соответствовала рэм/год. Рэм (rem) – roentgen equivalent man; 1 рэм = 0,01 Зв [43].

\*\*\* Дополнено нами.

В последнем источнике рассматриваются в том числе мировые данные по работникам ядерной индустрии, включая ПО «Маяк» [49].

Наиболее обширное исследование эффектов у данного контингента, которое уже упоминалось выше, проведено достаточно давно – это координированные МАИР работы группы E. Cardis с соавторами, от 2005-2008 гг. [35-38]. Данное ретроспективное когортное исследование охватило 15 стран и порядка 400.000 работников преимущественно мужского пола, с заня-

тостью не менее 1 года, которые подвергались мониторингу внешнего облучения с использованием персональных дозиметров. Средняя кумулятивная индивидуальная доза составила 19,4 мЗв, причем 90% работников имели дозу ниже 50 мЗв.

Для смертности от всех видов рака, включая лейкозы, избыточный относительный риск (ERR) составил в работе 2005 г. 0,87 Зв<sup>-1</sup> (95% ДИ: 0,14-1,97) [35] и в работе 2007 г. 0,97 Зв<sup>-1</sup> (95% ДИ: 0,28-1,77) [36]. ERR для смертности от рака легких был значительно увеличен, достигая 1,86 Зв<sup>-1</sup>

(95% ДИ: 0,26-4,01) [35, 36]. Поскольку наблюдаемый риск смертности от всех видов рака, кроме лейкозов, был в два раза выше, чем оценка риска смертности от солидного рака, наблюдаемая в японской когорте LSS (пострадавших от атомных бомбардировок), результаты интенсивно обсуждались и критиковались, в частности потому, что в учащение рака легкого основной вклад внесла канадская когорта, и, таким образом, общая группа отличалась гетерогенностью выборки. Среди канадской когорты подгруппа из 3088 индивидуумов, занятых до 1965 г., была единственной группой ядерных работников с радиационным увеличением риска смертности от солидного рака, и эта группа оказала сильное влияние на результаты работ [35-38]. Повторный анализ показал, что данные работники имели неполную информацию о дозе. Обнаружен потенциально значительный пробел в сообщении о нулевых дозах, который привел к существенному искажению отношений доза-эффект [39, 49, 50].

Что касается лейкозов (исключая хронический лимфоцитарный лейкоз, не имеющий радиационной этиологии), то ERR на единицу дозы составил  $1,93 \text{ Зв}^{-1}$  (95% ДИ: 0-8,47), что указывает на избыточный риск, связанный с радиацией [35]. Учитывая данные исследований работников ПО «Маяк», где повышенный риск лейкозов был сконцентрирован в период 3-5 лет после облучения в значительных дозах, временные характеристики риска этого злокачественного новообразования могут быть отличными после длительных воздействий в малых дозах по сравнению с более высокими кумулятивными дозами (см. в [49]).

В одном из последних наблюдений за 174 541 индивидуумом из Национального регистра радиационных работников Великобритании наблюдался повышенный риск смертности ( $\text{ERR} = 1,7 \text{ Зв}^{-1}$  (95% ДИ: 0,06-4,29) и заболеваемости ( $\text{ERR} = 1,8 \text{ Зв}^{-1}$  (95% ДИ: 0,17-4,36) лейкозами [51]. В соответствии с другими работами, подтип лейкоза, демонстрирующий наиболее сильное доказательство связи с радиацией,

представляет собой хронический миелоидный лейкоз [51].

### **Нераковые патологии**

В зависимости от конкретного исследования, посвященного эффектам у работников ядерной индустрии, число проанализированных патологий может достигать 6-10 и даже более. К примеру, в Beral V. et al., 1988 (атомщики Англии) [52] определена частота смертности от следующих патологий:

- Доброкачественные неоплазмы;
- Головного мозга и ЦНС (brain and nervous system);
- Кровеносной системы;
- Нервной системы (all diseases of nervous system);
- Циркуляторной системы;
- Респираторной системы;
- Пищеварительной системы;
- Мочеполовой системы;
- Гиперплазия простаты;
- Инциденты, суициды и убийства [в других источниках – «внешние причины»];
- От всех причин.

Наш анализ более чем 30 зарубежных публикаций по эффектам нераковых патологий у работников западных стран показал, что SMR практически для всех показателей ниже единицы (то есть ситуации лучше, чем в генеральной популяции). Исключения составили циркуляторные патологии (сердечно-сосудистые и цереброваскулярные), частота которых нередко повышалась, обычно немного, на 10-20%, но встречались когорты (точнее, дозовые группы) с двухкратным и более учащением. Однако все работники ядерной индустрии имели контакты и с иными, нерадиационными факторами, которые могли учащать такие мультифакториальные по причинности патологии, как указанные циркуляторные [53].

В таблице 2 представлены данные по нераковым патологиям у работников ядерной индустрии различных западных стран. Конечно, подборка не полна (напомним про более чем 800 имеющихся у нас источ-

ников), но и сейчас в связи с ограниченным объемом настоящей публикации полные ссылки не приводятся (за исключением использованных в других местах обзора, до или после таблицы 2).

**Нелучевые факторы производства и образ жизни**

Помимо профессиональных воздействий (химические и физические агенты

**Таблица 2 – SMR (%) относительно генеральной популяции или иные показатели рисков нераковых патологий для различных контингентов работников ядерной индустрии западных стран\***

Источник, когорта	Патологии, для которых SMR превысил 100% либо иные значимые показатели риска (SMR, % и пр.)
Smith P.G., Douglas A.J., 1986 (Sellafield, Англия; до 1983 г.)	В зависимости от длительности работы: Циркуляторные патологии – до 110 (параллельно для работников того же предприятия, но без радиационного фактора – до 119); Ишемическая болезнь сердца – до 118 (параллельный нерадиационный контроль – до 141); Цереброваскулярные патологии – до 114 (контроль – до 77)
Beral V. et al., 1988 (Англия; 1951-1982 гг.) [52]	В зависимости от накопленной дозы: Циркуляторные патологии – до 135 ( $\geq 0,1$ Зв); Респираторные заболевания – до 216 ( $\geq 0,1$ Зв); Внешние причины – до 336 ( $\geq 0,1$ Зв)
Gilbert E.S. et al., 1993 (Hanford; США; до 1984 г.)	В зависимости от накопленной дозы (в некоторых группах очень мало случаев): Доброкачественные опухоли головного мозга и ЦНС: 143 ( $\geq 10$ мЗв); 250 ( $\geq 50$ мЗв); 0 ( $\geq 4$ Зв); Циркуляторные патологии: 103 («0 мЗв»); 153 ( $\geq 4$ Зв); Респираторные патологии: 111 ( $\geq 10$ мЗв); 128 ( $\geq 50$ мЗв); 150 ( $\geq 4$ Зв)
Carpenter L. et al., 1994 (Англия; 1946-1988 гг.)	Представлены данные для всех нераковых патологий, в целом и в зависимости от накопленной дозы. В большинстве случаев частота снижена
Wiggs L.D. et al., 1994 (США; до 1990 г.; плутониевой производство)	Только для суицидов – 105; для остальных патологий частота существенно ниже 100
Loomis D.P., Wolf S.H., 1996 (Окридж, США; 1947-1990 гг.)	Патологии крови и кроветворной системы – 123 (все работники), 147 (белые мужчины); 'Symptoms, senility (маразм), and ill-defined conditions' – 271 (все работники), 293 (белые мужчины)
Frome E.L. et al., 1997 (Окридж, США; 1943-1985 гг.)	Для белых мужчин заболевания респираторной системы – 112; для небелых мужчин доброкачественные неоплазмы – 201 и заболевания крови – 119; Внешние причины – 105 и 102 (белые и небелые мужчины)
Cragle D.L. et al., 1998 (США; 1943-1986 гг.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены
Ashmore J.P. et al., 1998 (Канада; 1951-1987 гг.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены, нередко в 2 раза
Muirhead C.R. et al., 1999 (Англия; до 1992 г.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены
Ritz V. et al., 2000 (Ядерные верфи, США; 1953-1994 гг.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены
Gros H. et al., 2002 (Франция; до 1998 г.)	Показатели для всех проанализированных патологий у мужчин-работников снижены; crude RR (то есть без стандартизации) для самоубийств – 1,11, от рабочих инцидентов – 1,17; от нерабочих инцидентов – 1,13
Atkinson W.D. et al., 2004 (Англия; 1946-1997 гг.) [31]	Показатели для всех проанализированных патологий снижены

Продолжение таблицы 2	
Howe G.R. et al., 2004 (США; 1979-1997 гг.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены
Sponsler R., Cameron J.R., 2005 (Ядерные верфи США; 1957-1988 гг.)	Исследовано 20 показателей; все снижены для всех оцененных доз, за исключением астмы для дозовой группы в $\geq 5$ мЗв – 107
Rogel A. et al., 2005 (Франция; 1961-1994 гг.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены
Telle-Lamberton M. et al., 2007 (Франция; 1950-1994) [54]	Для смертности от всех нераковых патологий оцененный RR на 100 мЗв составил 1,12; из которых: циррозы и алкогольные психозы: RR = 2,22; внешние причины: RR = 1,6. Показатели остальных заболеваний (циркуляторные и респираторные) не повышены, за исключением SMR = 125% для циркуляторных патологий в дозовой группе $\geq 2$ Зв
Vrijheid M. et al., 2007 (объединенный анализ 15 стран) [37]	ERR на 1 Зв и RR на 100 мЗв соответственно: Для всех нераковых патологий: – 0,24; 1,02; Циркуляторные заболевания – 0,09; 1,01; Цереброваскулярные патологии – 0,88; 1,09; Респираторные заболевания – 1,16; 1,12; ХОБЛ – 0,56; 1,06; Заболевания пищеварительного тракта – 0,96; 1,10; Цирроз печени – 1,54; 1,15
McGeoghegan D. et al., 2008 (Англия; 1946-2005)	Циркуляторные патологии: ERR на 1 Зв достигает 1,25-1,85 в зависимости от группы (индустриальные и неиндустриальные работники) и от стратификации в зависимости от длительности работы. Показатели ERR на 1 Зв для ряда других групп патологий (диабет, ишемическая болезнь сердца, респираторные заболевания) положительны (0,14-2,53)
Muirhead C.R. et al., 2009 (Англия; до 2001 г.) [50]	Для всех нераковых патологий в сумме ERR на 1 Зв составил 0,2, преимущественно за счет циркуляторных заболеваний (тренд в зависимости от дозы)
Zielinski J.M. et al., 2009 (Канада; 1951-1995 гг.)	Подогнанный (fitted) RR для сердечно-сосудистых патологий у мужчин: 1,17; 1,35; 1,67 для доз от 0,1 Зв; от 0,2 Зв и от 0,4 Зв
Laurent O. et al., 2010 (Франция; 1961-2003 гг.)	Циркуляторные патологии в зависимости от накопленной дозы (число случаев мало): 105 (<5 мЗв); 109 (50–100 мЗв); 103 (100-150 мЗв); 556 (150-200 мЗв); 0 (>200 мЗв). ERR на 100 мЗв равен 1,27**. Цереброваскулярные патологии и ишемическая болезнь сердца: RR на 100 мЗв равен 2,31 и 1,24 соответственно
McGeoghegan D. et al., 2010 (Sellafield, Англия; 1957-2007 гг.)	В когорте ликвидаторов пожара на станции в 1957 г. зарегистрировано более высокие значения для следующих патологий: Эндокринные и метаболические – 125; диабет – 150; ментальные – 208; кровеносной системы – 120; ишемической болезни сердца – 133; цереброваскулярные – 112; генитоуретральные – 116; скелетно-мышечного аппарата – 420. В когорте не имеющих отношения к пожару 1957 г., соответственно: Инфекционные – 102; крови и кроветворной системы – 106; нервной системы – 116; циркуляторные – 111; ишемической болезни сердца – 116; цереброваскулярные – 118
Voice J.D. Jr. et al., 2011 (Ядерные верфи США; 1948-2008 гг.)	Всего 14 показателей, почти все снижены, за исключением: суициды в общей группе – 111. В группе с воздействием полония: эмфизема – 107; суициды – 1,44
Samson E. et al., 2011 (Франция; до 1994 г.)	RR для циркуляторных патологий при внешнем облучении – 1,8; для внешних причин – 2,28
Richardson D.B. et al., 2013 (Окридж, США; 1960-2008 гг.)	Заболевания в зависимости от занятости работников (почасовая, недельная и месячная): Почасовая: крови и кроветворной системы – 108; респираторной – 103. Понедельная: крови и кроветворной системы – 104; нервной системы – 110; скелетно-мышечные – 103; ‘Sympt. and ill-def. conditions’ – 248. Помесячная: скелетно-мышечные – 110



Окончание таблицы 2	
Metz-Flamant C. et al., 2013 (Франция; до 2008 г.)	ERR на 1 Зв: циркуляторные – 0,31; ишемическая болезнь сердца – 0,71; цереброваскулярные – 0,99
Silver S.R. et al., 2013 (США; 1951-1985 гг.)	Стандартизованное отношение частот (standardised rate ratios – SRR) для ишемической болезни сердца – 1,38; для несчастных случаев (accidents) – 1,84
Zablotska L.B. et al., 2013 (Канада; до 1999 г.)	Все циркуляторные – 108, из них: гипертония – 267; ишемическая болезнь сердца – 107; цереброваскулярные патологии – 103; другие циркуляторные – 106. Пневмония – 109; нефриты и нефрозы – 110
Merzenich H. et al., 2014 (Германия; до 1997 г.)	Показатели для всех проанализированных патологий снижены, часто в два и более раза
Voice J.D. Jr. et al., 2014 (США; до 2009 г.; воздействие в том числе $^{210}\text{Po}$ )	Показатели для всех проанализированных патологий в группе с облучением снижены, за исключением суицидов – 111. В необлученной группе сравнения многие показатели повышены
Gillies M. et al., 2017 (объединенная группа Англии, Франции и США; до 2001-2005 гг.)	ERR на 1 Зв в зависимости от дозовой группы (от <50 мЗв до <500 мЗв): циркуляторные патологии – 0,15-0,36; ишемическая болезнь сердца – от минус 0,7 до 0,25; цереброваскулярные патологии – 0,86-2,32 (дозовая зависимость отсутствует). Для суммарной группы: циркуляторные – 0,22***; сердечные патологии – 0,18; цереброваскулярные – 0,49; респираторные – 0,13; пищеварительного тракта – 0,07

\* RR – относительный риск.

\*\* Эта работа цитируется в мета-анализах М.Р. Little с соавторами [55-57] (воспроизведенных в МКРЗ-118 [43]) как доказательство учащения сердечно-сосудистых эффектов после облучения в малых дозах, поскольку указанными авторами приводится только суммарный  $RR = 1,27$  для всего диапазона, но – в пересчете на 100 мЗв. Видно, однако, что эффект обусловлен исключительно группой со средними, а не малыми дозами. На данный сомнительный момент (есть и другие подобные примеры в [56]) подхода к «мета-анализу эффектов малых доз» обращалось внимание нами и ранее [58].

\*\*\* Из данных этой работы следует, что прирост частоты циркуляторных патологий наблюдается только в группах с дозами более 0,1 Гр, преимущественно – более 0,2 Гр.

производства), важными нелучевыми факторами, которые способны влиять на индукцию многих заболеваний (а особенно – циркуляторных патологий и новообразований), являются образ жизни и привычки.

К примеру, в японском исследовании работников ядерной индустрии (54 000 человек) поделили на 5 групп в зависимости от накопленной дозы. Была обнаружена значимая связь между уровнем этой дозы и курением, а также алкоголизмом. Оказалось, к тому же, что для более высоких дозовых групп частота прохождения рентгенодиагностики пищеварительного тракта и пр. была ниже (то есть за здоровьем следили меньше) [59].

Во французской работе также обнаружено, что потребление алкоголя для работ-

ников French Atomic Energy Commission оказалось напрямую ассоциировано с полученной дозой радиации [54].

Для работников ядерной индустрии США отмечалась ассоциация между дозой облучения и частотой рака легкого. Зависимость «доза-эффект», однако, имитировалась курением [60].

Вероятно, более склонные к авантюрам и менее следящие за здоровьем индивидуумы могут оказаться на производствах более востребованными в ситуациях с повышенной радиационной опасностью. О различие в ее восприятии в зависимости именно от указанных склонностей свидетельствуют исследования, приведенные в монографии Г.М. Румянцевой с соавторами от 2009 г. [61].

### Заключение

В данном разделе основной массив ссылок не приводится – их можно найти выше.

Работники ядерной индустрии последних десятилетий представляют собой удобный контингент для эпидемиологического исследования эффектов малых доз радиации (до 0,1 Гр [62]), а если рассматривать в ретроспективе прежние периоды – то и средних (0,1-1, 0 Гр [62]) и даже больших (1-10 Гр [62]) доз. Имеющиеся в мире регистры занятых на предприятиях ядерного цикла, равно как и соответствующие базы данных (публикаций, документов), несмотря, порой, на значительные объемы, достаточно локальны и ограничены, как правило, только национальными контингентами. Сформированная нами база источников по работникам ядерной индустрии, напротив, интернациональна и включает исследования (дозиметрия, смертность/заболеваемость, здоровье потомков и пр.) из более чем 40 стран. Объем базы на настоящий момент составляет более 800 источников и постоянно пополняется. Хотя до исчерпывающего анализа материала еще далеко, все же можно было сделать предварительные выводы относительно состояния здоровья работников ядерной индустрии различных стран.

Наиболее положительным является факт как правило меньшей стандартизированной смертности работников сравнительно с аналогичной поло-возрастной группой генеральной популяции. Этот эффект «здорового работника» отмечался на предприятиях как Запада, так и СССР/России. Некоторый парадокс заключается в том, что в начале становления ядерной индустрии эффект «здорового работника»

проявлялся намного отчетливее (на примере объединенной когорты Великобритании 1946-1997 гг. и, отчасти, занятых на ПО «Маяк»). То есть в ранние периоды, несмотря на гораздо менее жесткие НРБ, слабее разработанную технику безопасности и меньший технический прогресс, работать в ядерной индустрии по параметру продолжительности жизни было выгоднее сравнительно с обычными людьми, чем в последние десятилетия. Это не связано с радиационными предпосылками и объясняется, вероятно, различными нелучевыми вмешивающимися факторами, главным из которых является улучшение состояния здоровья и повышение уровня жизни генеральной популяции.

Анализ смертности работников ядерной индустрии на выборке из нескольких десятков обобщающих исследований западных стран, включая изучение объединенной когорты из 15 стран (Cardis E. et al., 2007-2008 [35-38]), продемонстрировал, что в настоящее время нет полностью обоснованного вывода о существенном увеличении смертности от солидных раков суммарно. Некоторое увеличение ERR для рака легкого оказалось связанным преимущественно с вкладом когорты из Канады, характеризующейся неполной дозиметрией.

В то же время риск лейкозов, судя по всему, может быть значимо повышен ( $ERR = 1,93 \text{ Зв}^{-1}$  [35]<sup>2</sup>), на что указывают также данные по ПО «Маяк» для прошлых десятилетий.

Что касается нераковых патологий, то для большинства когорт сравнительно с генеральной популяцией в целом наблюдалась благоприятная картина меньшей

2 Даже если посчитать исследование [35] эпидемиологически корректным (на что есть много сомнений; см. выше и в [58]), полезно оценить абсолютные риски. Частота спонтанных лейкозов в различных (45) странах мира варьирует от 2 до 4,9 случаев на 100 тыс. населения в год [63].  $ERR = 1,93 \text{ Зв}^{-1}$  [35] означает, в пересчете на верхнюю границу малых доз радиации (0,1 Гр), повышение частоты на порядка 19%. Такое повышение будет обуславливать максимум 0,4-0,9 смерти от лейкозов в год на 100 тыс. работников ядерной индустрии. Аналогичный анализ для частоты солидных раков ( $ERR = 0,87-0,97$  на 1 Зв [35, 36]) даст для границы малых доз прибавку в 9-10%.

смертности. Некоторое исключение составили циркуляторные заболевания (сердечно-сосудистые и цереброваскулярные), но повышение SMR в этих случаях было, как правило, невелико (на 10-20%). Встречались единичные случаи и более высоких рисков, но – для облучения в средних или высоких дозах. При этом нельзя сбрасывать со счетов, что практически все работники ядерной индустрии (в отличие, скажем, от радиологов) имели контакты и с нерадиационными повреждающими факторами, которые могли учащать столь мультифакториальные по причинности патологии, как указанные циркуляторные. Более того, в ряде работ была обнаружена статистически значимая связь между употреблением алкоголя, курением и накопленной дозой радиации (влияние стиля жизни).

Таким образом, проведенное краткое исследование опубликованных источников продемонстрировало, во-первых, в целом лучшее состояние здоровья работников ядерной индустрии различных стран мира сравнительно с генеральной популяцией и, во-вторых, достаточно слабый эффект лучевого фактора, по крайней мере в последние десятилетия.

### **Конфликт интересов**

Конфликт интересов отсутствует. Настоящее исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИР ФМБА России и не поддерживалось никакими иными источниками финансирования.

### **Библиографический список**

1. ФМБА России. Федеральное Медико-биологическое агентство. Подведомственные организации. [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://fmbaros.ru/0-fmbaros-rossii/podvedomstvennyye-organizatsii>. Дата доступа: 09.03.2020).
2. Туков, А.Р. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работавших на предпри-

ятиях атомной промышленности и атомных электростанциях России / А.Р. Туков, Л.Г. Дзагоева // Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2002. – Т. 47, № 4. – С. 27-33.

3. Заболеваемость неонкологическими болезнями лиц, подвергающихся профессиональному радиационному воздействию / А.Р. Туков [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2013. – Т. 45, № 2. – С. 14-21.

4. Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958 / T.V. Azizova [et al.] // Radiat. Res. – 2010. – Vol. 174, № 2. – P. 155-168. DOI: 10.1667/RR1789.1.

5. The «clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization / T.V. Azizova [et al.] // Health Phys. – 2008. – V. 94, № 5. – P. 449-458. DOI: 10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2.

6. Structural and functional changes in cardiovascular system at arterial hypertension in persons exposed to ionizing radiation / R.M. Takhaouov [et al.] // Int. J. Low Radiation. – 2006. – Vol. 2, №3/4. – P. 299-308. DOI: 10.1504/IJLR.2006.009524.

7. Региональный медико-дозиметрический регистр – основа оценки эффектов длительного воздействия ионизирующего воздействия в малых дозах на персонал Сибирского химического комбината / Р.М. Тахауов [и др.] // Радиация, биология. Радиоэкология. – 2008. – Т. 48, № 3. – С. 318-326.

8. Пожизненный риск смерти от рака лёгкого при различных сценариях ингаляционного поступления <sup>239</sup>Pu / М.Э. Сокольников [и др.] // Радиация и риск. – 2015. – Т. 24, № 3. – С. 59-70.

9. Cancer mortality following in utero exposure among offspring of female Mayak worker cohort members / S.J. Schonfeld [et al.] // Radiat. Res. – 2012. – Vol. 178, № 3. – P. 160-165. DOI: 10.1667/rr2848.1.

10. Incidence and mortality of solid cancers in people exposed in utero to ionizing radiation: pooled analyses of two cohorts from the Southern Urals, Russia / A. Akleyev [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 8. –

e0160372. 14 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0160372.

11. *In utero* exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts / Schuz J. [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 116. – P. 126-133. doi: 10.1038/bjc.2016.373.

12. UNSCEAR 1962. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Medical, occupational and other exposures. United Nations. – New York, 1962. – P. 375-413.

13. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume 1. Level. Annex C. Doses from occupational exposures. United Nations. – New York, 1972. – P. 173-186.

14. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Doses from occupational exposures. United Nations. – New York, 1977. – P. 223-300.

15. UNSCEAR 1982. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Occupational exposures. United Nations. – New York, 1982. – P. 371-423.

16. UNSCEAR 1993. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Occupational radiation exposures. United Nations. – New York, 1993. – P. 375-549.

17. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex E. Occupational radiation exposures. United Nations. – New York, 2000. – P. 499-654.

18. UNSCEAR 2019. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Draft R-735; 10-14 June 2019. Evaluation of occupational exposures to ionizing radiation. United Nations. – New York, 2019. – 118 p.

19. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (address data 09.03.2020.)

20. Dosimetry and uncertainty approaches for the million person study of low-dose radiation health effects: overview of the recommendations in NCRP Report

No. 178 / L.T. Dauer [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1-10. DOI: 10.1080/09553002.2018.1536299.

21. IARC 2000. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma ( $\gamma$ )-Radiation, and Neutrons. Volumes 75, Lyon, 2000. – 491 p.

22. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. Vol. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. – Lyon, France, 2012. – 341 p.

23. IEAE 1996. Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure. IAEA-TECDOC-870. IAEA, 1996. – 54 p.

24. IEAE 2004. Radiation, people and environment. IAEA, 2004. – 81 p.

25. Wisconsin Department of Public Health. Risks from Occupational Radiation Exposure. Wisconsin Administrative Code. Chapter DHS 157. Radiation Protection Regulatory Guide (WISREG 8.29). 2002. – 19 p. <https://www.dhs.wisconsin.gov/publications/p45028.pdf>.

26. Rao, N. Occupational Radiation Exposure / N. Rao, D.A. Hagemeyer, D.B. Holcomb // U.S. Department of Energy (DOE). Report for Calendar Year 2018, 2018. – 70 p. [https://www.energy.gov/sites/prod/files/2020/01/f70/2018\\_Occupational\\_Radiation\\_Exposure\\_Report\\_0.pdf](https://www.energy.gov/sites/prod/files/2020/01/f70/2018_Occupational_Radiation_Exposure_Report_0.pdf) (address data 09.03.2020.)

27. Mancuso. T.F. Radiation exposures of Hanford workers dying from cancer and other causes / T.F. Mancuso, A. Stewart, G. Kneale // *Health Phys.* – 1977. – Vol. 33. – P. 369-385. DOI: 10.1097/00004032-197711000-00002.

28. Schofield G.B. Epidemiological studies of radiation workers: preliminary communication / G.B. Schofield // *J. R. Soc. Med.* – 1982. – Vol. 75. № 6. – P. 450-456.

29. Гуськова А.К. Атомная отрасль страны глазами врача / А.К. Гуськова. – М.: Реальное Время, 2004. – 240 с.

30. Mortality among mound workers exposed to polonium-210 and other sources of radiation, 1944-1979 / J.D. Jr. Boice [et al.] //

- Radiat. Res. – 2014. – Vol. 181, № 2. – P. 208-228. doi: 10.1667/RR13395.1.
31. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97 / W.D. Atkinson [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2004. – Vol. 61, № 7. – P. 577-585. DOI: 10.1136/oem.2003.012443.
32. Boice J.D. Jr. The importance of radiation worker studies / J.D. Boice // *J. Radiol. Prot.* – 2014. – Vol. 34, № 3. – P. E7-E12. DOI: 10.1088/0952-4746/34/3/E7.
33. Simon, S.L. Radiation-exposed populations: who, why, and how to study / S.L. Simon, M.S. Linet // *Health Phys.* – 2014. – Vol. 106, № 2. – P. 182-195. DOI: 10.1097/HP.0000000000000006.
34. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. – New York, 2010. – P. 23-220.
35. Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries / E. Cardis [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2005. – Vol. 331, № 7508. – P. 77-80. DOI: 10.1136/bmj.38499.599861.E0.
36. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks / E. Cardis [et al.] // *Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 167, № 4. – P. 396-416. DOI: 10.1667/RR0553.1.
37. Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-Country Study of nuclear industry workers / M. Vrijheid [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 36, № 5. – P. 1126-1135. DOI: 10.1093/ije/dym138
38. Ionizing radiation and risk of chronic lymphocytic leukemia in the 15-country study of nuclear industry workers / M. Vrijheid [et al.] // *Radiat. Res.* – 2008. – Vol. 170, № 5. – P. 661-665. DOI: 10.1667/RR1443.1.
39. Review and evaluation of updated researches on the health effects associated with low-dose ionizing radiation / L.T. Dauer [et al.] // *Radiat. Prot. Dosim.* – 2010. – Vol. 140, № 2. – P. 103-136. DOI: 10.1093/rpd/ncq141.
40. McGeoghegan, D. The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955-95 / D. McGeoghegan, K. Binks // *J. Radiol. Prot.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 221-250. DOI: 10.1088/0952-4746/21/3/302.
41. U.S. Department of Energy. Closing the Circle on the Splitting of the Atom // *The Environmental Legacy of Nuclear Weapons Production in the United States and What the Department of Energy is Doing About It.* U.S. Department of Energy, Office of Environmental Management, January 1995. DOE/EM-0266. – 106 p. [https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f8/Closing\\_the\\_Circle\\_Report.pdf](https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f8/Closing_the_Circle_Report.pdf) (address data 09.03.2020).
42. Wing, S. The relevance of occupational epidemiology to radiation protection standards / S. Wing, D. Richardson, A. Stewart // *New Solut.* – 1999. – V. 9, № 2. – P. 133-151. DOI: 10.2190/LBN7-2UAB-NJMQ-HDHA.
43. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP.* Ed. by C.H. Clement. Amsterdam – New York: Elsevier, 2012. – 325 p.
44. Лин Дж. «Желтая тревога» на атомном заводе в Селлафилде. «Обсервер», Лондон. Пер. с англ. / Дж. Лин // *За рубежом.* – 1986. – № 25 (1354). – С. 17-18.
45. Гуськова, А.К. Первые шаги в будущее вместе: атомная промышленность и медицина Южного Урала / А.К. Гуськова, А.В. Аклеев, Н.А. Кошурникова. – М.: Алана, 2009. – 184 с.
46. Mortality of populations potentially exposed to ionising radiation, 1953–2010, in the closed city of Ozyorsk, Southern Urals: a descriptive study / I. Deltour [et al.] // *Environ. Health.* – 2015. – Vol. 14, № 91. – 12 p. DOI: 10.1186/s12940-015-0078-8.
47. Радиационная медицина / Под ред. акад. РАМН Л.А. Ильина. В четырех томах. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. – М.: Изд. АТ, 2004. – 992 с.

48. Wing S. Basics of radiation epidemiology / S. Wing // In: 'Radiation Health. Effects'. Ed. by G.M. Burdman, L. Kaplan. – Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (address data 09.09.20).
49. Radiation Epidemiology / H. Zeeb [et al.] // In: 'Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention'. 4th Edition. Ed. by M.J. Thun et al. – New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. – P. 2003-2037.
50. Ashmore, J.P. Incomplete data on the Canadian cohort may have affected the results of the study by the International Agency for Research on Cancer on the radiogenic cancer risk among nuclear industry workers in 15 countries / J.P. Ashmore, N.E. Gentner, R.V. Osborne // *J. Radiol. Prot.* – 2010. – Vol. 30. № 2. – P. 121-129. DOI: 10.1088/0952-4746/30/2/001.
51. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers / C.R. Muirhead [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 100. № 1. – P. 206-212. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604825.
52. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951-1982 / V. Beral [et al.] // *British Med. J.* – 1988. – Vol. 297. № 6651. – P. 757-770. DOI: 10.1136/bmj.297.6651.757.
53. Gerstman, B.B. *Epidemiology Kept Simple: An Introduction to Traditional and Modern Epidemiology*, 2nd ed. – New York: Wiley-Liss, 2003. – 436 p.
54. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers / M. Telle-Lamberton [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2007. – Vol. 64, № 10. – P. 694-700. DOI: 10.1136/oem.2007.032631.
55. A systematic review of epidemiological associations between low and moderate doses of ionizing radiation and late cardiovascular effects, and their possible mechanisms / M.P. Little [et al.] // *Radiat. Res.* – 2008. – Vol. 169, № 1. – P. 99-109. DOI: 10.1667/RR1070.1.
56. Review and meta-analysis of epidemiological associations between low/moderate doses of ionizing radiation and circulatory disease risks, and their possible mechanisms / M.P. Little [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2010. – Vol. 49, № 2. – P. 139-153. DOI: 10.1007/s00411-009-0250-z.
57. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks / M.P. Little [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120, № 11. – P. 1503-1511. DOI: 10.1289/ehp.1204982.
58. Котеров, А.Н. Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз / А.Н. Котеров, А.А. Вайнсон // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* – 2015. – Т. 60, № 3. – С. 5-31.
59. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey / M. Murata [et al.] // *J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 12, № 4. – P. 310-319. DOI: 10.2188/jea.12.310.
60. Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers / C.R. Muirhead [et al.] // *J. Radiol. Prot.* – 1999. – V. 19, № 1. – P. 3-26. DOI: 10.1088/0952-4746/19/1/002.
61. Румянцева, Г.М. Радиационные инциденты и психическое здоровье населения / Г.М. Румянцева, О.В. Чинкина, Л.Н. Бежина. – М.: ФГУ «ГНЦССП», 2009. – 288 с.
62. Котеров, А.Н. От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования / А.Н. Котеров // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 5-21.
63. *Канцерогенез*. Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.

A.N. Koterov, L.N. Ushenkova, M.V. Kalinina, A.P. Biryukov

**BRIEF REVIEW OF WORLD RESEARCHES OF RADIATION AND  
NON-RADIATION EFFECTS IN NUCLEAR INDUSTRY WORKERS**

Based on the generated database of sources (publications and documents) devoted to studies of health effects in nuclear industry workers (about 40 countries; more than 800 works), a brief overview of the mortality rate of this contingent from various pathologies has been performed. The fact of lower mortality of workers is revealed in comparison with the standardized for sex and age group of the general population. Some paradox was that at the initiating of the development of the nuclear industry this effect 'healthy worker' manifested itself more clearly than in recent decades (it was demonstrated by the example of the united cohort of Great Britain in 1946-1997 and, partly, employed by Mayak Production Association).

An analysis of the parameter for nuclear industry workers in Western countries, including a pooled cohort of 15 countries (Cardis E. et al., 2007-2008), showed that there is currently no fully founded conclusion about a substantial increase in mortality from solid cancers in total. A slight increase of the risk for lung cancer has been associated mainly with a Canada cohort characterized by incomplete dosimetry. At the same time, the risk of leukemia, apparently, can be significantly increased, as indicated by the Mayak Production Association data for past decades. But the increase in the absolute risk of mortality from leukemia after irradiation at the border of low doses (0,1 Gy) was small: no more than 0,4-0,9 deaths per 100 000 employees per year.

For non-cancer pathologies, compared with the general population as a whole, lower mortality was observed. Circulatory diseases were a slight exception, although the increase in risk in these cases was usually small (by 10-20%). There have been isolated cases of higher risks, but for exposure to medium or high doses. It should be borne in mind, however, that the contingent under study also had contacts with non-radiation damaging factors that could increase circulatory pathologies which are multifactorial in causality. A number of studies have also found a statistically significant relationship between alcohol consumption, smoking and the accumulated dose of radiation (the influence of lifestyle).

Thus, a brief study showed, on the whole, the best health status of nuclear workers in various countries of the world compared with the general population, as well as the rather weak effect of the radiation factor, at least in recent decades.

**Key words:** *nuclear industry workers, databases, "healthy worker effect", malignant neoplasms, noncancerous pathologies*

*Поступила 11.03.2020*

## ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ – КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РЕГУЛЯЦИИ БИОЛОГИИ ВОЛОСЯНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

В статье обзорного характера рассматриваются вопросы влияния циркадных ритмов на биологию волосяных фолликулов. Анализируются молекулярно-генетические аспекты биологических часов и вопросы их взаимосвязи с ростом и развитием волос.

В основе хронобиологии волосяных фолликулов лежат несколько циркадных механизмов: «часы морфогенеза» (определяют индукцию и морфогенез в процессе эмбрионального развития волос); «циклический индуктор» (инициирует синхронизированную работу часов волоса); «десинхронизатор» (десинхронизирует работу часов волоса, например, при старении организма), «часы цикла волос» (управляет длительностью циклической активности волосяного фолликула) и автономная, связанная с клеточным циклом, секреторная активность соединительнотканых структур волосяного фолликула. Согласно ряду авторов, «циклический индуктор», «часы цикла волос» и «десинхронизатор» можно объединить в механизмы управления процессами апоптоза и митоза в волосяном фолликуле.

Значительная часть статьи посвящена роли мелатонина в функционировании волосяного фолликула.

**Ключевые слова:** волосяной фолликул, циркадные ритмы, цикл роста, десинхроноз, мелатонин

### Введение

В последние годы предметом обсуждения ученых и медиков является вопрос воздействия факторов среды на организм человека и животных. Существует мнение, что нарушение гомеостатических констант индивидуума связано с изменениями условий труда, более активной и интенсивной умственной и физической деятельностью, нарушением суточных ритмов, температурными колебаниями и некоторыми другими факторами. Предполагается, что в результате такого негативного воздействия происходит срыв регуляторных систем организма и развиваются определенные тканевые повреждения [19]. Существует ряд клинических и экспериментальных исследований, которые доказывают роль циркадных нарушений в возникновении некоторых патологий волосяных фолликулов.

Учитывая сложный характер роста волос, неудивительно, что существует много различных внешних и внутренних факто-

ров, которые способствуют патологическому выпадению волос у человека и животных. Так, существуют предположения, что десинхроноз является одной из причин развития некоторых форм аллопеции и потери волос. Рядом исследователей показано, что наблюдается трехсторонняя связь между выпадением волос, стрессом и потерей сна. Доказано, что каждое из этих звеньев способно воздействовать на другие, что, в свою очередь, приводит к замкнутому кругу. Нарушение сна способствует изменению активности симпатической и парасимпатической систем организма. В результате этого происходит нарушение процессов метаболизма. Такие изменения циркадного поведения приводят к повышению количества потребляемой пищи, снижению липидного обмена и уровня глюкозы, а также к сдвигу гормональных сигналов [11]. Исследования последних лет показали потенциальное влияние стресса, вызванного нарушением сна, на процесс выпадения волос при андрогенной алопеции.



Таким образом, исследование циркадных ритмов откроет возможности поиска новых путей ограничения и предупреждения негативных последствий влияния абиотических факторов на экспрессию генов, биохимические параметры, функциональное и структурное состояние органов и тканей, выполнение ими своих специфических функций и, вероятно, поможет осуществить целенаправленную профилактику и лечение при возникновении патологических процессов.

**Цель исследования** – обобщить имеющиеся литературные данные о циркадных ритмах, в контексте их взаимосвязи с волосяными фолликулами.

### **Синхронизация деятельности волосяных фолликулов**

В настоящее время установлено, что в биологических процессах роста и развития волос особую управляющую роль играют циркадные часы. Однако главный генератор их циклической активности («осциллятор») до сих пор неизвестен. Опираясь на данные отечественной и зарубежной литературы, можно отметить, что в основе хронобиологии волосяных фолликулов лежат несколько циркадных механизмов: «часы морфогенеза» (определяют индукцию и морфогенез в процессе эмбрионального развития волос); «циклический индуктор» (инициирует синхронизированную работу часов волоса); «десинхронизатор» (десинхронизирует работу часов волоса, например, при старении организма), «часы цикла волос» (управляет длительностью циклической активности волосяного фолликула) и автономная, связанная с клеточным циклом, секреторная активность соединительнотканых структур волосяного фолликула. Согласно ряду авторов, «циклический индуктор», «часы цикла волос» и «десинхронизатор» можно объединить в механизмы управления процессами апоптоза и митоза в волосяном фолликуле, а, следовательно, они способны регулировать процессы роста и смены волос [22].

Для того, чтобы оценить в целом весь механизм влияния суточных ритмов на

биологию волосяных фолликулов, необходимо кратко вспомнить работу всей циркадной системы в организме. Так, в настоящее время работа циркадных часов объясняется с помощью системы иерархических взаимодействий центральных и периферических механизмов. Сигналы о суточных изменениях вначале поступают в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а далее направляются в периферические органы и ткани (печень, поджелудочная железа, жировая ткань, кожа и некоторые другие), которые обладают собственными суточными колебаниями и автономными осцилляторами [13].

На молекулярном уровне работа циркадных часов основана на работе ряда «генов часов». При этом белки CLOCK и BMAL1 как основные факторы транскрипции индуцируют экспрессию негативных регуляторов циркадных ритмов *per1-3* и *cry1/2* посредством связывания элементов промотора E-box. После этого, с задержкой в несколько часов, белковые комплексы PER/CRY входят в супраоптическое ядро и подавляют активность гетеродимеров CLOCK/BMAL1, закрывая тем самым свою собственную транскрипцию. Часовые гены регулируют также активность многочисленных тканеспецифичных генов, переводя таким образом суточную информацию в физиологически значимые сигналы.

В исследованиях последних лет показано, что ядерные рецепторы ROR и REV $\alpha$  способны также составлять дополнительную транскрипционную петлю и регулировать экспрессию гена *Bmal1*. Эти же рецепторы, действуя на факторы транскрипции других компонентов циркадных часов, способны генерировать ритмические колебания в экспрессии большинства генов. При этом данные изменения находятся в определенной зависимости от типа клеток-мишеней. Так, в настоящее время установлены 1400 генов, способные изменять циркадно свою экспрессию, и, следовательно, воздействовать на многие аспекты физиологии кожи. При этом, как

отмечают многие авторы, сама кожа имеет надежный внутренний «молекулярный таймер» [1, 23].

Хорошо известно, что волосяной фолликул имеет хорошо выраженную периодичность роста, регрессии и покоя на протяжении всей жизни человека и животных. При этом продолжительность цикла роста волос колеблется в зависимости от вида млекопитающего. Так, у мышевидных грызунов он составляет три недели, тогда как у человека – несколько лет [22]. Все волосяные фолликулы вне зависимости от видовой принадлежности проходят определенные стадии своего развития. Вначале наступает стадия активного роста и развития – анаген. В этот момент происходит активное деление клеток волосяного фолликула и формируется стержень волоса. Морфогенез фолликула завершается фазой катагена (переходная стадия), где наблюдается массовый апоптоз клеток фолликула, что логично приводит к его постепенной регрессии. Однако при катагене остается нетронутой область волосяного валика, которая содержит стволовые клетки. Затем волосяной фолликул переходит в стадию относительного покоя или отдыха, называемую телогеном. После телогена фолликулярные стволовые клетки активируются под индукционным влиянием волосяного сосочка, и вновь наступает фаза роста (анаген), которая характеризуется активной пролиферацией и дифференцировкой кератиноцитов [18]. По сравнению со стволовыми кератиноцитами базального слоя, клетки волосяного фолликула способны к более активному делению, обеспечивая, таким образом, быстрый и непрерывный рост волоса. В отличие от эпидермиса, камбиальные клетки волос не имеют идентифицируемого ритма репликации ДНК. Вместо этого наблюдается ежедневный митотический ритм, который напрямую зависит от клеточного цикла [23]. Все эти процессы постоянно синхронизируются и контролируются многочисленными молекулярными часовыми механизмами [17, 23, 27]. Такая периодичность обеспечивается

постоянными сложными процессами пери- и внутрифолликулярных взаимодействий между фибробластами, эпителиальными клетками, меланоцитами, клетками Лангерганса, макрофагами, а также нейронами и глиальными клетками.

Учитывая тот факт, что цикл волос является сложным динамическим процессом, представляется возможным применение нескольких точек циркадной регуляции в разных типах клеток и в разных клеточных процессах волосяного фолликула [22]. По мнению ряда авторов, периодичность цикла роста волос напоминает другие циклические процессы в организме человека и животных. При этом сама система регуляции циркадного ритма состоит также из положительных и отрицательных петель обратной связи [5, 6, 15, 25].

Одними из первых, кто подняли вопрос о взаимосвязи циркадных ритмов и волосяного фолликула, были R. Paus и соавт. (1999). В своей работе они установили, что регуляторы циклических преобразований волос находятся в самом волосяном фолликуле или в клетках, расположенных вокруг. Впервые авторы вводят понятие «часы цикла волоса» и показывают, что этот цикл автономно запускается секреторной активностью клеток соединительной ткани волосяного сосочка [22]. Так, экспериментальным путем было доказано, что в коже некоторых млекопитающих (в том числе и человека) кератиноциты, фибробласты и меланоциты способны выступать в роли периферических осцилляторов и экспрессировать часовые гены и белки. Следовательно, эти клетки вовлекаются в контроль цикла волос. В исследованиях последних лет было показано, что процесс делеции генов часов способен замедлять фазу анагена. Часовые гены способны также воздействовать на активность основных процессов цикла волос, а именно клеточный цикл и механизмы апоптоза.

В 2011 году P. Janich и соавт. в своей работе описали влияние часовых генов на активацию стволовых клеток волосяного фолликула [9]. По мнению этих авторов,

в данной области (валик, припухлость) располагаются субпопуляции стволовых клеток с высокой и низкой активностью гена *Clock* и *Bmal*. При этом клетки с высокой экспрессией генов склонны к более активной физиологической активации, в то время как блокировка этих генов вызывает максимальное снижение способности к делению клеток волосяного валика. Эти же авторы установили, что такая функциональная гетерогенность клеток напрямую зависит от транскрипционного нацеливания и трансформирующих сигнальных путей фактора роста  $\beta$  (*Tgf $\beta$* ) с помощью белка *BMAL1*. При этом именно молекула *Tgf $\beta$ 2* является компонентом сигнального пути и обладает двойственной природой. С одной стороны, она способна подавлять пролиферацию клеток и вызывать катагеноподобные изменения в волосяном валике [7]. С другой – исследование N. Oshimori и E. Fuchs доказали *Tgf $\beta$ 2*-опосредованный путь, который, напротив, активирует эпителиальные стволовые клетки и способствует регенерации волосяного фолликула [21].

В работе M.V. Plkus и соавт. было продемонстрировано, что среди различных клеточных популяций волосяного фолликула наиболее сильную циркадную ритмичность демонстрируют временные амплифицирующие клетки эпителиального матрикса и фибробласты. Используя в своей работе индуцибельный эпителиально-специфичный *BMAL1*, авторы предположили, что клеточно-автономные часы в матрице волос генерируют суточные митотические ритмы [23]. При этом в их работе было выдвинуто предположение, согласно которому часовые гены хотя и контролируют ежедневную митотическую прогрессию за счет циркадной синхронизации периодов фаз клеточного цикла G2 и M, но они не влияют на общую митотическую активность растущих волосяных фолликулов. Циркадные часы обеспечивают лишь генетическую защиту во время физиологической регенерации волосяных фолликулов, синхронизируя ежедневный прогресс кле-

точного цикла в быстро делящихся клетках эпителиального матрикса.

В 2009 году K.K. Lin и соавт. используя мутации в *Clock* и *Bmal1*, показали, что эти гены часов способны положительно регулировать активацию предшественников волосяных фолликулов, и что мутации в этих путях приводят к временной задержке митотического цикла в периоде G1. Это, в свою очередь, вызывает торможение наступления стадии анагена. Авторы, используя геномный подход для изучения циклических изменений в волосяных фолликулах, установили, что гены часов влияют на экспрессию ключевых генов контроля клеточного цикла кератиноцитов [14]. Позднее P. Janich и соавт. предположили, что циркадные часы регулируют чередующиеся циклы покоя и активации кератиноцитов. Это демонстрирует важную роль точного регулирования механизма часов в функционировании эпидермальных стволовых клеток [9].

Еще одним доказательством вовлечения циркадных генов в рост и развитие волос являются исследования Y. Al-Nuaimi и соавт [1]. Так, согласно их концепции, периферические часы активно воздействуют на анаген-катагенную трансформацию волосяных фолликулов в условиях *in vitro*, а гены *Bmal1*, *Per1* и *Clock* выступают как неотъемлемый компонент «часов цикла волоса». В своих экспериментальных работах авторы показали, что изолированные волосяные фолликулы при отсутствии центральных часовых воздействий показывают циркадные изменения в экспрессии генов и белков (*CLOCK*, *BMAL1* и *Period1*), а также в контролируемых часами генах (*c-Myc*, *NR1D1* и *CDKN1A*). При этом регрессия генов *Bmal1* или *Period1* значительно продлевало фазу анагена. Это свидетельствует о модулировании периферическими и центральными генами часов, цикличности роста волос, и эти гены являются неотъемлемым компонентом клеточного цикла [1].

В научной литературе активно обсуждаются и некоторые «нециркадные» тео-

рии зависимости цикла волос. Так, в своих исследованиях S.M.-Y. Fan и соавт. показывают, что легкая световая стимуляция глаз экспериментальных животных приводит к быстрой активации стволовых клеток волосяного фолликула и заметной регенерации волос. При этом световые сигналы воспринимаются внутренними светочувствительными ганглиозными клетками сетчатки типа M1, которые, в свою очередь, через меланопсин передают сигналы в супрахиазматическое ядро гипоталамуса, а далее активируются эфферентные симпатические нервы. Повышенное высвобождение норэпинефрина в коже способствует передаче сигналов стволовым клеткам волосяного фолликула. Таким образом, авторами было установлено, что внешний свет может напрямую регулировать стволовые клетки волосяного фолликула [3].

Все вышесказанное говорит о том, что наблюдается как прямая, так и опосредованная связь между циклом волоса и циркадными генами и их белками. При этом данные, доказывающие это, в ряде случаев носят противоречивый характер.

#### **Роль мелатонина в функционировании волосяного фолликула**

В настоящий момент установлено, что циркадная регуляция цикла волосяного фолликула происходит не только за счет генов часов, но и осуществляется на гуморальном уровне. В литературе неоднократно отмечалась, что основной гормон суточных ритмов – мелатонин – модулирует рост волос, их выпадение, а также пигментацию. В целом мелатонин выполняет многочисленные функции: удаление свободных радикалов и восстановление ДНК посредством иммуномодуляции, осуществляет контроль массы тела; активирует процессы регенерации клеток; выполняет роль нейроэндокринного регулятора, который связывает циркадные изменения с комплексными эндокринными реакциями; проявляет антиоксидантные и антиапоптотические эффекты и многие другие функции. Установлено, что в коже, помимо всех выше названных функций,

этот гормон выступает в качестве важного регулятора и обеспечивает ее нормальное функционирование. При этом нет четкого понимания роли мелатонина в биологии волосяных фолликулов. Вероятнее всего, это связано со сложностью его метаболизма (синтез биологически активных производных из мелатонина *in vivo*) и особенностями взаимодействия мелатонина с клетками-мишенями [4, 30].

Кожа млекопитающих является не только мишенью мелатонина, но и важным органом периферического экстрапинеального синтеза этого гормона [4]. Мелатонин автономно продуцируется в эпидермальных кератиноцитах и/или эпителиоцитах волосяных фолликулов, где он и участвует в передаче сигналов или высвобождается во внеклеточное пространство для авто-, пара- или эндокринной сигнализации.

В 2005 году M. Maurer и M. Metz доказали, что в тучных клетках кожи мышей находится достаточное количество предшественников синтеза мелатонина [16]. В дальнейшем в коже млекопитающих и человека были обнаружены и все необходимые ферменты синтеза мелатонина, что явилось подтверждением *in situ* экстрапинеального синтеза этого гормона.

Особого внимания заслуживает вопрос о влиянии мелатонина на морфологию волосяных фолликулов, а также клинические значения этих взаимодействий. Впервые белок, связывающий мелатонин, был обнаружен в клетках эпидермиса и клетках эпителия волосяной луковицы мыши в 1994 году A Slominski и соавт. [28]. Недавние исследования H. Kobayashi и соавт. показали, что синтез мелатонина происходит в кератиноцитах наружного и внутреннего корневого влагалища волосяного фолликула, а также в сальных железах [12]. При этом авторы установили определенные изменения экспрессии этого гормона, которые напрямую зависят от цикла волос [12]. Аналогичные исследования отмечены и работах A. Slominski, J. Wortsman и D.J. Tobin [29].

Показано, что чаще всего мелатонин действует рецепторно-опосредованно на

общий покров. Однако в некоторых случаях он способен оказывать и непосредственные, независимые от рецептора, химические воздействия. Это делает его, с одной стороны, мощным поглотителем свободных радикалов, а с другой – веществом, предотвращающим воздействие возникновения злокачественных новообразований [24, 30].

В настоящее время исследованы плазмолеммальные (MT1 и MT2), цитозольные (MT3, хиноноксидоредуктаза 2) и ядерные (ROR $\alpha$ ,) мелатониновые рецепторы [2]. Гены, которые кодируют выработку белков рецепторов MT1, были обнаружены в кератиноцитах волосяных фолликулов и фибробластах дермальных сосочков. При этом, как ни удивительно, в меланоцитах эти рецепторы обнаружены не были [29]. Рецепторы MT2 встречаются в коже редко и обнаруживаются только в фибробластах дермальных сосочков.

Что касается ядерных рецепторов ROR $\alpha$  и его изоформ, то они гетерогенно экспрессируются в различных клеточных линиях кожи. Так, высокая активность ROR $\alpha$ 1 и ROR $\alpha$ 4 наблюдается в дермальных фибробластах, а изоформа ROR $\alpha$ 2 обнаруживается только в некоторых линиях меланоцитов. При этом ROR $\alpha$ 3 не выявлялся ни в одной клеточной линии общего покрова [4, 29].

Н. Kobayashi и соавт. с помощью обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции обнаружили в коже мышей C57BL/6 зависящую от волосяного цикла транскрипцию мРНК рецепторов MT2 и ROR $\alpha$ . При этом авторами была отмечена зависимость активности экспрессии рецепторов от фазы развития волоса. Так, уровень MT2 и ROR $\alpha$  повышается в стадиях анагена и катагена, а самый низкий их уровень содержания наблюдается в телогене. В этой же работе указывается, что *in situ* выраженная ROR $\alpha$ -подобная иммунореактивность обнаруживается в дермальных сосочках, а также эпителиях наружного и внутреннего корневого влагалищ кожи мышей.

В исследованиях *in situ* Н. Kobayashi и соавт. была установлена зависимость экспрессии MT2 и ROR $\alpha$  рецепторов от цикла роста волос. По результатам экспериментов *in vitro* эти же авторы сделали выводы, что мелатонин в низких дозах стимулирует удлинение стержня волоса, а при высоких – ингибирует его [12].

Стоит отметить, что экспрессия всех мелатониновых рецепторов имеет четко выраженные видовые особенности. Так, в коже человека MT1-подобная иммунореактивность была обнаружена в кератиноцитах дифференцирующихся слоев эпидермиса, в клетках потовых желез, а в волосяных фолликулах этот рецептор располагался в матричных кератиноцитах, кровеносных сосудах дермально сосочка и мешочка. Рецепторы MT2 были идентифицированы только в потовых железах. При этом отсутствие рецепторов непосредственно в волосяных фолликулах не является доказательством того, что они не оказывают воздействия на цикличность фолликулов и рост волос. Их функциональное влияние может быть опосредованным.

Появились исследования, в которых установлено, мелатонин способен не только взаимодействовать со своими рецепторами, но может также опосредованно (через рецепторы андрогенов и эстрогенов) воздействовать на определенные сигнальные пути. Учитывая важную роль андрогенов и эстрогенов в контроле роста волос, это взаимодействие может иметь ключевое значение в функционировании волосяного фолликула [8, 22]. Так, в работе А. Rimler и соавт. приводятся подтверждения этой гипотезы и указывается, что мелатонин взаимодействует с ядерными рецепторами андрогенов, угнетая при этом его эффект роста и облегчает перемещение рецептора из ядра в цитоплазму [26]. В других статьях указывается, что в зависимости от цикла мелатонин ингибирует экспрессию белков-рецепторов эстрогена в волосяных фолликулах кожи мышей с максимальным снижением мРНК в позднем анагене и телогене [12]. Помимо связи с эстрогенами

существует взаимодействие мелатонина с пролактином. В исследованиях А.Д. Нихон и соавт. было доказано, что сывороточные уровни мелатонина модулируют секрецию пролактина в гипофизе [20].

В настоящее время остается открытым вопрос о роли мелатонина в росте волос *in situ*. Т.В. Fischer и соавт. экспериментально установили, что большие дозы экзогенного мелатонина способны воздействовать на рост волос *in vitro*. Появились также клинические исследования, доказывающие, что мелатонин оказывает бимодальное воздействие на удлинение волосяного стержня. Доказано, что недостаток гормона приводит к преждевременному старению и выпадению волос. При этом местное применение мелатонина женщинами с диффузной или андрогенетической алопецией повышало частоту анагена и стимулировало рост волос. Было также установлено, что мелатонин оказывает влияние на улучшение состояния шерсти у животных (собак).

Еще одним аспектом влияния мелатонина его метаболитов на волосяной фолликул является его воздействие на меланогенез и пигментацию волоса. Ученые предполагают, что мелатонин может оказывать замедленное ингибирующее действие на активность тирозиназы и рост меланоцитов [10].

### Заключение

В заключение можно отметить, что циркадные ритмы – эволюционно очень древняя система синхронизации, которая способствует суточной регуляции физиологии организма и модулирует некоторые функции общего покрова. В настоящее время существует много нерешенных вопросов о взаимосвязи суточных ритмов с кожей, одним из которых выступает волосяных фолликул и его синхронизация. Несмотря на имеющиеся единичные упоминания такой корреляции, эти данные очень часто носят противоречивый, а иногда и гипотетический характер. Учитывая все выше сказанное, оценка взаимосвязи во-

лосяных фолликулов и циркадных ритмов может в ближайшей перспективе иметь огромное значение для понимания причин возникновения кожных патологий, связанных с нарушением роста и развития волос, а также для поиска путей профилактики и лечения таких заболеваний.

### Библиографический список

1. A Meeting of Two Chronobiological Systems: Circadian Proteins Period1 and BMAL1 Modulate the Human Hair Cycle Clock / Y. Al-Nuaimi [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134(3). – P. 610-619. doi:10.1038/jid.2013.366
2. Beckerandre, M. Identification of Nuclear Receptor mRNAs by RT-PCR Amplification of Conserved Zinc-Finger Motif Sequences / M. Beckerandre, E. Andre, J.F. Delamarter // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 1993. – Vol. 194(3). – P. 1371-1379. doi:10.1006/bbrc.1993.1976
3. External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC-SCN-sympathetic neural pathway / S. M.-Y. Fan [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 115(29). – P. E6880-E6889. doi:10.1073/pnas.1719548115
4. Melatonin and the hair follicle / T.W. Fischer [et al.] // *Journal of Pineal Research*. – 2007. – Vol. 44. – P. 1-15. doi:10.1111/j.1600-079x.2007.00512.x
5. Gekakis N. Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism / N. Gekakis // *Science*. – 1998. – Vol. 280(5369). – P. 1564-1569. doi:10.1126/science.280.5369.1564
6. Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors / F. Guillaumond [et al.] // *Journal of Biological Rhythms*. – 2005. – Vol. 20(5). – P. 391-403. doi:10.1177/0748730405277232
7. Hibino, T. Role of TGF- $\beta$ 2 in the human hair cycle / T. Hibino, T. Nishiyama // *Journal of Dermatological Science*. – 2004. – Vol. 35(1). – P. 9-18. doi:10.1016/j.jdermsci.2003.12.003

8. 17alpha-estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles *ex vivo* / R. Hoffmann [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2002. – Vol. 11(4). – P. 376-380. doi:10.1034/j.1600-0625.2002.110413.x
9. The circadian molecular clock creates epidermal stem cell heterogeneity / P. Janich [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 480(7376). – P. 209-214. doi:10.1038/nature10649
10. Melatonin and its metabolites accumulate in the human epidermis *in vivo* and inhibit proliferation and tyrosinase activity in epidermal melanocytes *in vitro* / T.-K. Kim [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2015. – Vol. 404. – P. 1-8. doi:10.1016/j.mce.2014.07.024
11. Knutson, K.L. Associations between Sleep Loss and Increased Risk of Obesity and Diabetes / K.L. Knutson, E. Van Cauter // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2008. – 1129(1). – P. 287-304. doi:10.1196/annals.1417.033
12. A role of melatonin in neuroectodermal-mesodermal interactions: the hair follicle synthesizes melatonin and expresses functional melatonin receptors / H. Kobayashi [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2005. – Vol. 19(12). – P. 1710-1712. doi:10.1096/fj.04-2293fje
13. Lamia, K.A. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / K.A. Lamia, K.-F. Storch, C.J. Weitz // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105(39). – P. 15172-15177. doi:10.1073/pnas.0806717105
14. Circadian Clock Genes Contribute to the Regulation of Hair Follicle Cycling / K.K. Lin [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2009. – Vol. 5(7). – e1000573. doi:10.1371/journal.pgen.1000573
15. Lowrey, P.L. MAMMALIAN CIRCADIAN BIOLOGY: Elucidating Genome-Wide Levels of Temporal Organization / P.L. Lowrey, J.S. Takahashi // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. – 2004. – Vol. 5(1). – P. 407-441. doi:10.1146/annurev.genom.5.061903.175925
16. Maurer, M. The status quo and quo vadis of mast cells / M. Maurer, M. Metz // *Experimental Dermatology*. – 2005. – Vol. 14(12). – P. 923-929. doi:10.1111/j.1600-0625.2005.00369.x
17. Millar, S.E. Molecular Mechanisms Regulating Hair Follicle Development / S.E. Millar // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2002. – Vol. 118(2). – P. 216-225. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01670.x
18. A Comprehensive Guide for the Accurate Classification of Murine Hair Follicles in Distinct Hair Cycle Stages / S. Müller-Röver [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2001. – Vol. 117(1). – P. 3-15. doi:10.1046/j.0022-202x.2001.01377.x
19. Nadolnik, L.I. Stress and thyroid gland / L.I. Nadolnik // *Biomeditsinskaya Khimiya*. – 2010. – Vol. 56(4). – P. 443-456. doi:10.18097/pbmc20105604443
20. Fiber growth initiation in hair follicles of goats treated with melatonin / A.J. Nixon [et al.] // *Journal of Experimental Zoology*. – 1993. – Vol. 267(1). – P. 47-56. doi:10.1002/jez.1402670108
21. Oshimori, N. Paracrine TGF- $\beta$  Signaling Counterbalances BMP-Mediated Repression in Hair Follicle Stem Cell Activation / N. Oshimori, E. Fuchs // *Cell Stem Cell*. – 2012. – Vol. 10(1). – P. 63-75. doi:10.1016/j.stem.2011.11.005
22. Paus, R. Chronobiology of the Hair Follicle: Hunting the “Hair Cycle Clock” / R. Paus, S. Müller-Röver, V.A. Botchkarev // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. – 1999. – Vol. 4(3). – P. 338-345. doi:10.1038/sj.jidsp.5640241
23. Local circadian clock gates cell cycle progression of transient amplifying cells during regenerative hair cycling / M.V. Plikus [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2013. – Vol. 110(23). – P. E2106-E2115. doi:10.1073/pnas.1215935110
24. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs / R.J. Reiter [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2002. – Vol. 54(10). – P. 1299-1321. doi:10.1211/002235702760345374
25. Reppert, S.M. Coordination of circadian timing in mammals / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Nature*. – 2002. –

Vol. 418(6901). – P. 935-941. doi:10.1038/nature00965.

26. Nuclear exclusion of the androgen receptor by melatonin / A. Rimler [et al.] // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2002. – Vol. 81(1). – P. 77-84. doi:10.1016/s0960-0760(02)00050-x

27. Schneider, M.R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan / M.R. Schneider, R. Schmidt-Ullrich, R. Paus // Current Biology. – 2009. – Vol. 19(3). – P. R132-R142. doi:10.1016/j.cub.2008.12.005

28. Murine skin as a target for melatonin bioregulation / A. Slominski [et al.] // Experimen-

tal Dermatology. – 1994. – Vol. 3(1). – P. 45-50. doi:10.1111/j.1600-0625.1994.tb00265.x

29. Slominski, A. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun / A. Slominski, J. Wortsmann, D.J. Tobin // The FASEB Journal. –, 2005. – Vol. 19(2). – P. 176-194. doi:10.1096/fj.04-2079rev.

30. One molecule, many derivatives: A never-ending interaction of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species? / D.-X. Tan [et al.] // Journal of Pineal Research. – 2007. – Vol. 42(1). – P. 28-42. doi:10.1111/j.1600-079x.2006.00407.x

**M.I. Krasnobaeva, I.S. Sobolevskaya, O.D. Myadelets**

### **CIRCADIAN RHYTHMS - AS ONE OF THE FACTORS IN THE REGULATION OF THE BIOLOGY OF HAIR FOLLICLES**

The article considers the influence of circadian rhythms on the biology of hair follicles. Molecular genetics aspects of the biological clock and the issues of their growth and hair development are analyzed.

The chronobiology of hair follicles is based on several circadian images: «hours of morphogenesis» (determination of induction and morphogenesis in the process of embryonic hair development); «Cyclic inductor» (initiates the synchronized operation of the hair clock); «Desynchronized» (desynchronizes the work of hair, for example, during aging); According to a number of authors, the «cyclic inductor», «hair cycle clock» and «desynchronized» can be combined into mechanisms controlling the process of apoptosis and mitosis in the hair follicle.

A significant part of the article is devoted to the role of melatonin in the functioning of the hair follicle.

**Key words:** *hair follicle, circadian rhythms, growth cycle, desynchronizes, melatonin*

*Поступила 02.10.2019*



**ФЕНОМЕН ТРАНСЛОКАЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У УМЕРШИХ ОРГАНЫХ ДОНОРОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**<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 увеличением числа пациентов, состоящих в листе ожидания на трансплантацию органов, сокращением количества пригодных доноров, возрастает потребность в расширении критериев забора органов у доноров. Упрощение подхода к критериям забора, с одной стороны позволяет увеличить количество трансплантаций и снизить смертность в листе ожидания, но, с другой стороны, получить негативное влияние на выживаемость пациентов и срок функциональной активности трансплантатов. Вопросы определения стандартных органных доноров с констатированной смертью головного мозга и параметров допуска доноров с расширенными критериями, использования пула таких доноров, допустимых границ расширения отдельных критериев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны. В сложившейся ситуации прослеживается вектор на повышение возраста эффективного органного донора, увеличение длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии, более вольной трактовки нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвига кислотно-основного равновесия, рассмотрение к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами. В этом контексте недостаточно изучены процессы, протекающие в кишечнике потенциального органного донора, особенно в свете увеличения времени их пребывания в отделениях интенсивной терапии.

В данном обзоре литературы представлены последние сведения о транслокации кишечной микрофлоры у умерших органных доноров. Проанализированы современные литературные данные, описывающие этот феномен, и его влияние на посттрансплантационные осложнения у реципиентов паренхиматозных органов.

**Ключевые слова:** умерший органноый донор, транслокация, кишечная микробиота, трансплантация органов, посттрансплантационные осложнения

Трансплантация полностью зависит от наличия жизнеспособных донорских органов, что отражается в хорошо известном тезисе «нет органа – нет трансплантации». Существует высокий дисбаланс между количеством доступных донорских органов и потенциальных реципиентов [1, 2]. Развитие трансплантационных технологий за последние годы продемонстрировало выдающиеся результаты благодаря достижениям и открытиям в своевременной локализации, прекондиционировании, кондиционировании органных доноров, консервации органов, хирургической технике,

анестезиологии и интенсивной терапии, клинической иммуносупрессии и долгосрочном ведении реципиентов. С целью сокращения дистанции между постоянно растущим листом ожидания пациентов на трансплантацию органов и количеством доступных умерших органных доноров, трансплантационное сообщество во всем мире активно прибегает к использованию субоптимальных (маргинальных) доноров, или так называемых доноров с расширенными критериями. Упрощение подхода к критериям забора, с одной стороны, позволяет увеличить количество трансплан-

таций и снизить смертность в листе ожидания, но, с другой стороны, получить негативное влияние на выживаемость пациентов и срок функциональной активности трансплантатов [3, 4].

Повышение риска дисфункции трансплантата, развивающейся в ранний посттрансплантационный период – одно из последствий расширения донорского пула. Кроме того, современная аллокация органов в эпоху компьютеризации с формированием баз данных и алгоритмическим, программным подбором оптимальных пар «донор-реципиент», приводит к тому, что доступные трансплантаты в первую очередь пересаживают наиболее тяжелым пациентам, продолжительное время состоящим в листе ожидания. Последние более подвержены риску возникновения ранних посттрансплантационных осложнений, что также не может не повлиять отрицательно на выживаемость реципиентов, трансплантированных аллографтов. Вопросы определения стандартных органных доноров с констатированной смертью головного мозга и параметров допуска доноров с расширенными критериями, использования пула таких доноров, допустимых границ расширения отдельных критериев, посттрансплантационных исходов разработаны и изучены недостаточно и продолжают оставаться предметом многочисленных исследований, результаты которых неоднозначны. В сложившейся ситуации прослеживается вектор на повышение возраста эффективного органного донора, увеличение длительности нахождения донора в отделении интенсивной терапии, более вольной трактовки нарушений многих гомеокинетических констант, в том числе уровня сывороточного натрия, гипергликемии, сдвигу кислотно-основного равновесия, рассмотрение к органному донорству пациентов с санированными инфекционными очагами [5, 6].

В этом контексте недостаточно изучены процессы, протекающие в кишечнике потенциального органного донора, особенно в свете увеличения времени их пребывания в отделениях интенсивной терапии.

В настоящее время рядом авторов ведется активная расшифровка генома кишечной микрофлоры и переосмысливается патогенез многих заболеваний, на первый взгляд напрямую не связанных с процессами, протекающими в кишечнике. Изучение кишечной микробиоты сопровождается рядом трудноразрешимых задач. Так, более 60% видов микроорганизмов, заселяющих просвет кишечника, не поддаются микробиологическому культивированию и не могут быть выделены в чистой культуре на искусственных питательных средах и, соответственно, не могут быть идентифицированы. Однако развитие технологий совершило прорыв от банального определения вида бактерий до понимания всей сложности их функций и взаимодействий внутри макроорганизма, что дало возможность проанализировать всю совокупность процессов, происходящих в клетке или в локации, где клетка осуществляет свою жизнедеятельность.

Как известно, кишечная микрофлора – сложно организованная, разнообразная и метаболически активная система, которая оказывает многофакторное влияние на макроорганизм. Микробиом неповторим для каждого человека и мало зависит от влияния многих факторов, таких как среда обитания, образ жизни, погрешности диеты и прием лекарственных препаратов. В похожих условиях, несмотря на относительную вариабельность состава между видами микроорганизмов, функции микробиома сохраняются. В кишечной микрофлоре человека наиболее распространены 4 типа бактерий (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*), при этом в геноме самих микроорганизмов, несмотря на схожесть видового состава с бактериями, проживающими в окружающей среде, содержится большее количество уникальных генов, что приводит к высокой степени функциональной избыточности. В микрофлоре кишечника преобладают два типа – *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, активно участвующих в регуляции метаболизма жиров, желчных кислот и поддерживаю-

щих гомеостаз энергетического обмена. В течении всей жизни человека бактерии, живущие в его кишечнике, взаимодействуют с эпителиальными и иммунными структурами кишечной стенки, активируя и поддерживая иммунную систему макроорганизма в целом [7].

Радикальные изменения качественно и количественного состава микроорганизмов у пациентов в критическом состоянии обусловлены многими факторами. Это, прежде всего, гипоксия, гиперкапния, использование лекарственных средств, угнетающих секрецию желудка, вазопрессоров, седатиков и анальгетиков, нарушающих моторику ЖКТ, дефицит нутриентов в кишечнике вследствие парентерального и энтерального питания с недостаточным для микробиоты составом, например, неперевариваемыми углеводами, и, конечно, применение антибактериальных препаратов [7]. Сдавление и ишемия ствола головного мозга, его последующая гибель, вызывают ещё больше системных изменений. На начальном этапе ишемия вазомоторных зон в стволе мозга вызывает системную гипертензию, направленную на восстановление перфузии головного мозга. Повышение системного артериального давления приводит к стимуляции барорецепторов продолговатого мозга, что приводит к брадикардии. Данный процесс может перерасти в неконтролируемый каскад реакций и сопровождается разнообразными нарушениями ритма сердца и изменениями на ЭКГ, обусловленными аномальной симпатической стимуляцией, производимой стволом мозга и гипотензией, связанной с системной вазодилатацией. Ишемизация гипоталамуса и гипофиза ведет к снижению синтеза и секреции тиреоидного гормона, что вносит свой вклад в сердечно-сосудистые нарушения, в то время как недостаток выработки антидиуретического гормона ведет к несахарному диабету. Могут также наблюдаться центральные нарушения терморегуляции, обычно выражающиеся в гипотермии. Реже встречается рефрактерная к терапии

центральная гипертермия, особенно быстро приводящая к выраженным метаболическим нарушениям [8].

Известно, что микроорганизмы, находясь в естественных ареалах обитания в окружающем нас мире ведут активную борьбу за выживание. При критических состояниях макроорганизма деятельность всего микробиома кишечника в организме пациента может быть перенаправлена на выживаемость самого себя, в том числе, за счет макроорганизма [9]. Показано, что у пациентов в критическом состоянии нарушение состава микробиоты в проксимальных отделах кишечника служит предиктором внутрибольничных инфекций, в этиологии которых преобладают микроорганизмы кишечной группы. При этом терапевтическое воздействие на кишечник способно существенно снизить частоту инфекционных осложнений и летальность [10]. При ухудшении условий жизнедеятельности первыми подвергаются деструкции микробные биопленки симбионтов, например, бифидобактерии и лактобактерии прекращают свою жизнедеятельность или исчезают совсем, а другие, например, энтеробактерии, стафилококки — вместо обычных колоний формируют биоматрикс в верхних отделах пищеварительного тракта, что проявляется повышением проницаемости кишечного барьера и системными реактивными проявлениями. Потеряв участок биообрастания, выжившие бактерии во взвешенной форме попадают в системный кровоток, подыскивая более благоприятные условия для своей жизнедеятельности. Устойчивые к факторам защиты и не чувствительные ко многим антибактериальным лекарственным средствам микроорганизмы адгезируются на микротромбах, в экссудате, поврежденном эпителии или эндотелии сосудов, формируя гнойно-воспалительные очаги во внутренней среде организма человека [7].

По мнению ряда авторов, один из механизмов формирования эндотоксемии при критических состояниях различной этиологии заключается в увеличении по-

тока токсичных веществ из кишечника за счет повышения проницаемости кишечного барьера и усиления вирулентности и инвазивности условно-патогенной кишечной флоры. С транслокацией во внутреннюю среду кишечных микробных токсинов, в том числе липополисахаридов, запускающих системную воспалительную реакцию, связывают развитие гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности. Однако в литературе отсутствуют сведения о решении проблемы лечебного воздействия на патологическую кишечную транслокацию эндотоксикантов во внутреннюю среду организма [7].

Современными исследователями эндотоксин, или липополисахарид грамотрицательных бактерий, являющийся одним из самых древних антигенов биологической природы, рассматривается как важнейшее иницирующее звено поддержания гомеостатического равновесия и стимуляции иммунных реакций. Липополисахарид, высвобождаясь при гибели грамотрицательной флоры кишечника, проникает через слизистую кишечника, воротную вену в печень и далее в общую циркуляцию, где активирует ряд биологических систем: систему коагуляции, комплемента, клетки крови – моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, а также эндотелиоциты с иницированием выхода множества медиаторов.

Массивная неконтролируемая транслокация эндотоксина приводит к резкому нарушению баланса провоспалительных и противовоспалительных реакций с активацией цитокиновых каскадов, клинически проявляющихся тяжелой системной воспалительной реакцией, что в дальнейшем может перерасти в полиорганную недостаточность [11].

Длительная системная липополисахаридемия может приводить и к связыванию липополисахарида со специфическими антителами с образованием нерастворимых циркулирующих иммунных комплексов, способных вызывать острую местную воспалительную реакцию и развитие аутоаллергических процессов в органах-ми-

шенях, в том числе и в стенке кишечника. Захваченные макрофагами нерастворимые циркулирующие иммунные комплексы не могут метаболизироваться за короткое время и поэтому остаются источником постоянного активирующего стимула, который вызывает высвобождение цитокинов, интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли альфа, что еще более усиливает повреждение тканей. Постоянно усиливающееся влияние иммунной системы в кишечнике приводит к активации патогенной микрофлоры, что способствует дальнейшему нарастанию транслокации через кишечный барьер. В настоящее время общепризнано, что успех лечения заболеваний с доказанной эндотоксиновой агрессией зависит от поддержания кишечного барьера и функции макрофагов печени [11].

В последние годы являются объектами углубленного изучения взаимосвязь транслокационных процессов и функциональной активности специализированных макрофагов печени, являющихся частью ретикулоэндотелиальной системы, при различных тяжелых поражениях печени. Например, при оперативном лечении пациентов с механической желтухой на фоне резких перепадов давления в желчевыводящих путях последовательно развиваются функциональные и морфологические изменения печени с прогрессированием острой печеночной недостаточности. В этих условиях создаются дополнительные предпосылки для роста концентрации бактериального липополисахарида в крови и декомпенсации детоксицирующей функции печени [12, 13].

При трансплантации почки и печени реципиенты, аллографты для пересадки которым были извлечены у умершего донора с бьющимся сердцем, имеют значительно более высокий уровень после-трансплантационных осложнений в виде острых реакций отторжения или хронической дисфункции трансплантата по сравнению с реципиентами органов, полученных от живых доноров, что приводит к худшему результату трансплантации в

целом [14]. Ухудшение результативности трансплантологической помощи нельзя объяснить только лишь различием в антигенном составе пары «донор-реципиент». Имеется ряд источников, подтверждающих, что мощность иммунного ответа в более тесной взаимосвязи с уровнем повреждения донорского органа, а не со степенью различия в антигенах донора и реципиента [15]. Лимфоциты реагируют на триггеры воспаления, которые выделяются из поврежденных в результате воздействия патогенов, цитокинов и механических повреждений клеток, и запускают цитотоксические реакции, приводящие к поражению и дисфункции органа. Понимание того, что уровень травматизации (в том числе и эндотоксинами) донорского аллогraftа приводит к более фатальным последствиям, нежели антигенная несовместимость, требует углубленного всестороннего изучения данной проблематики [16].

В последнее время участилось использование высокоинвазивных диагностических методик для обследования потенциальных органных доноров. В частности, рутинно применяется диагностическая лапароскопия. Однако по данным некоторых авторов, даже кратковременное повышение внутрибрюшного давления при проведении данного вида обследования приводит к повышению риска кишечной транслокации [17].

Сложные механизмы взаимодействия в системе кишечник – внутренние органы у потенциального органный донора вызывают интерес многих авторов, особенно на фоне повышенного внимания трансплантологов Республики Беларусь к необходимости начала проведения трансплантации тонкого кишечника [16]. Данный вид трансплантации рассматривается на сегодняшний день как единственный метод лечения, способный длительно обеспечить удовлетворительное качество жизни пациентам с энтеральной недостаточностью, которые также в ряде случаев имеют осложнения, связанные с длительным использованием парентерального питания. За последние 10

лет в мировой трансплантологии отмечается рост числа трансплантаций тонкой кишки и улучшение результатов данной операции, что связано с совершенствованием методов подготовки трансплантируемого органа, хирургической техники, иммуносупрессивной терапии и послеоперационного ведения [18].

При массивной транслокации кишечной микробиоты, сопровождающей различные, хорошо изученные патологические состояния, бактериемия и эндотоксемия приводят к выраженному поражению целевых органов, с развитием клиники полиорганной недостаточности. Данный процесс доказан, скрупулезно изучен и подробно освещен в клинических руководствах и рекомендациях [9, 13-18]. Однако из года в год трансплантологическая служба продолжает терять органы, изначально пригодные для трансплантации, как ввиду сложности и затратности курации данной категории пациентов, так и ввиду высокой требовательности хирургов-трансплантологов к аллогraftам, полученным у этих пациентов. Процесс транслокации кишечной микробиоты у пациента в отделении интенсивной терапии, протекающий либо без выраженной органный дисфункции, либо вообще без клинически значимого вовлечения органов-мишеней, в значительной мере не влияет на лечение, тактику и прогноз у этой категории пациентов.

Ситуация меняется в случае, когда бессимптомная транслокация кишечной микробиоты имеет место у потенциальных доноров. Внутренние органы умершего донора вначале подвергаются запредельному стрессу ввиду системных нарушений при гибели головного мозга, затем вынуждены будут функционировать в условиях не всегда сбалансированной интенсивной терапии при кондиционировании, затем последует хирургическая агрессия, тепловая и холодовая ишемии, транспортировка, трансплантация, включение в кровоток и массивная системная иммуносупрессия.

Как отреагирует орган после данных воздействий, если он подвергался дли-

тельному контакту с агрессивными микробными агентами и продуктами их жизнедеятельности в организме донора, как вовремя диагностировать транслокацию, предотвратить её при кондиционировании органов доноров в будущем? Вопрос остается открытым и требует дополнительного изучения.

### **Библиографический список**

1. Виноградов, В.Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 1) / В.Л. Виноградов // Трансплантология. – 2014. – №3. – С. 23-31.
2. Виноградов, В.Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 2) / В.Л. Виноградов // Трансплантология. – 2015. – №1. – С. 41-47.
3. Merion, R.M. Current status and future of liver transplantation / R.M. Merion // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 30, N. 4. – P. 411-421.
4. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, Я.Г. Мойсюк, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – № 2. – С. 7-22.
5. The difficulty in defining extended donor criteria for liver grafts: The Eurotransplant experience / G.R. Silberhumer [et al.] // Transpl. Int. – 2013. – Vol. 26(10). – P. 990-998.
6. Pinna, A.D. Bridge Too Far: We Have Overstepped the Line for Extended Deceased Donors / A.D. Pinna, F. Neri, M.A. Ravaioli // Liver Transplantation. – 2014. – Vol. 20 (2). – P. 6-8.
7. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) / Е.А. Черневская [и др.]. // Общая реаниматология. – 2018. – № 14 (5). – С. 96-119.
8. Brain death induces inflammation in the donor intestine / L.G. Koudstaal [et al.] // Transplantation. – 2008. – Vol. 86. – P. 148-154.
9. Naak, B.W. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit / B.W. Naak, M. Levi, W.J. Wiersinga // Current Opinion in Critical Care. – 2017 – Vol. 23 (2) – P. 167-174.

10. Шлык, И.В. Инфекционные осложнения после колопроктологических операций: эпидемиология, патогенез и профилактика / И.В. Шлык [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – №12(6). – С. 86-93.

11. Яковлев, А.Ю. Влияние инфузионных антигипоксантов на циркуляцию микробного эндотоксина у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, Н.В. Заречнова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – № 2(76) – С. 28-31

12. The microbiome and critical illness / R.P. Dickson [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2016. – Vol. 4 (1). – P. 59-72.

13. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients / G. Lapichino [et al.] // Journal of Medical Microbiology. – 2008. – Vol. 57. – P. 1007-1014.

14. Характеристика посмертных органов доноров в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и донорских стационарах ФМБА России (2008-2017 гг.) / В.Л. Виноградов [и др.] // Трансплантология. – 2018. – №3(10). – С. 185-196.

15. Современный взгляд на посмертное донорство органов. Опыт ФГБУ «ФНЦТИО имени академика В.И. Шумакова» / С.С. Мещерин [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – №7(1). – С. 25-33.

16. Применение трупных венозных аллографтов в резекционной хирургии печени и поджелудочной железы / А.Е. Щербя [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – №21(2). – С. 32-38.

17. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа / В.А. Маткевич [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2015. – № 4. – С. 16-21.

18. Готье, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – №21(3). – С. 7-32.

O.V. Petkevich, Z.A. Dundarov

**THE PHENOMENON OF INTESTINAL MICROBIOTA TRANSLOCATION  
OF DECEASED ORGAN DONORS (REVIEW OF LITERATURE)**

Due with the increase of the number of patients on the waiting list for organ transplantation, the reduction of the number of suitable donors, increasing the need to expand the criteria for collection organs from donors. Simplification of criterions allows increasing the number of transplants and reducing mortality in the waiting list, but receive a negative impact on the survival of patients and time of functional activity of transplants. The identification of donors with reported brain death has not been sufficiently studied and continues to be the subject of numerous studies. There is an increase in the age of an effective donor and an increase of donor's hospitalization in the intensive care unit. In this situation, the processes in the donor's gut are not sufficiently studied, especially in light of the increase of their time in intensive care units. With dysfunction of a transplant the additional efforts directed to prevention and fight against infectious complications are often necessary. It leads to growth of terms of hospitalization and serious rise in price of treatment in this category of patients. In this case, transfer of infections from the donor of organs to the recipient represents serious potential risk of receiving infectious complications and death, which needs to be compared with risk of death of the patient without transplantation. Nevertheless, the increasing gap between the number of donors and the number of the persons expecting organ transplantation forces to consider each potential donor, irrespective of the status of an infection as it is a compulsory measure for minimization of mortality in the waiting list. The last data on a translocation of intestinal microflora at the died organ donors are presented in this review of literature. Modern literary data the describing this phenomenon, and its influence on post-transplant complications at recipients of parenchymal organs are described and analyzed.

**Key words:** *deceased organ donor, translocation, intestinal microbiota, organ transplantation, post-transplant complications*

*Поступила 21.02.2019*

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСКОГЕННЫХ ПОЯСНИЧНЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

<sup>2</sup>ГУ «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Беларусь;

<sup>3</sup>ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь

В статье представлен обзор современных данных о патофизиологических механизмах, лежащих в основе возникновения поясничных дискогенных радикулопатий. Описаны изменения микроциркуляции, нарушения аксонального транспорта при компрессии спинномозгового корешка (СМК) грыжей межпозвонкового диска (МПД), отражена динамика возможной регрессии грыж МПД. Описаны патофизиологические механизмы компрессии СМК при ростокаудальном подвывихе, возможность мультифокальной компрессии СМК. Отражена роль пульпозного ядра как грыжевого материала в инициации воспалительного процесса, роль иммунных механизмов при дискогенных поясничных радикулопатиях. Отражена центральная роль цитокинов в развитии воспаления и болевого синдрома при дискогенных поясничных радикулопатиях. Показана важность изучения патофизиологических процессов с целью совершенствования методов диагностики и лечения дискогенных поясничных радикулопатий.

**Ключевые слова:** дискогенная поясничная радикулопатия, грыжа межпозвонкового диска, пульпозное ядро, цитокины, спинномозговой корешок

### Введение

В современной клинической медицине болевой синдром в спине и нижних конечностях, генез которого носит многофакторный характер, представляет собой актуальную проблему, и может быть проявлением как неврологической, так и различной соматической патологии [1]. Треть населения планеты (28,4%) в возрасте 18-70 лет испытывает периодическую боль в спине [2-4], 50-80 % – имели относительно длительный эпизод боли в спине хотя бы один раз в течение всей жизни [4].

В 5-7% случаев причиной боли в поясничном отделе позвоночника является вертеброгенная компрессия невралных структур, в частности СМК, с формированием радикулярного синдрома – поясничная радикулопатия, которая занимает ведущие позиции в структуре патологии периферической нервной системы, часто приводит к

ограничению трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [1, 2].

### Определение и симптоматология поясничной радикулопатии

Поясничная радикулопатия представляет собой патологическое состояние, затрагивающее один или несколько СМК соответствующей локализации, что часто обусловлено грыжей МПД.

Все разнообразие симптоматики поясничной радикулопатии можно разделить на две основные категории: болевой синдром и симптомы нервной дисфункции. Как правило, эти категории клинических проявлений сочетаются, но их относительный вклад в клиническую картину варьирует по-разному. Болевой синдром носит преимущественно невропатический характер и локализуется в области сенсорной иннервации корешка(ов) в нижней конечности. Симптомы нервной дисфункции делятся



на двигательные, сопровождающиеся мышечной слабостью и/или гипотрофией в области миотома корешка, и/или сенсорные нарушения [5-7].

### ***Патофизиологические механизмы формирования поясничной радикулопатии***

Патофизиологические механизмы формирования клинических проявлений поясничной радикулопатии включают в себя сочетание нескольких факторов возникновения патологических изменений нервных волокон: компрессионный, химический и воспалительный.

### ***Компрессия СМК, нарушение кровообращения и аксонального транспорта***

В XX веке компрессия СМК считалась единственной причиной всех симптомов при поясничной радикулопатии, но в конце 80-х – середине 90-х годов XX века с появлением новых экспериментальных моделей взгляды на патогенез развития поясничной радикулопатии изменились. Проведенные многочисленные исследования выявили наличие нарушений микроциркуляции в зоне СМК с уменьшением транспорта питательных веществ, нарушений аксонального транспорта, которые приводят к ишемии СМК, что является важным механизмом в развитии клиники радикулопатии.

При компрессии СМК прямые механические эффекты включают в себя блок проведения, прерывание аксонального транспорта, а также сосудистые осложнения, которые включают гипоксию и скопление метаболитических побочных продуктов в области нервных волокон, блокирующих распространение импульса. Нервное волокно физически деформируется в том случае, когда внешнее давление превышает внутреннее гидростатическое давление. Электрофизиологический блок проведения по нерву происходит при различной степени внешнего давления и зависит от диаметра нерва. Полный блок проведения при компрессии периферического нерва происходит при приложении давления 150 мм. рт. ст. [8], при этом блок проведения по СМК

уже наступает при приложении давления 30 мм. рт. ст.

Умеренная и тяжелая компрессия СМК может вызывать прямые патомеханические эффекты в нервных волокнах, такие как деформация перехватов Ранвье и инвагинация параноидальных миелиновых оболочек. Возникающая компрессия приводит к нарушению аксонального транспорта, необходимого для пополнения пула нейромедиаторов, дефицит которых вызывает затруднение распространения импульса по СМК [9]. Аноксия и гипоксия приводят к нарушению быстрого и медленного антеградного, а также ретроградного аксонального транспорта [10]. Нарушения аксонального транспорта приводят к компрессии, ишемии, иммунологическими воспалительным каскадам, аксональной дегенерации и регенерации нервных волокон. Помимо кровоснабжения, обычно из корешковых артерий, СМК значительную часть питательных веществ получают из спинномозговой жидкости, поступление которых также нарушается из-за изменений аксонального транспорта при компрессии корешка [11].

Выделяют основные факторы, способствующие повреждению СМК при его сдавлении: острая компрессия, устойчивая компрессия, отсутствие периневрия у корешка в субарахноидальном пространстве, перирадикулярный фиброз, приток воспалительных биохимических патогенных веществ, метаболические нарушения [5].

При компрессии СМК большую роль играет наличие кислорода. Исследования нерва показало, что нерв может функционировать при высоких внешних нагрузках если имеется высокая концентрация доступного кислорода. Даже при нормальном экстраневральном давлении, если уровень интраневрального кислорода уменьшается, нерв становится более восприимчивым к компрессионному воздействию, то есть даже при высокой мощности системного кровообращения фокальные нарушения кровоснабжения корешка при его компрессии приведут к его ишемии. Компрессия

и физическая деформация СМК вызывает интраневральное нарушение кровообращения, повышение проницаемости микроциркуляторного сосудистого русла, что приводит к формированию интраневрального отека. Эндоневральные сосуды СМК, в частности кровоснабжающие спинномозговые ганглии, более проницаемы для белков плазмы крови, чем интраневральные сосуды. Нервные волокна большого диаметра в СМК более восприимчивы к компрессии и деформации, чем волокна малого диаметра. Мягкое механическое воздействие на СМК может привести к выборочным сенсорным и моторным выпадениям, соответствующим волокнам большого диаметра [12].

В многочисленных исследованиях было показано, что компрессия оказывает негативное влияние на скорость проведения импульса по СМК, которое обусловлено нарушением кровообращения в корешках на микроциркуляторном уровне. В частности, А. Sato et al. в своем исследовании показали, что среднее давление, необходимое для полной остановки капиллярного кровотока в СМК конского хвоста свиньи, составляет около 40 мм. рт. ст., но даже при более низких значениях давления (5-10 мм. рт. ст.) отмечаются изменения интраневральной микроциркуляции. При этом отмечено, что в начале формирования патологического процесса нарушается интраневральный венозный кровоток. Внутривенное давление приводит к ретроградному застою внутри интраневральных капиллярных слоев, что способствует эксудации и экстравазкулярному интраневральному отеку [13]. Эта гипотеза была подтверждена в другой модели хронической компрессии корешков конского хвоста на собаках, где было обнаружено, что кровоток в нервной ткани уменьшается через одну неделю после применения начального давления всего на уровне 10 мм. рт. ст. [14]. В другом исследовании было обнаружено, что острая компрессия с силой 100 мм. рт. ст. предварительно компремированных СМК в течение одной недели вызвала

меньшее снижение скорости нервной проводимости, что свидетельствует об адаптации хронически компремированных СМК с формированием устойчивости к дополнительной острой компрессии [15].

Имеется ряд публикаций, в которых указано, что быстрое сдавление СМК влияет на степень выраженности неврологического дефицита и характеристики восстановления. Было установлено, что при аналогичных уровнях давления более быстрая компрессия СМК от 0,05 до 0,1 секунд вызывает более выраженные патологические изменения, чем более медленная компрессия в течение 20 секунд [16]. При этом быстрое начало и продолжительная компрессия СМК приводят к выраженному интраневральному отеку, сосудистым нарушениям, нарушениям нервной проводимости и снижению способности к восстановлению.

Таким образом, выявленные особенности указывают на то, что патофизиологические и клинические проявления могут значительно отличаться при остро возникшей компрессии СМК (грыже МПД, травме позвоночника) и хронической компрессии (дегенеративных заболеваний позвоночника, медленно растущих опухолях) [16-18].

Компрессия СМК может носить хронический характер и сопровождаться симптомами выпадения в соответствии с уровнем поражения. Наиболее частыми причинами компрессии сосудисто-нервного пучка в межпозвонковом отверстии (МПО) являются: костно-связочный гипертрофический стеноз, трансфораминальная фрагментация связки, комбинированный стеноз с вовлечением диска, фасетки, связки, динамический стеноз, дегенеративные заболевания МПД, рострокаудальный подвывих, расширение вен, интрафораминальный и интраневральный фиброз, переразгибание позвоночных сегментов, мягкотканная масса в области межпозвонкового отверстия, утолщенный интрафораминально СМК, протрузия МПД. При хронической компрессии СМК изменяется интраневральный кровоток, повышается интраневральная проницаемость для

макромолекул, нарушается аксональный транспорт, что приводит к развитию интраневрального отека, инвазии фибробластов с формированием интраневрального и периневрального фиброза, нарушением доставки питательных веществ [5, 18, 19].

### ***Рострокаудальный подвывих (РКП)***

Дегенеративные изменения в фиброзно-хрящевой матрице МПД приводят к концентрическим и радиальным разрывам фиброзного кольца, а также к снижению гидратации диска. Снижение объема МПД, уменьшение его вертикальной высоты приводит к сужению МПО и увеличению нагрузки на фасеточные суставы. Снижение высоты МПД, приводящее к сближению соседних позвонков, представляет собой одну из наиболее распространенных структурных аномалий позвоночника, называемой рострокаудальным подвывихом (РКП). Стойкая потеря высоты МПД при РКП запускает дегенеративный цикл, приводящий к фасеточной артропатии, гипертрофии связок, спондилезу и последующему сложному приобретенному центральному и/или латеральному стенозу, которые обуславливают риск повреждения СМК [5]. РКП чаще всего встречается на уровнях L4-L5 и L5-S1. Снижение высоты в сочетании с дегенеративными изменениями МПД приводит к ослаблению связочного аппарата, что вызывает коробление (гипертрофию) желтой связки в МПО. Кроме того, уменьшение размеров МПО приводит к сосудистым нарушениям и может быть одной из причин компрессии СМК.

### ***Двойное сдавление спинномозгового корешка***

Термин «двойное сдавление» относится к компрессионному повреждению одного СМК в двух разных местах. Многоочаговая компрессия увеличивает риск аксонопатии СМК в связи с нарушением аксонального транспорта, синтеза и переноса нейрональных белков. При компрессии СМК в нескольких местах возникает их фиксация (ограничение физиологиче-

ской подвижности), что увеличивает риск их повреждения при травматизации. Наиболее часто двойная компрессия происходит, когда нисходящий поясничный СМК компремируется проксимальнее в позвоночном канале грыжей МПД в сочетании с компрессией его в зоне МПО из-за субартикулярного стеноза. В практике встречаются случаи, когда СМК компремируется в зоне МПО из-за субартикулярного стеноза, в сочетании с его компрессией экстрафораминальной латеральной грыжей МПД или остеофитом. Другим примером двойной компрессии можно рассматривать возникновение в нижнепоясничном отделе позвоночника компрессии одного и того же нисходящего СМК на двух уровнях одной грыжей МПД. Риск двойной компрессии поясничных СМК особенно увеличивается при умеренном или тяжелом стенозе позвоночного канала [5, 20].

### ***Компрессия и болевой синдром***

В литературе встречаются различные данные, касающиеся возникновения болевого синдрома при компрессии СМК. В 50-60 годах XX века было выдвинуто предположение о том, что компрессия нерва приводит к нарушению его функции и только в единичных случаях сопровождается развитием болевого синдрома [21]. Эти данные согласуются с результатами исследования М. Kawakami et al. (2000), которые обнаружили, что перевязка СМК у крысы сама по себе не вызывает изменений в поведении, характерных для болевого синдрома, в отличие от перевязки СМК той же локализации с использованием лигатуры, которая вызывает химическое раздражение [22]. В литературе описаны случаи патологии МПД с компрессией СМК без развития болевого синдрома – так называемой бессимптомной компрессии [23]. Имеются данные, согласно которым пациенты с клиникой дискогенной радикулопатии могли испытывать заметное уменьшение интенсивности болевого синдрома без какого-либо изменения исходной патологии в МПД и СМК, тогда как удаление грыжи

МПД или других причин компрессии СМК не всегда облегчало боль [24]. В исследовании S.D. Kuslich et al. была описана реакция пациентов на раздражения здоровых СМК и корешков в непосредственной близости или контакте с грыжей МПД во время оперативного вмешательства на позвоночнике под местной анестезией. При этом компрессия здоровых СМК вызывала преимущественно онемение и/или слабость в конечности без болевого синдрома, тогда как компрессия СМК, контактирующих с грыжей МПД, обычно вызывала радикулярную боль [25].

Таким образом, компрессия как патологический процесс не является основной причиной болевого синдрома, но способствует его возникновению в присутствии одного или нескольких химических факторов, действующих на сенсбилизацию СМК вследствие нервной дисфункции, обусловленной снижением кровотока, относительной ишемией и недостатком питательных веществ в нервной ткани.

#### ***Воспаление: роль ткани пульпозного ядра в его инициации***

Из-за близости ткани МПД к СМК при дискогенной радикулопатии, вероятнее всего, источником такого химического фактора является сама ткань грыжи диска. Еще в 1951 г. O. Lindahl, B. Rexed обнаружили гистологические признаки воспаления в задних СМК, исследованных во время ламинэктомии. В результате были сделаны выводы о том, что источником боли при дискогенных радикулопатиях является воспаление, а не компрессия СМК [26].

В поддержку выдвинутой теории также свидетельствует исследование, при котором введение аутоклет пульпозного ядра в эпидуральное пространство у собак спровоцировало интенсивную воспалительную реакцию с участием твердой мозговой оболочки и СМК с развитием через две недели признаков эпидурального фиброза [27].

В 90-х годах XX века было обнаружено, что аутологичное пульпозное ядро,

помещенное эпидурально на поясничном уровне в области конского хвоста у свиней, снижает скорость нервной проводимости, а также вызывает структурные изменения аксонов, которые сохранялись на протяжении семидневного периода исследования. Предполагаемое отсутствие корреляции между наблюдаемыми структурными и функциональными изменениями было подтверждено в другом исследовании, где замораживание пульпозного ядра перед применением, а также введение метилпреднизолона снижало степень выраженности функциональных изменений, вызванных тканью пульпозного ядра, при аналогичных структурных изменениях [28].

Было обнаружено, что сочетание механической деформации и воздействия ткани пульпозного ядра на СМК способствовало возникновению боли, в то время как изолированная, только механическая деформация корешка, болевого синдрома не вызывала [29]. В исследовании модели радикулопатии у крыс было показано, что изолированного воздействия ткани пульпозного ядра на спинномозговые ганглии было достаточно, чтобы вызвать усиление аллодинии и аномалии походки [30]. Обнаружено, что применение пульпозного ядра вызывало повышенную возбудимость и механическую гиперчувствительность спинномозговых ганглиев и увеличивало ноцицептивную передачу в задний рог спинного мозга, что свидетельствовало о гипералгезии [31, 32].

Другие исследования показали, что ткань пульпозного ядра, воздействуя на спинномозговую ганглию, вызывает изменения в экспрессии различных ионных каналов в ганглии, таких как чувствительный к ацидозу ионный канал и другие потенциал-зависимые натриевые каналы, которые способствуют повышению возбудимости, что приводит к сенсбилизации СМК [33, 34].

Фосфолипаза А2 (ФЛА2) является важным ферментом воспалительного процесса, который провоцирует интенсивную воспалительную реакцию. В исследованиях были обнаружены высокие уровни ФЛА2 в

грыжевом ядерном материале у пациентов с корешковой болью. При этом во время оперативных вмешательств более высокая активность ФЛА2 была выявлена при наличии секвестрированных грыж, чем при диффузных протрузиях МПД с наличием выраженной корреляции между уровнями ФЛА2 в МПД и сыворотке крови [35, 36, 37].

Наиболее вероятным механизмом, ответственным за связь между ФЛА2 и радикулопатией, является прямое ее ферментативное воздействие на фосфолипиды нервных компонентов, влияние на микроциркуляцию и химическую сенсibilизацию ноцирецепторов в фиброзном кольце МПД или окружающих тканях вторичными воспалительными побочными продуктами. Это обусловлено тем, что ФЛА2, воздействуя на клеточную мембрану, способствует высвобождению арахидоновой кислоты, которая является предшественником медиаторов воспаления – лейкотриена В<sub>4</sub>, тромбоксана В<sub>2</sub>, повышенные уровни которых были обнаружены в МПД поясничного отдела позвоночника после дискэктомии [38].

### **Цитокины и воспаление**

Важную роль в генезе воспалительного ответа при дискогенных поясничных радикулопатиях играют цитокины. У пациентов с корешковым болевым синдромом после дискэктомии анализ гомогенатов МПД выявил повышенные уровни таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) – ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, 6, 8, 17 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [39, 40].

Цитокины, особенно ФНО- $\alpha$ , индуцируют синтез оксида азота (NO), который является мощным медиатором воспаления. Повышенная активность NO-синтазы была обнаружена в СМК крыс, на которые воздействовали аутокани пульпозного ядра, тогда как аминоксидин, ингибирующий синтез NO, уменьшал отек и неблагоприятное воздействие на нервную проводимость в СМК после контакта с пульпозным ядром [41]. Было обнаружено, что ткань пульпозного ядра, воздействуя на спинномозговую ганглию, повышает концентра-

ции ИЛ-6 и гамма-интерферона (ИНФ- $\gamma$ ), а воздействие рекомбинантного ИЛ-6 на спинномозговую ганглию индуцирует продукцию ФНО и вызывает апоптоз клеток ганглии.

ФНО- $\alpha$ , синтезированный в виде трансмембранного белка, является цитокином, наиболее сильно связанным с воспалительными свойствами пульпозного ядра. Было показано, что патологическое воздействие пульпозного ядра на нервную проводимость полностью блокируется доксициклином (соединение, которое ингибирует эффекты ФНО- $\alpha$ ); а этанерцепт и инфликсимаб, являющиеся селективными ингибиторами ФНО- $\alpha$ , снижают его влияние на скорость нервной проводимости, образование внутрикапиллярных тромбов и формирование интраневрального отека [42]. Было обнаружено, что инфузии моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  ингибируют повышенную активность, наблюдаемую в нейронах задних рогов спинного мозга при контакте ткани пульпозного ядра с корешком и приводят у пациентов с ишиасом, индуцированным грыжей МПД, к значительному снижению интенсивности болевого синдрома через 1 час, 2 недели и 3 месяца. Таким образом, была установлена значимая роль ФНО- $\alpha$  в патофизиологических процессах, которые приводят к нервной дисфункции и болевому синдрому при приближении грыжевой ткани пульпозного ядра МПД к поясничным СМК.

ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  продуцируются клетками МПД, а также клетками иммунной системы (макрофаги, моноциты, В-лимфоциты, НК-клетки) и имеют ряд общих функций, которые включают хемотаксис (хемотаксис) нейтрофилов, индукцию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, стимуляцию фагоцитоза и продукцию простагландина Е<sub>2</sub> макрофагами [18]. При этом некоторые авторы утверждают, что ИЛ-1 играет более важное значение в патогенезе радикулопатии, чем ФНО- $\alpha$ , и может служить лучшей мишенью для терапевтического воздействия. Другие исследователи показывают значимость ФНО- $\alpha$  в отношении

формирования дегенерации МПД, грыжи МПД и дискогенной боли, поскольку отмечают увеличение экспрессии ФНО- $\alpha$  в ткани грыжи пульпозного ядра и положительные корреляции между уровнями ФНО- $\alpha$  и интенсивностью болевого синдрома.

Воспалительные цитокины помимо того, что вызывают структурные изменения в МПД, стимулируют клетки МПД к выработке хемотаксических факторов, которые способствуют рекрутированию макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток. В экспериментальных исследованиях было установлено, что при культивировании клеток МПД совместно с макрофагами наблюдается повышенная экспрессия ИЛ-8, мощного хемотаксического фактора, наряду с ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и простагландина Е-2. При этом одновременная нейтрализация ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  значительно улучшает симптомы механической гипералгезии, как в модели с аутотрансплантацией ткани диска, так и у модели с перевязкой спинального нерва. Полученные результаты указывают на центральную роль воспалительных цитокинов и хемотаксических факторов в рекрутировании иммунных клеток в МПД и ассоциированных тканей. Было показано, что ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  влияют на старение клеток МПД, аутофагию и экспрессию генов, связанных с пролиферацией и обновлением. Таким образом, проведенные исследования позволили утверждать, что воспалительная среда может влиять на обновление и дифференцировку клеток МПД, а также на процессы, связанные с восстановлением тканей и гомеостаза [43].

ИЛ-6, помимо катаболического воздействия на клетки пульпозного ядра, индуцирует экспрессию ФНО- $\alpha$ , а также апоптоз нейронов в спинномозговом ганглии, что способствует аллодинии и гипералгезии. Сходная роль как для ИЛ-6, так и для ФНО- $\alpha$  была отмечена в генерации невропатической боли после пересечения переднего корешка L5. Полученные результаты позволили рассматривать ИЛ-6 как мишень при разработке новых методов лечения радикулопатий.

Установлено, что ИЛ-17, действующий синергически с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1, является значимым патогенетическим фактором, связанный с дегенерацией диска. С.Ф. Kim, G. Moalem-Taylor в исследованиях показали, что ИЛ-17 играет важную роль в рекрутировании Т-клеток и макрофагов глияльной и астроцитарной активации во время повреждения седалищного нерва, что способствует возникновению невропатической боли. В клетках МПД ИЛ-17 и ИФН- $\gamma$  вызывают синергетическое увеличение высвобождения медиаторов воспаления [44]. М. Shamji et al. (2009) обнаружили повышение уровней ИЛ-12, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-17 в дегенерированных МПД и в большей степени в грыжах МПД, а также значительное повышение уровня ИФН- $\gamma$  у пациентов, испытывающих боль в поясничной области. Обнаружение цитокинов в патологических МПД указывало на проникновение иммуноцитов в ткань диска. При этом локальные воспалительные изменения в МПД вследствие отражались на системном уровне. Так установлено, что у пациентов с грыжами поясничных МПД в периферическом кровообращении отмечается значительное увеличение количества лимфоцитов CD4+, CD8+, CD3+ и CD4+/CD8+, уровни которых положительно коррелируют со степенью болевого синдрома по выраженности симптома Ласега [30].

#### ***Иммунологические аспекты дискогенной поясничной радикулопатии***

С тех пор, как начали выяснять роль воспаления в патофизиологии дискогенной поясничной радикулопатии, была предположена возможность аутоиммунной реакции против компонентов пульпозного ядра, что подтверждается тем, что в норме МПД не васкуляризирован и, следовательно, пульпозное ядро не подвергается воздействию иммунной системы.

При возникновении грыжи МПД ее ткань в позвоночном канале подвергается воздействию васкуляризированных структур, которые позволяют иммунной системе достигать пульпозного ядра, которое со-

держит антигенные компоненты, запускающие аутоиммунный ответ. В 80-х годах XX века учеными были идентифицированы иммуноглобулины в пульпозном ядре собак. Позднее было обнаружено присутствие аутоантител против белков внеклеточного матрикса в дегенеративных МПД, а также в грыжах пульпозного ядра, преимущественно в перичеллюлярной капсуле, в хирургических образцах пациентов, перенесших дискэктомию [45]. Приведенные данные объяснялись экспериментальными результатами, которые свидетельствовали об активации Т-, В-лимфоцитов, вызванной развитием аутоиммунного ответа в пульпозном ядре. Вместе с тем существуют некоторые ограничения в данной гипотезе аутоиммунитета, поскольку при первом воздействии нового антигена иммунологическому ответу требуется некоторое время для развития. Поэтому маловероятно, что ранние, индуцированные тканью пульпозного ядра, патофизиологические эффекты на СМК, наблюдаемые в экспериментальных исследованиях, вызваны иммунологическим ответом. Таким образом, следует, что иммунологический ответ более актуален при хроническом течении заболевания.

#### **Динамика течения грыж МПД**

Y. Kokubo et al. при гистологическом и иммуногистохимическом анализе резецированных грыж МПД шейного отдела позвоночника обнаружили, что большая часть грыж состоит не только из материала МПД, но и окружающей его грануляционной ткани с присутствием макрофагов [46]. Выявленные изменения были характерны не только для протрузий, но и для экструзий и секвестрированных грыж МПД, поскольку подобные изменения были получены при анализе резецированных грыж МПД на поясничном уровне [10].

В проспективном 14-месячном исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии была изучена динамика размеров грыж МПД на поясничном уровне у пациентов с дискогенными радикулопатиями, сопровождавшихся корешковой бо-

лью. Исследования показали в 75% случаев частичную спонтанную регрессию при протрузиях МПД на широком основании, экструзиях и секвестрах МПД. В меньшей степени спонтанная регрессия была характерна при фокальных (35%) и диффузных протрузиях (3%) [47]. Полученные результаты позволили сделать выводы о том, что существует корреляция между спонтанной регрессией и воспалением, которое вызывает отек, а образование грануляционной ткани в грыже и наблюдаемая резорбция являются результатом уменьшения этой воспалительной реакции.

#### **Заключение**

Таким образом, в основе патофизиологии дискогенной поясничной радикулопатии лежат два основных механизма, определяющих появление клинической симптоматики – компрессия и воспаление спинномозгового корешка. В связи с нарушением кровообращения, аксонального транспорта компрессия спинномозгового корешка вызывает симптомы нервной дисфункции. Воспаление повышает чувствительность спинномозгового корешка и вероятность возникновения боли, где центральную роль относят к действию цитокинов. При этом аутоиммунные воспалительные процессы в большей степени определяют хроническое течение заболевания, патогенез структурной дегенерации тканей диска, воспаление и боль. Понимание механизмов патогенеза и патофизиологии возникновения дискогенной поясничной радикулопатии поможет в выявлении новых мишеней для лечения дискогенных радикулопатий. При этом грыжи межпозвоночных дисков являются динамичными структурами с довольно частой самопроизвольной регрессией, что также важно учитывать в диагностике и лечении поясничных дискогенных радикулопатий.

#### **Библиографический список**

1. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain / J. Nijs, [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2017. – Vol.35 (5). – P. 108-115.

2. Rubin, D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain / D.I. Rubin // *Neurol. Clin.* – 2007. – Vol. 25, №3. – P. 53-71.
3. A systematic review of the global prevalence of low back pain / D. Hoy, [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol.64 (6). – P. 2028-2037.
4. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models / S. Ohtori, [et al.] // *Spine J.* – 2015. – Vol. 15 (6). – P. 1347-1355.
5. Myelopathy, radiculopathy, and peripheral entrapment syndromes / H. David [et al.] // USA CRC Press. – 2002. – P. 23-35.
6. Дривотинов, Б.В. Неврологические нарушения при поясничном остеохондрозе / Б.В. Дривотинов. – Минск, 1979.
7. Антонов, И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его невропатологические проявления. Состояние проблемы и перспективы изучения / И.П. Антонов // *Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова.* – 1986. – №1. – С. 481-487.
8. Sharpless, S. Susceptibility of spinal roots to compression block: the research status of spinal manipulative therapy / S. Sharpless // *NINDC Mongr.* – 1975. – Vol. 15. – P. 155-161.
9. Dahlin, L. Effects of graded experimental compression on slow and fast axonal transport in rabbit vagus nerve / L. Dahlin, W.G. McLean // *J. Neurol. Sci.* – 1986. – Vol. 72. – P. 19-30.
10. Changes in fast axonal transport during experimental nerve compression at low pressures / L. Dahlin [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1984. – Vol. 84. – P. 29-36.
11. Rydevik, B. Diffusion from the cerebrospinal fluid as a nutritional pathway for spinal nerve roots / B. Rydevik // *Acta Physiol. Scand.* – 1990. – Vol. 138 (2). – P. 247-248.
12. Effects of nerve compression or ischemia on conduction properties of myelinated and non-myelinated nerve fibers: an experimental study in rabbit common peroneal nerve / L. Dahlin [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* – 1989. – Vol. 136. – P. 97-105.
13. A model for acute, chronic, and delayed graded compression of the dog caudaequina. Neurophysiological and histological changes induced by acute, graded compression. / A. Sato [et al.] // *Spine.* – 1995. – Vol. 20 [22]. – P. 2386-2391.
14. Blood flow measurement in experimental chronic caudaequina compression in dogs: changes in blood flow at various conditions / K. Otani [et al.] // *J. Spinal. Disord.* – 2001. – Vol. 14 (4). – P. 343-346.
15. Increased resistance to acute compression injury in chronically compressed spinal nerve roots. An experimental study / S. Kikuchi [et al.] // *Spine.* – 1996. – Vol. 21 (22). – P. 2544-2550.
16. Olmarker, K. Importance of compression onset rate for the degree of impairment of impulse propagation in experimental compression injury of the porcine caudaequina / K. Olmarker, S. Holm, B. Rydevik // *Spine.* – 1990. – Vol. 15. – P. 416-419.
17. Spinal nerve root compression / S. Garfin [et al.] // *Spine.* – 1995. – Vol. 20. – P.1810-1820.
18. Ito, K. Mechanisms of intervertebral disk degeneration: injury and pain: a review / K. Ito, L. Creemers // *Global Spine J.* – 2013. – Vol. 3. – P. 145-151.
19. Vekaria, R. Intra-articular facet joint injections for low back pain: a systematic review / R. Vekaria // *Eur. Spine J.* – 2016. – Vol. 25 (4). – P. 1266-1281.
20. Olmarker, K. Single- versus double-level nerve root compression. An experimental study on the porcine caudaequina with analyses of nerve impulse conduction properties / K. Olmarker, B. Rydevik // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1992. – Vol. 279. – P. 35-39.
21. Kelly, M. Pain due to pressure on nerves. Spinal tumours and the intervertebral disc / M. Kelly // *Neurology.* – 1956. – № 6. – P. 32-36.
22. Kawakami, M. Mechanical compression of the lumbar nerve root alters pain-related behaviors induced by the nucleus pulposus in the rat / M. Kawakami [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2000. – Vol. 18 (2). – P. 257-264.
23. Boos, N. Natural history of individuals with asymptomatic disc abnormalities in magnetic resonance imaging / N. Boos [et al.] // *Spine.* – 2000. – Vol. 25. – P. 1484-1492.



24. Дривотинов, Б.В. Патогенез рецидивов корешкового болевого синдрома после хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков / Б.В. Дривотинов // Периферическая нервная система. – Мн.: Наука и техника – 1981. – Вып. 4. – С. 129-134.
25. Kuslich, S.D. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia / S.D. Kuslich, C.L. Ulstrom, C.J. Michael // Orthop. Clin. North. Am. – 1991. – Vol. 22 (2). – P. 181-187.
26. Lindahl, O. Histological changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica / O. Lindahl, B. Rexed // Acta Orthop. Scand. – 1951. – Vol. 20. – P. 215-225.
27. Olmarker K Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine caudaequina nerve roots / K. Olmarker, B. Rydevik, C. Nordborg // Spine. – 1993. – Vol. 18 (11). – P. 1425-1432.
28. Olmarker, K. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function / K. Olmarker [et al.] // Spine. – 1997. – Vol. 22 (5). – P. 471-475.
29. Omarker, K. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion / K. Omarker, R.R. Myers // Pain. – 1998. – Vol. 78 (2). – P. 99-105.
30. Gait abnormalities and inflammatory cytokines in an autologous nucleus pulposus model of radiculopathy / M.F. Shamji [et al.] // Spine. – 2009. – Vol. 34 (7). – P. 648-654.
31. Effect of nucleus pulposus on the neural activity of dorsal root ganglion / T. Takebayashi [et al.] // Spine. – 2001. – Vol. 26 (8). – P. 940-945.
32. Epidural application of nucleus pulposus enhances nociresponses of rat dorsal horn neurons / H. Anzai [et al.] // Spine. – 2002. – Vol. 27 (3). – P. 50-55.
33. Ohtori, S. Up-regulation of acid-sensing ion channel 3 in dorsal root ganglion neurons following application of nucleus pulposus on nerve root in rats / S. Ohtori // Spine. – 2006. – Vol. 31 (18). – P. 2048-2052.
34. Hyperexcitability and sensitization of sodium channels of dorsal root ganglion neurons in a rat model of lumbar disc herniation / J. Yan [et al.] // Eur. Spine J. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 177-185.
35. Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular and functional changes: an experimental study / S. Kayama [et al.] // Spine. – 1996. – Vol. 21. – P. 2539-2543.
36. Franson, R.C. Human disc phospholipase A2 is inflammatory / R.C. Franson, J.S. Saal, J.A. Saal // Spine. – 1992. – Vol. 17. – P. 5129-5132.
37. Piperno, M. Phospholipase A2 activity in herniated lumbar discs / M. Piperno // Spine. – 1997. – Vol. 22. – P. 2061-2065.
38. Nygaard, O.P. The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation / O.P. Nygaard, S.I. Mellgren, B. Osterud // Spine. – 1997. – Vol. 22. – P. 2484-2488.
39. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine / H. Takahashi [et al.] // Spine. – 1996. – Vol. 21. – P. 218-224.
40. Burke, J.G. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of pro-inflammatory mediators / J.G. Burke // J. Bone Joint Surg. Br. – 2002. – Vol. 84-B. – P. 196-201.
41. Nitric oxide as a mediator of nucleus pulposus-induced effects on spinal nerve roots / H. Brisby [et al.] // J. Orthop Res. – 2000. – Vol. 18. – P. 815-820.
42. Olmarker, K. Selective inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural oedema, and reduction of nerve conduction velocity / K. Olmarker, B. Rydevik // Spine. – 2001. – Vol. 26. – P. 863-869.
43. Hypoxia activates the notch signaling pathway in cells of the intervertebral disc: implications in degenerative disc disease / A. Hi-yama [et al.] // Arthritis Rheum. – 2011. – Vol. 63. – P. 1355-1364.
44. Kim, C.F. Interleukin-17 contributes to neuroinflammation and neuropathic pain following peripheral nerve injury in mice / C.F. Kim, G. Moalem-Taylor // J Pain. – 2011. – Vol. 12. – P. 370-383.

45. Presence and distribution of antigen-antibody complexes in the herniated nucleus pulposus / K. Satoh [et al.] // Spine. – 1999. – Vol. 24. – P. 1980-1984.

46. Herniated and spondylotic intervertebral discs of the human cervical spine: histological and immunohistological findings in 500 en bloc surgical samples. Labo-

ratory investigation / Y. Kokubo [et al.] // J. Neurosurg Spine. – 2008. – Vol. 9. – P. 285-295.

47. Natural course of disc morphology in patients with sciatica: an MRI study using a standardized qualitative classification system / T.S. Jensen [et al.] // Spine. – 2006. – Vol. 31. – P. 1605-1612.

**S.A. Tsukanova, A.V. Zharikova, A.N. Tsukanov, O.V. Kobylko, V.I. Hodulev**

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF LUMBAR  
DISC RADICULOPATHIES [LITERATURE REVIEW]**

The article provides an overview of current data on the pathophysiological mechanisms underlying the occurrence of lumbar disc radiculopathies. Microcirculation changes, axonal transport disorders at compression of the spinal root by a hernia of the intervertebral disc are described, the dynamics of a possible regression of intervertebral disc hernias is reflected. We have described the pathophysiological mechanisms of compression of the spinal root at rostro-caudal subluxation and the possibility of multifocal compression of the spinal root. We have reflected the role of the nucleus pulposus as a hernial material in the initiation of the inflammatory process, the role of immune mechanisms in lumbar disc radiculopathies. The crucial role of cytokines in the development of inflammation and pain syndrome in lumbar disc radiculopathies has been observed. The importance of studying pathophysiological processes in order to improve the methods of diagnosis and treatment of lumbar disc radiculopathies has been shown.

**Key words:** *lumbar disc radiculopathy, herniation of the intervertebral disc, nucleus pulposus, cytokines, spinal root*

*Поступила 09.12.2019*

УДК 614.876+616-006+613.6.02

**И.В. Веялкин, Ю.В. Чайкова,  
С.Н. Никонович, Е.А. Дрозд,  
О.Ф. Сороко, О.Н. Захарова,  
С.В. Панкова, О.П. Овчинникова,  
И.П. Боровская**

## **ОЦЕНКА РИСКОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ПОЛЕССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО РАДИАЦИОННО- ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАПОВЕДНИКА**

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

Степень и характер постоянного влияния радиационного фактора на организм во многом до сих пор остается невыясненным, что является одним из главных препятствий в оптимизации мероприятий по медицинскому наблюдению персонала, занятого на территориях с высокой плотностью загрязнения. В связи с этим был проведен анализ показателей заболеваемости персонала Полесского государственного радиационно-экологического заповедника. Был установлен статистически значимо высокий риск развития неонкологической патологии щитовидной железы, ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней, болезней мочеполовой системы, гастрита и дуоденита. Статистически значимо высокий риск был отмечен для рака желудка, прямой кишки, тонкого кишечника и почечной лоханки. В результате проведенного исследования были разработаны методические рекомендации по раннему выявлению заболеваний и снижения доз облучения персонала Полесского государственного радиационно-экологического заповедника.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, неонкологическая патология, показатели заболеваемости, персонал

### **Введение**

В 1988 году на загрязнённой территории Брагинского, Хойникского и Наровлянского районов, включающих в себя, в том числе, Белорусский сектор 30-километровой зоны Чернобыльской АЭС, был организован Полесский государственный радиационно-экологический заповедник (ПГРЭЗ). Персонал ПГРЭЗ решает важные задачи, направленные на осуществление мероприятий по предотвращению переноса радионуклидов на прилегающие территории; контроль за изменением радиационной обстановки; радиационно-экологический мониторинг почвы, воздуха, воды, флоры и фауны; проведение радиобиологических исследований и опытно-экспериментальных работ с целью разработки технологий реабилитации загрязнённых радионуклидами земель, оценки влияния радиоактивного загряз-

нения на животный и растительный мир и др. Вместе с тем, в силу профессиональных особенностей сотрудники ПГРЭЗ подвергаются избыточным по сравнению с населением лучевым нагрузкам.

Несмотря на имеющееся на сегодняшний день значительное количество исследований о воздействии факторов Чернобыльской аварии на здоровье пострадавшего населения (ликвидаторы, эвакуированное население), исследования показателей заболеваемости лиц, работающих на территориях с высоким уровнем радиоактивного загрязнения, в настоящее время практически отсутствуют. Степень и характер влияния радиационного фактора на организм населения данной категории во многом остается невыясненным, что является одним из главных препятствий в оптимизации мероприятий по медицинскому наблюдению и обслуживанию персонала ПГРЭЗ.

Следует отметить, что последние научные исследования состояния здоровья персонала, работающего на территории отчуждения относятся к периоду 2000-2003 гг., когда было проведено комплексное медицинское обследование работников ПГРЭЗ [1]. Была изучена заболеваемость болезнями системы кровообращения, органов дыхания и пищеварения. В результате исследования показано, что показатели заболеваемости болезнями системы кровообращения у работников ПГРЭЗ превышали среднереспубликанские показатели, однако были несколько ниже, чем у жителей Брагинского и Хойникского районов Гомельской области. Основными нозологическими формами болезней органов дыхания у работников ПГРЭЗ являлись хронический бронхит и хронический фарингит. Значимой зависимости заболеваемости болезнями системы кровообращения и органов дыхания от радиационного фактора установлено не было. Однако в группе пациентов, имеющих относительно высокие дозы внутреннего облучения, преобладали функциональные заболевания (нейроциркуляторная дистония и др.), в то же время у работников сферы обслуживания заповедника (не занятых в работах в зоне отчуждения) с минимальными дозами внутреннего облучения преобладали ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Следует так же отметить, что индивидуальные дозы внутреннего облучения у работников ПГРЭЗ не превышали установленного предела дозы для населения, хотя и были несколько выше в сравнении с лицами, проживающими в Хойникском, Брагинском и Наровлянском районах. Онкологическая заболеваемость у работников ПГРЭЗ не изучалась.

**Цель работы** – изучить заболеваемость персонала ПГРЭЗ, выполняющего работы на территориях с высокой плотностью загрязнения.

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

Исходным материалом для данного исследования послужили данные Государ-

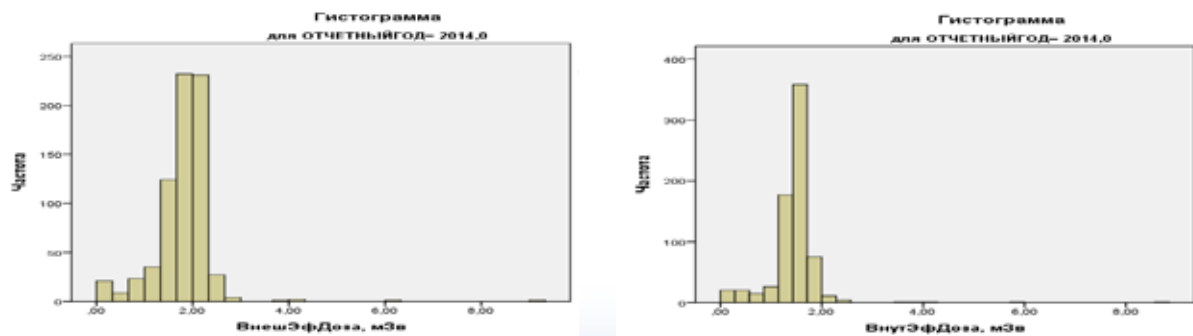
ственного регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, проживающих в Гомельской области (ГР), за период с 2000 по 2018 гг., Государственного дозиметрического регистра (9700 записей внешнего и внутреннего облучения персонала ПГРЭЗ за период 2001-2018 годы) и Белорусского республиканского канцер-регистра. Также в работе были использованы формы государственной статистической отчетности «1 – Заболеваемость» населения Гомельской области за период с 2010 по 2016 гг. Дополнительно были изучены данные, собранные в результате обследования и анкетирования сотрудников ПГРЭЗ.

Для оценки риска онкологических и неонкологических заболеваний у сотрудников ПГРЭЗ использовался метод непрямой стандартизации. Были рассчитаны стандартизованные соотношения заболеваемости (SIR) [2]. В качестве референтных значений использованы повозрастные интенсивные показатели заболеваемости населения Гомельской области, рассчитанные по стандартной методике, отдельно для городского и сельского населения, мужчин и женщин.

#### **Результаты исследования**

В ходе исследования проанализирована дозиметрическая информация 1513 сотрудников ПГРЭЗ. Средняя доза внешнего облучения персонала заповедника составляет 1,42 мЗв/год, внутреннего – 0,17 мЗв/год. Следует отметить, что дозы внешнего и внутреннего облучения значительно варьируют в зависимости от профессиональной деятельности. Так же были рассчитаны суммарные поглощенные дозы за весь период работы. На основе полученных данных было построено распределение доз за период с 2000 по 2018 годы (рисунок).

В базу данных включена информация о 1588 сотрудниках, когда-либо работавших в Полесском государственном радиационно-экологическом заповеднике. Проведена линковка с базой ГР: было слинковано



**Рисунок –** Распределение внутренних и внешних эффективных доз работников ПГРЭЗ

1233 человека. Для этих лиц получена информация о результатах диспансерных осмотров, включающая данные о диагнозах, жизненном статусе и группе первичного учета (ГПУ), что позволило сформировать электронную базу данных для проведения дальнейших исследований. Из лиц, включенных в исследование, 650 человек принадлежали к ГПУ 5 и 583 человек к ГПУ 1-4. Из базы данных ГР получено 20146 записей о диагнозах первично выявленных заболеваний и жизненном статусе (96 человек имеют статус «Умер»). При линковке с Белорусским республиканским канцер-регистром было выявлено 79 человек и 88 записей об установленных диагнозах. Статус «Умер от основного заболевания» имели 34 человека и «Умер от других заболеваний» – 3.

Было проведено анкетирование 751 сотрудника, работавшего в ПГРЭЗ в период проведения исследования. Среди проанкетированных сотрудников большинство составили мужчины 638 человек (85%). На момент исследования 22,4% сотрудника ПГРЭЗ находились в возрастной группе 45-49 лет. Это самая многочисленная возрастная группа как среди мужчин, так и среди женщин сотрудников ПГРЭЗ. Возрастное распределение по полу и возрасту сотрудников ПГРЭЗ представлено в таблице 1.

Среди проанкетированных сотрудников ПГРЭЗ большинство имело контакт с профессиональными вредностями (720 человек (95,9%)). 37,5% мужчин-сотрудников ПГРЭЗ и лишь 2% женщин-сотрудниц ответили, что курили когда-либо регулярно.

Наибольшее количество курящих мужчин находились в возрасте 45-49 лет (8,3%). Среди опрошенных сотрудников 45,7% мужчин и 11,3% женщин не употребляли алкогольные напитки. Наибольшее количество мужчин-сотрудников, употребляющих алкогольные напитки, относились к возрастной группе 45-49 лет

Проведенный анализ наблюдаемых и ожидаемых чисел и стандартизованных соотношений заболеваемости злокачественными новообразованиями (SIR) женщин, работающих в ПГРЭЗ, показал, что за 2000-2018 гг. в исследуемой группе было отмечено 9 случаев злокачественных новообразований (ЗН) при ожидаемом их значении 10,32 SIR=0,97 (0,46-1,66), что практически не отличается от популяционного уровня. По отдельным локализациям ЗН достоверных отличий у женщин не наблюдалось (таблица 2).

За 2000-2018 гг. в исследуемой группе мужчин было отмечено 79 случаев ЗН

**Таблица 1 –** Распределение по полу и возрасту сотрудников ПГРЭЗ

Возрастные группы (лет)	Пол		Всего
	Мужчины	Женщины	
20-24	13	-	13
25-29	32	2	34
30-34	60	9	69
35-39	90	15	105
40-44	103	24	127
45-49	143	26	169
50-54	87	25	112
55-59	75	9	84
60-64	33	3	36
65-69	2	-	2
Общий итог	638	113	751

**Таблица 2** – Средние накопленные дозы внешнего облучения для пациентов с онкологическими заболеваниями, наблюдаемые (Н), ожидаемые (О) количества случаев и SIR (95%ДИ) показатель

Локализация	Средняя накопленная доза (мЗв) М±m	Женщины			Мужчины		
		Н	О	SIR (95%ДИ)	Н	О	SIR (95%ДИ)
C05 Небо	18,42	0	0,0	0,0 (0,0-763,4)	1	0,21	4,7 (0,1-26,2)
C13 Нижняя часть глотки	0,06	0	0,0	0,0 (0,0-1272,8)	1	0,59	1,7 (0,0-9,5)
C15 Пищевод	5,85±0,53	0	0,02	0,0 (0,0-236,9)	3	1,5	2,0 (0,4-5,8)
C16 Желудок	9,97±4,19	1	0,42	2,4 (0,1-13,1)	13	5,28	2,5 (1,3-4,2)*
C17 Тонкий кишечник	6,76±3,39	0	0,02	0,0 (0,0-200,2)	2	0,12	16,1 (2,0-58,3)*
C18 Ободочная кишка	4,36±1,94	1	0,43	2,3 (0,1-12,8)	3	3,06	1,0 (0,2-2,9)
C20 Прямая кишка	8,33±1,65	0	0,22	0,0 (0,0-17,0)	6	2,04	2,9 (1,1-6,4)*
C32 Гортань	6,81±1,27	0	0,01	0,0 (0,0-359,8)	2	2,18	0,9 (0,1-3,3)
C34 Бронхи и легкие	4,98±0,79	0	0,2	0,0 (0,0-18,2)	13	10,96	1,2 (0,6-2,0)
C43 Меланома кожи	12,55	1	0,26	3,9 (0,1-21,7)	0	1,09	0,0 (0,0-3,4)
C44 Кожа	20,43±7,79	0	1,22	0,0 (0,0-3,0)	4	6,56	0,6 (0,2-1,6)
C49 Другие типы соединительной и мягких тканей	7,51	0	0,06	0,0 (0,0-65,0)	1	0,4	2,5 (0,1-14,1)
C50 Молочная железа	7,26±3,81	4	2,45	1,6 (0,5-4,2)	0	0,09	0,0 (0,0-41,5)
C54 Тело матки	10,74	1	0,97	1,0 (0,0-5,7)	–	–	–
C56 Яичник	42,78	1	0,64	1,6 (0,0-8,8)	–	–	–
C61 Предстательная железа	4,9±1,83	–	–	–	5	6,44	0,8 (0,3-1,8)
C64 Почка	5,82±1,99	0	0,37	0,0 (0,0-9,9)	3	4,45	0,7 (0,1-2,0)
C65 Почечная лоханка	20,93±7,79	0	0	0,0 (0,0-761,1)	2	0,08	26,1 (3,2-94,3)*
C67 Мочевой пузырь	6,57±2,34	0	0,06	0,0 (0,0-57,7)	3	2,26	1,3 (0,3-3,9)
C71 Головной мозг	10,98±2,61	0	0,16	0,0 (0,0-22,7)	4	1,21	3,3 (0,9-8,5)
C73 Щитовидная железа	6,33±3,38	0	0,81	0,0 (0,0-4,5)	4	1,19	3,4 (0,9-8,6)
C81 Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)	4,19±1,51	0	0,12	0,0 (0,0-31,8)	2	0,7	2,9 (0,4-10,3)
C83 Диффузная неходжкинская лимфома	6,33	0	0,08	0,0 (0,0-49,1)	1	0,56	1,8 (0,1-10,0)
C91 Лимфолейкоз	26,43±13,0	0	0,09	0,0 (0,0-42,9)	2	0,91	2,2 (0,3-8,0)
C00-C96 Все злокачественные	9,27±1,15	9	10,32	0,9 (0,4-1,7)	79	64,74	1,2 (0,97-1,5)

\* – p&lt;0,05

при ожидаемом их значении 64,75 SIR=1,2 (0,97-1,52), что также, как и у женщин, значительно не отличается от популяционного уровня. Следует отметить, что большее количество случаев ЗН у мужчин в первую очередь связано со значительно большей долей мужчин в изучаемой когорте. Первые места в структуре заболеваемости занимали рак легкого (13 случаев), желудка (13 случаев) и прямой кишки (6 случаев). Статистически значимо высокий риск был отмечен для рака желудка SIR=2,5 (1,31-4,21), прямой кишки SIR=2,9 (1,08-6,40), тонкого кишечника SIR=16,1 (1,96-58,33)

и почечной лоханки SIR=26,1 (3,16-94,30). Последние две локализации были зарегистрированы всего у двух сотрудников и встречаются довольно редко в популяции. Также риск был близок к статистически значимому для рака щитовидной железы SIR=3,37 (0,92-8,62) и ЗН головного мозга SIR=3,31 (0,90-8,47).

Таким образом, всего за 2000-2018 гг. в исследуемой группе было отмечено 88 случаев ЗН при ожидаемом их значении 75,07 SIR=1,04 (0,82-1,3), что незначительно отличается от популяционного уровня. Лидирующие позиции в структуре заболе-

ваемости занимали рак легкого (13 случаев), желудка (14 случаев) и прямой кишки (6 случаев). Статистически значимо высокий риск был отмечен для рака желудка SIR=2,1 (1,09-3,68).

Был проведен анализ средних накопленных доз внешнего облучения для пациентов с онкологическими заболеваниями. Следует отметить, что для всех сотрудников заповедника средняя накопленная доза внешнего облучения за период работы составила 10,9±0,31 мЗв. В то же время для пациентов со ЗН наибольшая средняя накопленная доза внешнего облучения была отмечена у лиц с лимфолейкозом (26,43±13,0) и раком кожи (20,43±7,79) и почечной лоханки (20,93±7,79), что не было статистически значимо выше, чем в среднем у всех сотрудников (таблица 2).

Была изучена заболеваемость сотрудников заповедника по основным классам заболеваний и по некоторым рубрикам (всего 1321 случай). Проведенный анализ структуры заболеваемости сотрудников заповедника за 2000-2018 гг. показал, что ведущее место из выбранных нозологических форм первое место занимают

болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (50,1%), болезни мочеполовой системы (16,0%) и болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (12,0%).

В таблице 3 приведены наблюдаемые и ожидаемые числа и стандартизованные соотношения заболеваемости неонкологической патологией для сотрудников ПГРЭЗ. Среди женщин статистически значимо высокий риск был отмечен для болезней щитовидной железы SIR=1,96 (1,54-2,45), ишемической болезни сердца SIR=2,35 (1,49-3,52), болезни мочеполовой системы SIR= 1,48 (1,31-1,67). В то же время высокий риск, близкий к значимому, был отмечен для цереброваскулярных болезней SIR=1,57 (0,99-2,38). Анализ приведённых в таблице 3 наблюдаемых и ожидаемых чисел, а также стандартизованных соотношений заболеваемости неонкологической патологией мужчин, сотрудников ПГРЭЗ, выявил статистически значимо высокий риск для болезней щитовидной железы SIR=1,70 (1,44-2,01), ишемической болезни сердца SIR=2,39 (2,10-2,72), цереброваскулярных болез-

**Таблица 3** – Наблюдаемые и ожидаемые числа и стандартизованные соотношения заболеваемости (SIR), работающих в ПГРЭЗ

Локализация	Женщины		Мужчины		Все	
	Н/О	SIR (95%ДИ)	Н/О	SIR (95%ДИ)	Н/О	SIR (95%ДИ)
E00-07 Болезни щитовидной железы	76/38,8	1,96 (1,54-2,45)*	142/83,3	1,70 (1,44-2,01)*	218/122,1	1,79 (1,56-2,04)*
G00-G99 Болезни нервной системы	30/30,5	0,98 (0,66-1,40)	145/135,6	1,07 (0,90-1,26)	175/166,1	1,05 (0,90-1,22)
I20-25 Ишемическая болезнь сердца	23/9,8	2,35 (1,49-3,52)*	239/99,8	2,39 (2,10-2,72)*	262/109,6	2,39 (2,11-2,70)*
I21 Острый инфаркт миокарда	1/0,6	1,70 (0,04-9,46)	21/17,0	1,23 (0,76-1,89)	22/17,6	1,25 (0,78-1,89)
I60-68 Цереброваскулярные болезни	22/14,0	1,57 (0,99-2,38)	99/78,1	1,27 (1,03-1,54)*	121/92,1	1,31 (1,09-1,57)*
K25-K26 Язва желудка и язва двенадцатиперстной кишки	9/7,2	1,24 (0,57-2,36)	66/63,7	1,04 (0,80-1,32)	75/71,0	1,06 (0,83-1,32)
K29 Гастрит и дуоденит	32/32,9	0,97 (0,66-1,37)	214/175,3	1,22 (1,06-1,40)*	246/208,2	1,18 (1,04-1,34)*
N00-N99 Болезни мочеполовой системы	264/178,1	1,48 (1,31-1,67)*	321/236,6	1,36 (1,21-1,51)*	585/414,7	1,41 (1,30-1,53)*

Примечание: \* – p<0,05

ней SIR=1,27 (1,03-1,54), болезней мочеполовой системы SIR= 1,36 (1,21-1,51), и для гастрита и дуоденита SIR=1,22 (1,06-1,40). Высокий риск рака желудка у мужчин может быть следствием хронического гастрита. В то же время высокому риску ИБС не сопутствует высокий риск острого инфаркта миокарда, что может быть связано с высоким уровнем диспансерного наблюдения за данной категорией граждан. Анализ наблюдаемых и ожидаемых чисел и стандартизованных соотношений заболеваемости неонкологической патологии (SIR) для всех сотрудников ПГРЭС, представленных в таблице 3, позволил установить статистически значимо высокий риск для тех же нозологий, что и у мужчин: болезни щитовидной железы SIR=1,79 (1,56-2,04), ишемическая болезнь сердца SIR=2,39 (2,11-2,70), цереброваскулярные болезни SIR=1,31 (1,09-1,57), болезни мочеполовой системы SIR= 1,41 (1,30-1,53) и гастрит и дуоденит SIR=1,18 (1,04-1,34). Сложившаяся картина объясняется тем, что доля мужчин среди всех сотрудников ПГРЭС намного превышает количество женщин.

### **Выводы**

Статистически значимо высокий риск бы отмечен для рака желудка SIR=2,50 (1,31-4,21), прямой кишки SIR=2,90 (1,08-6,40), тонкого кишечника SIR=16,10 (1,96-58,33) и почечной лоханки SIR=26,10 (3,16-94,30). В то же время риск был близок к статистически значимому для рака щитовидной железы SIR=3,37 (0,92-8,62) и ЗН головного мозг SIR=3,31 (0,90-8,47).

Статистически значимо высокий риск развития неонкологической патологии был отмечен для болезней щитовидной железы SIR=1,79 (1,56-2,04), болезней мочеполовой системы SIR=1,41 (1,30-1,53) и гастрита и дуоденита SIR=1,18 (1,04-1,34), ишемической болезни сердца SIR=2,39 (2,11-2,70), цереброваскулярных болезней SIR=1,31 (1,09-1,57).

В результате проведенного исследования состояния здоровья и дозиметрической информации были разработаны методические рекомендации по раннему выявлению заболеваний и снижению доз облучения персонала Полесского государственного заповедника. Рекомендации базируются на постановлениях Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 августа 2016 г. N 96 «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации» и 31.12.2015 № 142 «Санитарные нормы и правила «Требования к обеспечению радиационной безопасности персонала и населения при обращении с радиоактивными отходами».

### **Библиографический список**

1. Некоторые аспекты оценки состояния органов пищеварения у работников Полесского государственного радиационного экологического заповедника / С.В. Жаворонок [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2004. – № 2. – С. 16-22.
2. Оценка риска развития экологически и профессионально обусловленных злокачественных новообразований / РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; И.В. Вейлкин [и др.] рег.№ 214-1212 – Минск, 2012. – 19 с.

**I.V. Veyalkin, Yu.V. Chaykova, S.N. Nikonovich, E.A. Drozd, O.F. Soroko,  
O.N. Zakharova, S.V. Pankova, O.P. Ovchinnikova, I.P. Borovskaya**

### **HEALTH RISK ASSESSMENT FOR EMPLOYEES OF THE POLESSKY STATE RADIATION-ECOLOGICAL RESERVE**

The constant influence of the radiation factor on the body is still largely unclear, which is one of the main obstacles to optimizing the medical monitoring of personnel employed in areas with high density of contamination. In this regard, an analysis of the incidence rate of personnel



of the Polesky State Radiation-Ecological Reserve was carried out. A statistically significantly higher risk of developing non-cancer pathology of the thyroid gland, coronary heart disease, cerebrovascular diseases, diseases of the genitourinary system, gastritis and duodenitis was established. A statistically significant high risk was noted for cancer of the stomach, rectum, small intestine, and renal pelvis. As a result of the study, methodological recommendations were developed for the early detection of diseases and reducing radiation doses to personnel of the Polesky State Radiation-Ecological Reserve.

**Key words:** *malignant diseases, non-oncological pathology, incidence rates, personnel*

*Поступила 02.04.2020*

## ОСОБО ОПАСНЫЕ ПАРАМИКСОВИРУСЫ НИПА И ХЕНДРА

ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Беларусь

Обзорная статья посвящена семейству парамиксовирусов, представители которого играют важную роль в патологии человека и животных. Исторически это семейство заявило о себе вспышками, вызванными вирусом кори во второй половине 19-го столетия и унесшими тысячи жизней. Новые представители этого «респираторного» семейства, попадая в благоприятную среду, могут быстро адаптироваться к условиям воздушно-капельной передачи. Особенно настораживает высокая летальность от вирусов Хендра и Нипа, открытых сравнительно недавно – в конце 20-го столетия. Природным резервуаром этих особо опасных вирусов являются плодоядные летучие мыши, обитающие в Юго-Восточной Азии, Океании, Австралии, Южной Африке. Показано, что промежуточным звеном для этих вирусов служат лошади и свиньи, от которых заражается человек, и они же служат своего рода инкубатором для этих патогенов. Изменение климата на планете является настораживающим обстоятельством для анализа вирусов Хендра и Нипа и изучения их роли в формировании биоценотической среды, где все тесно взаимосвязано и взаимозависимо.

**Ключевые слова:** *особо опасные парамиксовирусы, Хендра, Нипа, летучие мыши, эпидемиология, диагностика*

### **Введение**

Парамиксовирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие несегментированный геном РНК с негативной цепью, и многие из них связаны с традиционными заболеваниями у детей и тяжелыми заболеваниями у взрослого населения и животных. В последние два десятилетия ранее неизвестные парамиксовирусы стали причиной серьезных вспышек заболеваний у ряда видов животных и человека. Вирусы Хендра и Нипа, которые недавно появились из их естественной среды обитания – плодоядных летучих мышей, способны заражать домашних животных, а от них и человека с катастрофическими последствиями. Эти вирусы являются не последними из серии новых парамиксовирусов, которые, как выяснилось, вызывают заболевания не только у домашнего скота, но и у морских животных.

Генетическая характеристика недавно выделенных парамиксовирусов, не свя-

занных с болезнью, но условно классифицированных как парамиксовирусы, представляет прекрасную возможность для систематических и сравнительных исследований этой важной группы вирусов на молекулярном уровне. Геномная РНК вирусов представлена минус-нитью РНК и служит матрицей для синтеза мРНК во время транскрипции и продукции антигеномных (+)-цепей в ходе репликации. Несмотря на то, что организация и структура генома парамиксовирусов высоко консервативна, с появлением новых методов исследований, таких как биоинформационные, а также геномные и протеомные методы анализа, открываются новые перспективы по типированию и классификации отдельных представителей этого семейства. Еще предстоит выяснить роль терминальных и нетранслируемых последовательностей генома и межгенных участков парамиксовирусов, установить их значение в патогенетических процессах. Наличие обширных нетранслируемых областей у некоторых

членов этого постоянно растущего семейства, позволяет по-новому взглянуть на разнообразие и эволюцию генома, подойти к пониманию механизмов патогенеза и взаимосвязи с окружающей средой, формирования новых парамиксовирусов, не вызывающих и вызывающих патологию у человека и животных. Особый интерес представляют данные о роли парамиксовирусов в формировании разного рода экосистем, а также биоценотической среды обитания целых классов микро- и макроорганизмов [1].

В данной статье будут представлены основные обобщенные материалы по парамиксовирусам и отдельно по их особо опасным представителям – вирусам Нипа и Хендра, рассматриваемым не только с позиции медицинского научного и практического интереса, но и как естественная биологическая угроза.

**Семейство парамиксовирусов. Таксономия.** Представители семейства парамиксовирусов вызывают разного рода респираторные заболевания. Из хорошо известных этиологических агентов этого рода инфекционных заболеваний можно назвать вирусы кори, паротита, респираторно-синтициальный (РС), парагриппа, ньюкаслской болезни, чумки у собак. Современная классификация семейства парамиксовирусов, представители которой вызывают инфекционную патологию у человека, представлена в таблице 1.

**Строение.** В электронном микроскопе эти вирусы выглядят в виде сферических, либо нитевидных форм [2, 3]. Типичный

**Таблица 1 – Таксономическая характеристика парамиксовирусов**

Семейство: <i>Paramyxoviridae</i>		
Подсемейство	Род	Вид вируса
<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Respirovirus</i>	парагриппа 1, 3 типов
<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Rubulavirus</i>	парагриппа 2, 4а, 4b типов, паротита
<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Morbilivirus</i>	кори
<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Henipavirus</i>	Хендра, Нипа
<i>Pneumovirinae</i>	<i>Pneumovirus</i>	респираторно-синтициальный

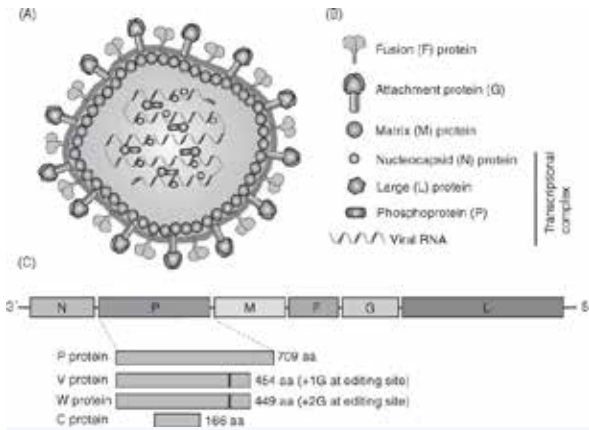
представитель этого семейства – вирус кори, представлен на рисунке 1.

Вирион парамиксовирусов (диаметр 150-300 нм) окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами (рисунок 2). Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной линейной однонитевой минус РНК, связанной с белками: нуклеопротеином (NP), поддерживающим геномную структуру; полимеразой-фосфопротеином (P) и большим (L) белком. Нуклеокапсид ассоциирован с матричным (M) белком, расположенным под оболочкой вириона. Оболочка вириона содержит два гликопротеина: белок слияния (F - англ. fusion), который вызывает слияние мембран вируса и клетки, и акцепторный белок (гемагглютинин-нейраминидаза (HN), или G белок) [4].

Не менее интересными участками геномов парамиксовирусов являются также некодирующие области. Длинноцепочечные некодирующие РНК (днРНК) необычны в том плане, что они не кодируют белок,



А – сферическая форма вирусов; Б – нитевидная форма вирусов  
**Рисунок 1 – Электронная микрофотография парамиксовирусов**



(А, В) Схематическая структура хенипавирусов и расположение вирусных белков. (С) Геномная минус нить РНК в 3' - 5' ориентации. F – белок слияния; G (или HN) – гемагглютинин/нейраминидаза или гликопротеины; бислой липидов – двухслойный липидный участок, сформированный из поверхности клетки-хозяина с закоренными в нем белками F и G (HN); M – мембранный или матриксный белок вириона; L – РНК-полимераза (РНК-зависимая РНК-полимераза, фермент, участвующий в синтезе информационной РНК (+нити) и копий генома вируса); N (или NP) – нуклеопротеин (структурный белок вириона, участвующий в связывании с РНК); P – фосфопротеин (считается, что ген, кодирующий этот белок, кодирует также белки V, W и С, которые, в свою очередь, являются антагонистами интерферона); все гены, за исключением гена, кодирующего фосфопротеин (Р), являются моноцистронными; Р ген кодирует три неструктурных белка: V, W и С, длиной 454, 449 и 166 аминокислот, соответственно

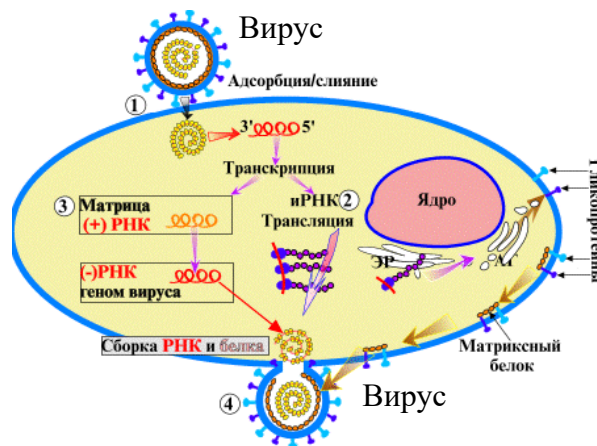
**Рисунок 2** – Схема строения и организация генома парамиксовирусов

как это делают иРНК. Несмотря на это, они играют важную роль в регуляции клеточных функций. Так, например, показано, что некодирующие РНК принимают участие в регуляции метаболизма злокачественных новообразований толстого кишечника [5].

**Репродукция.** Реализация генетической информации парамиксовирусов осуществляется по принципу одноцепочечных негативных РНК с несегментированным геномом. Схематично синтез вирусных белков и репликацию парамиксовирусов с момента прикрепления к клетке можно представить в виде схемы, приведенной на рисунке 3.

Из рисунка видно, парамиксовирус связывается своими гликопротеинами

(HN, H, или G) с поверхностью клетки (1), а F-белок обеспечивает слияние оболочки вируса с плазматической мембраной клетки, причем, без образования эндосом. Репликация генома сходна с репликацией минус РНК-геномных вирусов: РНК-полимераза поступает в клетку с нуклеокапсидом вируса. Геном транскрибируется в отдельные иРНК (2) для каждого белка и полноценную плюс-матрицу (3) для геномной РНК. Новые геномы взаимодействуют с L-, P- и NP-белками, образуя нуклеокапсиды. Синтезированный матриксный белок перемещается к внутреннему слою мембраны клетки. Предшественники гликопротеиновых шипов оболочки синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума (ЭР). Они гликозилируются, перемещаясь через ЭР и аппарат Гольджи (АГ), встраиваясь в мембрану клетки. Нуклеокапсид связывается с матриксным белком и гликопротеинмодифицированной мембраной. Вирионы выходят из клетки почкованием [4]. Для эффективной репликации *in vivo* отдельных представителей семейства парамиксовирусов эволюционно сформированы механизмы уклонения от врожденных иммунных реакций, включая систему противовирусного интерферона I типа (IFN-I). Известно, что высокопатогенный вирус Нипа кодирует четыре вирусных белка Р-генов (P/C/W/V) с антагонистическими функциями к интерферону [6].



**Рисунок 3** – Схема репродукции парамиксовирусов

**Эпидемиология парамиксовирусов.** Все представители этого «респираторного» семейства, попадая в благоприятную среду, могут быстро адаптироваться к условиям воздушно-капельной передачи. Другое дело – их патогенность для человека, и она, как правило, разная. Хорошо известный вирус кори, например, может вызвать 100%-ную летальность у пожилых людей, не контактировавших с вирусом на протяжении всей своей жизни, и, наоборот, давно переболевшие не чувствительны к возбудителю. На островах Фиджи вирус кори, завезённый в 1875 году из Австралии, погубил примерно 25% островного населения [7], а в ходе эпидемии кори 1846 г. на Фарерских островах в Атлантическом океане, занесенной одним рабочим, где кори не было 65 лет (с 1781 г.), из 7782 жителей острова с апреля по октябрь переболело корью 6000 человек, причем из 98 стариков, которые перенесли корь до 1781 г., никто не заболел [8]. Выяснилось, что чем моложе человек, тем благоприятнее исход заболевания. Считается, что генетически необремененные дети раннего возраста (с 1 года до 2-3-х лет) переносят корь, как правило, незаметно или со стертой клиникой. Это наблюдение отмечено ретроспективно, поэтому родители иногда приводят своих «здоровых» детей к заболевшему корью поиграться. Практика такой «вакцинации» достигнута опытным путем, однако требует детального анализа и управляемости, но пока другой альтернативы у «антипрививочников», чем технологии вакцинации, разработанной еще в конце 18 века и дающей все более значимые с точки зрения эпидемиологии сбои, пока нет.

К настоящему времени в литературе приводятся сведения о более чем 100 изолятах парамиксовирусов, идентифицированных у летучих мышей и грызунов [9-11]. В Южном Судане и Уганде у заболевшей пациентки (25-летний биолог, работавшая в экологической экспедиции в течение 6 недель и отлавливающая летучих мышей и грызунов) обнаружен еще один представитель патогенных для человека парамиксовирусов, близкородственных вирусам

паротита и парагриппа – Сошуга, вирус, названный исходя из места происхождения (South Sudan, Uganda) [12]. Авторы публикации не исключают, что пациентка могла заразиться от летучих мышей.

**Хендра и Нипа.** Как видно из таблицы 1, к семейству парамиксовирусов относятся также и особо опасные представители рода хенипавирусов – вирусы Хендра и Нипа, открытые сравнительно недавно. Первая вспышка Нипа-инфекции была официально зарегистрирована в 1998 году в Малайзии, когда более 250 человек заболели после контакта со свиньями. Болезнь развивалась стремительно, вызывая воспаление мозга (энцефалит). Погибло тогда 105 человек – около 40 процентов заболевших. У трех погибших фермеров, занимающихся свиноводством, был обнаружен вирус Нипа. Специалисты объяснили это заболевание как результат контакта с животными. Предположение подтвердилось – у свиней был типирован аналогичный парамиксовирус [13-15]. Следующие вспышки фиксировались в Индии и Бангладеш. Там летальность в среднем составляла 75 процентов (из 280 заболевших умерли 211 человек). Во всем винили свиней. И тогда власти убили более миллиона животных, пытаясь остановить распространение болезни. Но на самом деле основными носителями оказались не свиньи (они лишь получали вирус от других животных и служили его инкубатором), а летучие мыши, вернее, летучие лисицы (*Pteropus tonganus*) из семейства крыланов. Зафиксировано несколько случаев, когда люди заболевали, съев финики с пальмы, где обитали зараженные вирусом птеропусы. Также несколько человек умерли, съев покусанные летучими лисицами плоды манго [15].

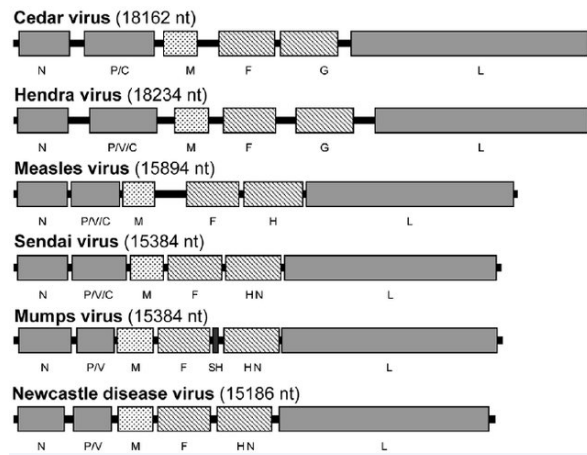
Впервые вирус Хендра был идентифицирован в Австралии в 1994 году как причина смертельной инфекции у лошадей и людей [16]. Хендра вирус широко распространен в Австралии у летучих мышей крыланов и может передаваться непосредственно от летучих мышей лошадям, вызывая тяжелые заболевания. Человеческая

инфекция, вызванная вирусом Хендра, до сих пор была только результатом тесного контакта с кровью, жидкостями тела и тканями зараженных лошадей. Вероятно, летучие мыши служат природным резервуаром вируса Хендра и не подвержены его воздействию, однако, как у людей, так и у лошадей при инфицировании этим вирусом отмечается высокий уровень смертности. Установлено также, что заражение лошадей от летучих мышей происходит с возрастающей регулярностью [17, 18].

Кроме вирусов Хендра и Нипа геномные последовательности, подобные хенипавирусам, были обнаружены у африканских летучих мышей [19]. Недавно в Австралии был выделен новый хенипаподобный вирус Цедар (Cedar PV) [20], организация генома которого оказалась очень похожей на другие парамиксовирусы (рисунок 4).

Места обитания летучих мышей, носителей хенипавирусов, а также страны и регионы, где зарегистрированы вспышки хенипавирусных инфекций у людей, представлены на рисунке 5. Эти фруктоядные летучие мыши достигают в размахе крыльев до 1,7 м, живут колониями из тысяч особей и питаются в основном фруктами и цветами, которые они находят по запаху. Когда крыланы были определены в качестве основного резервуара для вирусов, сероэпидемиологические исследования показали возможную циркуляцию вирусов Хендра и Нипа у населения всей Юго-Восточной Азии и Океании. Недавние исследования выявили циркуляцию хенипавирусов в Африке, где клинические случаи еще не зарегистрированы. Однако, как считают специалисты, это дело времени. Вырубка лесов и интенсификация сельского хозяйства уже привели к сокращению естественной среды обитания летучих мышей и представляют собой критические факторы, ответственные за преодоление видового барьера и формирования экологической ниши для других макроорганизмов, включая человека [21].

В Беларуси обитает около 20 видов летучих мышей [22], все они насекомоядные, однако не исключено, что с изменением

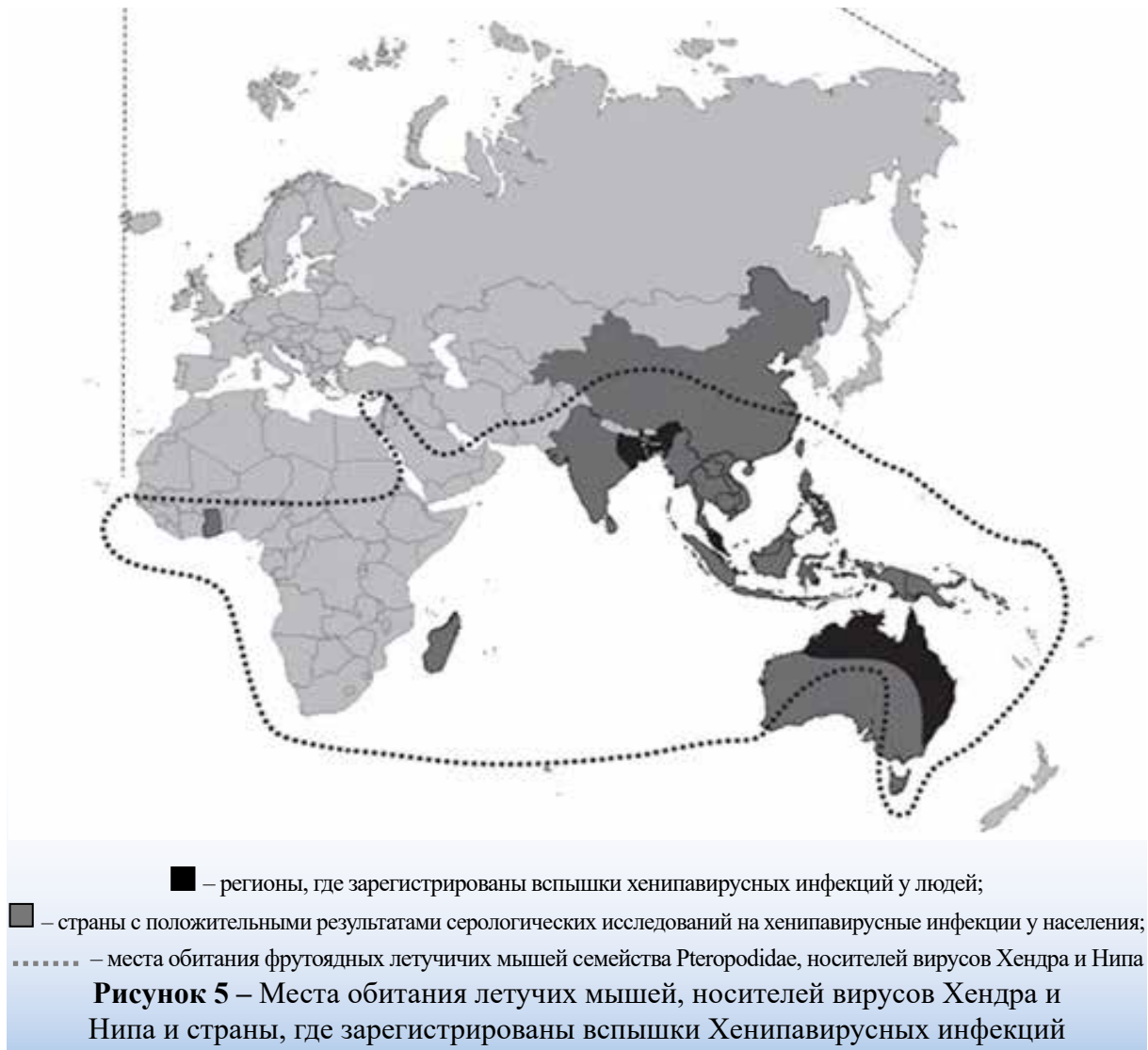


Представлены кодирующие и некодирующие области геномов парамиксовирусов. Шесть больших кодирующих участков присутствуют у всех представленных парамиксовирусов: темными прямоугольниками обозначены гены, кодирующие РНК-зависимую РНК-полимеразу (L) и нуклеокапсидные (N и P) гены; заштрихованные прямоугольники - гены для синтеза поверхностных белков (F, G, H и HN); прямоугольник с точками – ген матричного (M) белка; черным – ген (SH), обнаруженный только у вируса паротита.

**Рисунок 4** – Сравнительный анализ размера и организации генома у вируса Цедар с другими представителями семейства парамиксовирусов (из подсемейства *Paramyxovirinae*)

климата они могут в последующем стать источником сначала безобидных инфекций, а со временем «болезни X», о которой предупреждают специалисты ВОЗ и дешифровка которой возможна после внедрения новых технологий [23]. Один из вариантов такой технологии, основанный на использовании рекомбинантных и синтетических диагностически значимых В-эпитопов, был предложен в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии Министерства здравоохранения Республики Беларусь [24].

Известно, что летучие мыши являются носителями большого количества разных вирусов, которые в дальнейшем могут быть вовлечены в начало инфекционного процесса у других млекопитающих, включая человека. Вирусы Хендра, Нипа, Эбола, Марбург, бешенства и коронавирусы являются самыми известными примерами такого механизма распространения [25].



Список летучих мышей, обитающих в Беларуси, представлен в таблице 2.

Летучие мыши в Национальной системе мониторинга окружающей среды в Республике Беларусь оцениваются ежегодно с 2006 г. на 10 пунктах наблюдений в Ивацевичском, Пружанском, Камянецком, Дрогичинском, Брестском районах. Летучие мыши-вампиры обитают только в Центральной и Южной Америке и не впадают в домашний скот, а просто кусают и слизывают кровь. С изменением экологической среды и потеплением климата ситуация с летучими мышами может измениться не в лучшую сторону. В Беларуси с перерывом примерно 85 лет была отловлена гигантская вечерница – млекопитающее отряда рукокрылых. Первый раз один представитель данного вида был зафикси-

рован в 1930-м году. На протяжении 85 лет никто больше не видел гигантскую вечерницу. Её даже исключили из Красной книги, так как считали, что она исчезла. Однако в 2015-м это животное было отловлено на Центральном Полесье.

**Диагностика и профилактика хенипавирусов.** Более 10 лет назад (в 2007 году) бывший директор ВОЗ Маргарет Чен говорила о вирусе Нипа, как о приоритетном направлении в исследованиях ВОЗ [26]. «Сегодня вспышки болезней представляют более серьезную угрозу, чем тридцать лет назад», – говорила Маргарет Чен на одном из всемирных съездов врачей-эпидемиологов. «Во-первых, человечество стремительно заселяет нашу планету, и вместе с ним развиваются вирусы. За 30 лет, с 1973 года по 2003 год, было выявлено 39 абсо-

лютно новых патогенных микроорганизмов, способных вызывать болезни человека. Названия некоторых из них печально известны: Эбола, ВИЧ/СПИД, а также возбудители синдрома токсического шока и болезни легионеров. В число других входят новые формы эпидемической холеры и менингита, вирус Ханта, вирус Хендра, вирус Нипа и птичий грипп H5N1. Во-вторых, в последние годы население стало более мобильным. Авиаперелеты совершает более 2 миллиардов пассажиров в год. И новая болезнь может распространяться по маршрутам международных авиаперелетов стремительно».

На сегодняшний день эксперты ВОЗ считают изучение вируса Нипа и Хендра приоритетным направлением, так же, как и изучение лихорадки Эбола или ТОРС («атипичная пневмония»). За 20 лет, по подсчетам эпидемиологов, от 40 до 75% зараженных вирусом Нипа людей умерли.

Таблица 2 – Летучие мыши Беларуси – 1930-2012 гг.\*

Подковонос малый	<i>Rhinolophus hipposideros</i>
Вечерница гигантская	<i>Nyctalus lasiopterus</i>
Вечерница малая	<i>Nyctalus leisleri</i>
Вечерница рыжая	<i>Nyctalus noctula</i>
Кожан двухцветный	<i>Vespertilio murinus</i>
Кожан поздний	<i>Eptesicus serotinus</i>
Кожанок северный	<i>Eptesicus nilssonii</i>
Нетопырь-карлик	<i>Pipistrellus pipistrellus</i>
Нетопырь-пигмей	<i>Pipistrellus pygmaeus</i>
Нетопырь средиземноморский	<i>Pipistrellus kuhlii</i>
Нетопырь лесной	<i>Pipistrellus nathusii</i>
Ночница большая	<i>Myotis myotis</i>
Ночница Брандта	<i>Myotis brandtii</i>
Ночница водяная	<i>Myotis daubentonii</i>
Ночница Наттерера	<i>Myotis nattereri</i>
Ночница прудовая	<i>Myotis dasycneme</i>
Ночница усатая	<i>Myotis mystacinus</i>
Ушан бурый	<i>Plecotus auritus</i>
Ушан серый	<i>Plecotus austriacus</i>
Широкоушка европейская	<i>Barbastella barbastellus</i>

\* Виды, включенные в Красную книгу Беларуси: вечерница малая, кожанок северный, ночница Брандта, ночница Наттерера, ночница прудовая, широкоушка европейская.

Вылечить заболевших сложно. Хуже всего то, что болезнь «научилась» передаваться от человека человеку. По крайней мере, одна из умерших была медсестрой, которая лечила больных пациентов. Скорее всего, вирус распространяется через слюну, то есть воздушно-капельным путем. В разных случаях симптомы заболевания вирусом Нипа отличались разнообразием. Пациенты могли жаловаться на лихорадку или головную боль. Или все начиналось стремительно – со спутанности сознания, впадение в некий транс, полусон. За день или два такие пациенты впадали в кому. А кто-то, пережив симптомы, похожие на грипп (затрудненное дыхание, лихорадка, озноб), благополучно выздоравливали. Однако примерно у 30% выживших после инфекции, длительное время наблюдались судороги, расстройство и спутанность сознания. Некоторые переболевшие пациенты жили несколько лет спокойно, не вспоминая о Нипе-инфекции, пока неожиданно симптомы не возвращались. И сразу резко, как правило, со смертельным исходом. Сообщается также, что данные вирусы могут вызвать бессимптомную инфекцию (это происходит примерно в 60% случаев), что не исключает рецидива заболевания через несколько лет с момента попадания вирусов в организм с трагическими последствиями. В связи с этим диагностика хенипавирусных инфекций должна проводиться не только с использованием генно-инженерных (молекулярно-генетических) методов, таких как ПЦР, гибридизация, но и серологических тестов (метод флуоресцирующих антител, иммуноферментный анализ), позволяющих выявлять антитела (сероэпидемиологический анализ) на любой стадии развития инфекции каждой из форм, включая бессимптомную.

Факт смертельного исхода Нипа-инфекции после ранее (несколько лет назад) перенесенного заболевания с клиническими проявлениями или без них характерен, по-видимому, для большого числа парамиксовирусов. По крайней мере, у детей, перенесших натуральную корь до двух лет,



в 1 случае на 1 млн. (в последнее время этот показатель сокращается не в пользу человека) развивается подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) – смертельная медленно текущая инфекция центральной нервной системы [27]. Действенной вакцины против вирусов Нипа и Хендра пока нет. Разработаны лишь ветеринарные препараты, используемые рядом стран Юго-Восточной Азии для вакцинации лошадей и свиней [28, 29]. Однако, как считают эксперты, опыт коревой прививки может пригодиться и для других парамиксовирусов, тем более, что перекрестные нейтрализующие тесты, как и антивирусные препараты, действующие в пределах этого семейства, вполне реальны.

Что касается специфического лечения хенипавирусных инфекций, то имеются лишь экспериментальные данные, полученные в медицинском колледже им. Вейлла при Корнеллском университете (Итака, штат Нью-Йорк, США), в которых сообщается об обнаружении способа борьбы с этими вирусами [30]. Средства, предложенные сотрудниками медицинского колледжа, по их мнению, так же могут быть использованы при лечении других парамиксовирусов – кори, эпидемического паротита и гриппа.

Эти вирусы – причина серьезной обеспокоенности. Дело в том, что вирус Хендра очень опасен для жизни людей и может рассматриваться как средство для проведения биотеррористических актов. В настоящее время вирус Хендра представляет серьезную угрозу для домашнего скота в Австралии, где зафиксированы единичные случаи передачи вируса человеку, завершившиеся летально. Вирус Хендра еще называют лошадиным вирусом кори [31]. Что касается вируса Нипа, то он является причиной до 70% случаев гибели людей от энцефалита. Данный вирус вызывает сезонные вспышки заболевания людей в Азии. Передача вирусной инфекции происходит от человека к человеку. «Безусловно, этот вирус может служить причиной возникновения болезней в глобальных масштабах», – заяв-

ляет один из авторов разработки противовирусных препаратов д-р Маттео Поротто [30]. Предлагаемая методика лечения хенипавирусов успешно прошла испытания на лабораторных животных. Как считает доктор Поротто, бороться с описанными выше вирусами сложно, так как их оболочка содержит гликопротеиды, способствующие слиянию инфицированных клеток с неинфицированными, что повышает вероятность выживания инфекционного агента и тем самым повышает шансы на попадание вируса в другие клетки. «Мы знаем, что оболочка вирусов при контакте с мембраной клетки – потенциального хозяина, должна с ней сливаться. Это необходимо для инициации проникновения вируса в клетку. Если помешать слиянию оболочки вируса и мембраны клетки, то проникновение его в соседнюю здоровую клетку можно остановить». В ходе исследований было показано, что присоединение холестерина к пептидам HRC (heptad repeat complex) в несколько раз повышает противовирусную активность данных пептидов. Пептид-холестеринные комплексы препятствуют поглощению клеткой вирусных агентов и тем самым инфицированию здоровых клеток. Однако это только экспериментальные данные и, как считают российские коллеги, лучший на данный момент способ защиты от этих инфекций – не ездить в страну, где существуют новые незнакомые болезни [32]. Если никак не получается избежать поездки, обязательно:

- стараться не контактировать ни с какими животными, тем более летучими мышами;
- соблюдать все правила гигиены (мыть руки, протирать их влажными салфетками);
- пить только бутилированную воду;
- не покупать подозрительные фрукты на улице, желательно всегда промывать их кипяченой водой.

**ПЦР-анализ хенипавирусов.** Одним из наиболее широко используемых методов диагностики вирусов Хендра и Нипа является полимеразная цепная реакция, позво-

ляющая проводить исследования с исходным материалом и не требующая дополнительного накопления инфекционного вируса в культуре клеток. Способ проведения теста и используемые праймеры зависят от имеющейся технологической платформы в конкретной диагностической лаборатории [33, 34]. Мишенями, как правило, служат фрагменты М, N и Р-генов вирусов. Пример использования праймеров и гибридных проб (Taqman пробы) приведены ниже:

Для определения вируса Хендра:

прямой праймер – (HENDRA-N1433F) 5'-ATC-TCA-GAT-CCA-GAT-TAG-CTG-CAA-3'; обратный праймер – (HENDRA-N1572R) 5'-ATC-ATT-TTG-GGC-AGG-TTT-GG-3';

TaqMan проба (HENDRA-N1510T-FAM) 5'-FAM-AAC-CGC-CCT-CAG-GCA-GAC-TCA-GGA-TAMRA-3'

Для определения вируса Нипа:  
прямой праймер – (Nipah-N1198F) 5'-TCA-GCA-GGA-AGG-CAA-GAG-AGT-AA-3'; обратный праймер - (Nipah-N1297R) 5'-CCCCTTCATCGATATCTTGATCA-3';

TaqMan проба (Nipah-1247comp-FAM): 5'-FAM-CCT-CCA-ATG-AGC-ACA-CCT-CCT-GCA-G-TAMRA-3'.

Описаны и другие варианты ПЦР анализа геномов хенипавирусов с условиями постановки метода [33-36]. Данные приведены в таблицах 3, 4 и 5.

**Иммуноферментный анализ.** В 90-х годах прошлого столетия в качестве антигенов при выявлении антител в сыворотках крови пораженных хенипавирусами животных использовались культуральные вирусные антигены, инактивированные облучением и приготовленные в 0,1% растворе додецил сульфата натрия (P. Selleck, неопубликованные данные). Однако из-за

**Таблица 3 – Реал-тайм ОТ-ПЦР для выявления геномов вирусов Хендра и Нипа**

Вирус-ген	Праймер	Название, локализация	Нуклеотидная последовательность (5'-3')	Метка пробы (5'-3')
Хендра-М-ген	Прямой	HeV M 5755F	CTT-CGA-CAA-AGA-CGG-AAC-CAA	
	Обратный	HeV M 5823R	CCA-GCT-CGT-CGG-ACA-AAA-TT	
	Проба	HeV M 5778P	TGG-CAT-CTT-TCA-TGC-TCC-ATC-TCG-G	FAM-TAMRA
Хендра-N-ген	Прямой	HeV N119F	GAT-ATI-TTT-GAM-GAG-GCG-GCT-AGT-T	
	Обратный	HeV N260R	CCC-ATC-TCA-GTT-CTG-GGC-TAT-TAG	
	Проба	HeV N198-220P	CTA-CTT-TGA-CTA-CTA-AGA-TAA-GA	FAM-MGBNFQ
Нипа-N-ген	Прямой	NiV N 1198F	TCA-GCA-GGA-AGG-CAA-GAG-AGT-AA	
	Обратный	NiV N 1297R	CCC-CTT-CAT-CGA-TAT-CTT-GAT-CA	
	Проба	NiV N 1247 comp	CCT-CCA-ATG-AGC-ACA-CCT-CCT-GCA-G	FAM-TAMRA

**Таблица 4 – Праймеры, используемые для обычной ПЦР и секвенирования при диагностике Хендра инфекции**

Вирус	Метод	Тип праймера	Название, локализация в геноме	Нуклеотидная последовательность праймера (5'-3')	ПЦР продукт
Хендра М-ген	Первичный	Прямой	HeV M 5481F	GCC-CGC-TTC-ATC-ATC-TCT-T	300 п.н.
		Обратный	HeV M 5781R1	CCA-CTT-TGG-TTC-CGT-CTT-TG	
	Полугнездовой	Прямой	HeV M 5481F	GCC-CGC-TTC-ATC-ATC-TCT-T	211 п.н.
		Обратный	HeV M 5691R2	TGG-CAT-CTT-TCA-TGC-TCC-ATC-TCG-G	
Хендра Р-ген	Первичный	Прямой	HeV P 4464F1	CAG-GAG-GTG-GCC-AAT-ACA-GT	335 п.н.
		Обратный	HeV P 4798R	GAC-TTG-GCA-CAA-CCC-AGA-TT	
	Полугнездовой	Прямой	HeV P 4594F2	TCA-ACC-ATT-CAT-AAA-CCG-TCA-G	205 п.н.
		Обратный	HeV P 4798R	GAC-TTG-GCA-CAA-CCC-AGA-TT	

**Таблица 5** – Праймеры, используемые для ПЦР реакции при Нипа инфекции

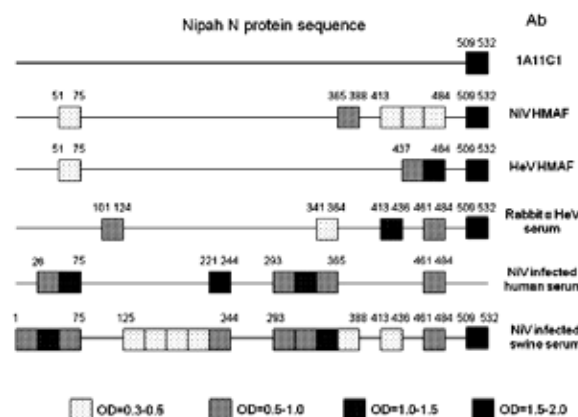
Вирус	Метод	Тип праймера	Название, локализация в геноме	Нуклеотидная последовательность праймера (5'-3')	ПЦР продукт
М-ген вируса Нипа	Первичный RT-ПЦР	Прямой	NiV M 5659F	TGG-AAT-CTA-CAT-GAT-TCC-ACG-AAC-CAT-G	279 п.н.
		Обратный	NiV M 5942R1	TAA-TGT-GGA-GAC-TTA-GTC-CGC-CTA-TG	
	Гнездовой ПЦР	Прямой	NiV M 5659F	TGG-AAT-CTA-CAT-GAT-TCC-ACG-AAC-CAT-G	250 п.н.
		Обратный	NiV M 5909R2	GTG-AAA-ACT-GCA-ATT-TCA-TCC-TAT-CAA-TC	

имеющихся неспецифических реакций в Центре по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC, Атланта, США) в качестве антигенов были получены рекомбинантные пептиды нуклеокапсидных белков, позволяющие определять как ранние (IgM), так и поздние (IgG) антитела с высокой специфичностью [37]. В более поздних публикациях проведено пептидное картирование нуклеокапсидного белка (ММ около 58 КДа, 532 аминокислотных остатка) вируса Нипа и показана его диагностическая значимость для комплекса хенипавирусов [38]. Диаграмма по пептидному картированию N-белка вируса Нипа с использованием иммуноферментного анализа представлена на рисунке 6.

Как видно из рисунка 6, наиболее близкими по антигенной структуре оказались сыворотки человека и свиньи, что неудивительно, поскольку человек в природных условиях заражается вирусом Нипа при контакте с инфицированными свиньями.

К сожалению, обращения ВОЗ заниматься проблемой хенипавирусных инфекций и не только ими (хотя бы на уровне разработки диагностических препаратов и их сероэпидемиологического контроля на исторически сложившейся территории государств) для большинства стран остается невыполнимой задачей по ряду причин, основной из которых является создание специальных условий для работы с особо опасными микроорганизмами. В странах, где эти условия созданы, необходимо использование новых технологий, поскольку имеющиеся не могут обеспечить перспек-

тивность разработок. Эта проблема прослеживается по информации той же ВОЗ в отношении угрозы для населения непонятной инфекционной «болезни X», объявленной в марте 2018 года и освещенной в пу-



Кроме использования моноклональных антител (1A11C1), полученных при иммунизации мышей цельновирионным компонентом вируса Нипа, картирование линейных эпитопов нуклеокапсидного белка вируса проводилось с использованием панели поликлональных антител (сывороток), полученных: после иммунизации мышей вирусами Нипа и Хендра (NiV HMAF и HeV HMAF, соответственно); кролика вирусом Хендра (Rabbit a HeV serum); от переболевшего Нипа-инфекцией человека (NiV infected human serum); от Нипа-инфицированных свиней (NiV infected swine serum). Уровень оптической плотности в ТИФА (OD) обозначен квадратами. Чем темнее квадрат, тем выше оптическая плотность и тем выше диагностическая значимость антигенного участка

**Рисунок 6** – Диаграмма эпитопного картирования нуклеокапсидного белка вируса Нипа методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с использованием синтетических пептидов в качестве подложки

бликациях ряда специалистов. ВОЗ и предлагает разрабатывать новые перспективные технологии. Например, в публикациях российских коллег из 48-го Центрального НИИ Министерства обороны Российской Федерации [39] и других государственных научно-практических и образовательных учреждений, включая Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова [40], акцентируется внимание на том, что «... наибольшую опасность для современного человечества представляют все же не антропогенные, но естественные биологические угрозы – в виде вспышек неизвестных ранее или неэндемичных для данного региона инфекционных заболеваний». В этом ряду, несомненно, стоят парамиксовирусы Хендра и Нипа, а изучение их роли в отношении вклада в разнообразие видов в биоценозах ввиду их уникальных свойств, включая патогенетические механизмы, является главной задачей для всех стран, в том числе не эндемичных по данному заболеванию.

Авторы статьи выражают искреннюю благодарность Абловой Т.А. за помощь в редактировании и подготовке рукописи.

### **Библиографический список**

1. Genome diversity of emerging paramyxoviruses / L.-F. Wang [et al.] // *Curr. Genomics*. – 2003. – Vol. 4, no. 3. – P. 263-273. doi: 10.2174/1389202033490385.
2. Чирков, С.Н. Я познаю мир. Вирусы и болезни / С.Н. Чирков. – СПб.: ООО «Издательство Астрель», 2004. – 384 с.
3. Парамиксовирусы [Электронный ресурс] / Большая российская энциклопедия. – Режим доступа: <https://bigenc.ru/biology/text/2707401>. – Дата доступа: 21.06.2019.
4. *The Biology of Paramyxoviruses* / Eds.: S.K. Samal; Regional College of Veterinary Medicine, University of Maryland. – Caister Academic Press, 2011. – 470 p.
5. Vogel, N.L. Spermidine/Spermine N1-Acetyltransferase 2 (SSAT2) functions as a co-activator for NF-kappaB and cooperates with

CBP and P/CAF to enhance NF-kappaB-dependent transcription / N.L. Vogel, M. Boeke, B.P. Ashburner // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2006. – Vol. 1759, no. 10. – P. 470-477.

6. The matrix protein of Nipah virus targets the E3-ubiquitin ligase TRIM6 to inhibit the IKKepsilon kinase-mediated type-I IFN antiviral response / P. Bharaj [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2016. – Vol. 12, no. 9. – Article ID e1005880. doi: 10.1371/journal.ppat.1005880.

7. Azap A. Measles / A. Azap, F. Pehlivanoglu // In: *Emerging Infection Diseases. Clinical Case Studies* / Eds.: Ö. Ergönül [et al.]. – Academic Press: Elsevier, 2014. – Ch. 26 – P. 347-357. – Mode of access: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416975-3.00026-1>. – Date of access: 24.06.2019.

8. Корь. Признаки. Симптомы. Ретроспективный анализ заболеваемости корью [Электронный ресурс] / Администрация города Макеевка: официальный сайт; новости от 22.01.2018. – Режим доступа: <http://makeyevka.ru/24816-kor-priznaki-simptomu-retrospektivnyj-analiz-zabolevaemosti-koryu>. – Дата доступа: 24.06.2019.

9. Bats host major mammalian paramyxoviruses / J.F. Drexler [et al.] // *Nat. Commun.* 2012. – Vol. 3. – P. 796. doi: 10.1038/ncomms1796.

10. Novel, potentially zoonotic paramyxoviruses from the African straw-colored fruit bat *Eidolon helvum* / K.S. Baker [et al.] // *J. Virol.* – 2013. – Vol. 87. – P. 1348-1358. doi: 10.1128/JVI.01202-12.

11. Identification and complete genome analysis of three novel paramyxoviruses, Tuhoko virus 1, 2 and 3, in fruit bats from China / S.K. Lau [et al.] // *Virology*. – 2010. – Vol. 404, no. 1. – P. 106-116. doi: 10.1016/j.virol.2010.03.049.

12. Novel paramyxovirus associated with severe acute febrile disease, South Sudan and Uganda, 2012 / C.G. Albariño [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. Vol. 20, no. 2. – P. 211-216. doi: 10.3201/eid2002.131620.

13. Nipah virus: epidemiology, pathology, immunobiology and advances in diagnosis,

- vaccine designing and control strategies – a comprehensive review / Singh R.K. [et al.] // *Vet Q.* – 2019. – Vol. 39, no. 1. – P 26-55.
14. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia / K.B. Chua [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, no. 9186. – P. 1257-1259.
15. Emerging trends of Nipah virus: A review / V. Sharma [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2019. – Vol. 29, no. 1. – P 1-6.
16. A morbillivirus that caused fatal disease in horses and humans / K. Murray [et al.] // *Science.* – 1995. – Vol. 268, no. 5207. – P. 94-97.
17. Identifying Hendra virus diversity in pteropid bats / I. Smith [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, no. 9. – Article ID e25275. doi: 10.1371/journal.pone.0025275.
18. Hendra virus facts and why it's different to Equine Influenza (EI) [Electronic resource] / Australian Horse Industry Council. – Mode of access: <http://www.horsecouncil.org.au/wp-content/uploads/pdffdocs/HendraFacts.pdf>. – Date of access: 24.06.2019.
19. Evidence of henipavirus infection in West African fruit bats / D.T.S. Hayman [et al.] // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, no. 7. – Article ID e2739. doi: 10.1371/journal.pone.0002739.
20. Cedar virus: a novel henipavirus isolated from Australian bats / G.A. Marsh [et al.] // *PLoS Pathogens.* – 2012. – Vol. 8, no. 8. – Article ID e1002836. doi: 10.1371/journal.ppat.1002836.
21. Agricultural intensification, priming for persistence and the emergence of Nipah virus: a lethal bat-borne zoonosis / J. Pulliam [et al.] // *J. R. Soc. Interface.* – 2012. – Vol. 9. – P. 89-101. doi: 10.1098/rsif.2011.0223.
22. Летучие мыши Беларуси [Электронный ресурс] / М-во природ. ресурсов и охраны окруж. среды: официальный сайт. – Режим доступа: <http://new.minpriroda.gov.by/ru/letychiemishi-ru/>. – Дата доступа: 24.06.2019.
23. Kessler, R. Disease X: The Next Pandemic [Electronic resource] / R. Kessler / EcoHealth Alliance. – Mode of access: <https://www.ecohealthalliance.org/2018/03/disease-x>. – Date of access: 24.06.2019.
24. Владыко, А.С. Биологическая безопасность и вирусные инфекции / А.С. Владыко, Е.Г. Фомина // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2018 – Т. 7, № 3. – С. 433-436.
25. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses / C.H. Calisher [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19, no. 3 – P. 531-545.
26. [https://www.who.int/dg/speeches/2007/020407\\_whd2007/ru/](https://www.who.int/dg/speeches/2007/020407_whd2007/ru/) [Электронный ресурс]
27. Панэнцефалит подострый склерозирующий (энцефалит Давсона) [Электронный ресурс] / База знаний по биологии человека. – Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/har/0046219f.htm>. – Дата доступа: 24.06.2019.
28. McLean, R.K. Vaccine development for Nipah virus infection in pigs / R.K. McLean, S.P. Graham // *Vet. Sci.* – 2019. – Vol. 6. – P. 16. doi: 10.3389/fvets.2019.00016.
29. Satterfield, B.A. Status of vaccine research and development of vaccines for Nipah virus / B.A. Satterfield, B.E. Dawes, G.N. Milligan // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, no. 26. – P 2971-2975.
30. Fusion inhibitory lipopeptides engineered for prophylaxis of Nipah virus in primates / C. Mathieu [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218. – P. 218-227. doi: 10.1093/infdis/jiy152.
31. Письмо Постоянного представителя Франции при Организации Объединенных Наций от 13 октября 2006 года на имя Председателя Совета Безопасности (подпись: Жан-Марк де Ла Саблиер) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://undocs.org/pdf?symbol=ru/S/2006/816>. – Дата доступа: 24.06.2019.
32. Lukin, E.P. Nipah Virus – Agent of Infectious Dangerous Disease / E.P. Lukin // *Problems of Particularly Dangerous Infections.* – 2015. – Vol. 4. – P. 74-81.
33. Feline model of acute Nipah virus infection and protection with a soluble glycoprotein-based subunit vaccine / B.A. Mungall [et al.] // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 12293-12302.

34. Wacharapluesadee, S. Duplex nested RT-PCR for detection of Nipah virus RNA from urine specimens of bats / S. Wacharapluesadee, T. Hemachudha // J. Virol. Methods. – 2007. – Vol. 141. – P. 97-101.
35. Development of a fluorogenic RT-PCR assay (TaqMan) for the detection of Hendra virus / I.L. Smith [et al.] // J. Virol. Methods. – 2001. – Vol. 98. – P. 33-40.
36. Design and evaluation of consensus PCR assays for henipaviruses / K.S. Feldman [et al.] // J. Virol. Methods. – 2009. – Vol. 161. – P. 52-57. doi: 10.1016/j.jviromet.2009.05.014.
37. Serodiagnosis using recombinant Nipah virus nucleocapsid protein expressed in *Escherichia coli* / F. Yu [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 3134-3138.
38. Use of monoclonal antibodies against Hendra and Nipah viruses in an antigen capture ELISA / C-F. Chiang [et al.] // Virol. J. – 2010. – Vol. 7. – P. 115. doi: 10.1186/1743-422X-7-115.
39. Лукин, Е.П. Вирус Нипа – возбудитель опасной инфекционной болезни / Е.П. Лукин // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 4. – С. 74-81. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-4-74-81>
40. Биотерроризм в ряду биологических угроз: прошлое и настоящее / Ю.В. Лобзин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 8-34.

A.S. Vladyko, E.P. Scheslenok, E.G. Fomina, E.E. Grigorieva,  
T.V. Schkolina, N.A. Dubkov, P.A. Semizhon

#### ESPECIALLY DANGEROUS PARAMIXOVIRUSES NIPAH AND HENDRA

This review focuses mainly on Nipah virus (NiV) and Hendra virus (HeV) that are closely related members within the genus Henipavirus, family Paramyxoviridae. The initial emergence of NiV infection in pigs and humans in Malaysia, and HeV infection in horses and humans in Australia posed severe impact on human and animal health. These viruses cause severe infections in human population associated with high rate of mortality. In this review we summarize the available data on bats as reservoir hosts to henipaviruses and features of transmission of Hendra virus and Nipah virus following spillover from these reservoir hosts.

**Key words:** *severely hazardous paramyxoviruses, Hendra, Nipah, bats, epidemiology, diagnostics*

Поступила 05.07.2019

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ПОДРОСТКОВ И ПРЕДПОЧИТАЕМЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ИГР

*УО «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» БГУ, г. Минск, Беларусь*

На сегодняшний день компьютерные игры являются одним из предпочитаемых видов досуга среди подростков. В настоящем исследовании проведен анализ взаимосвязи предпочитаемых компьютерных игр и психологическим состоянием у 596 обучающихся 7-9 классов. Исследование показало, что у 54% обучающихся нет любимой компьютерной игры или же она не является агрессивной. Во всех обследованных группах уровни агрессии и физической агрессии, а также враждебности, раздражения и личностной тревожности относятся к повышенным уровням, уровни личностной тревожности – к высоким. Показано, что у подростков, предпочитающих более агрессивные игры, достоверно выше уровень враждебности и агрессивности, в том числе физической и вербальной агрессии. В средних уровнях личностной тревожности и депрессии в зависимости от выбора предпочитаемой игры не выявлено каких-либо различий. Также отмечают различия в психологическом состоянии у подростков, которые предпочитают разных компьютерных героев при одинаковом уровне агрессивности компьютерной игры. Не выявлено достоверных различий во времени, проводимом в интернете, в зависимости от предпочитаемой игры и героя.

**Ключевые слова:** *подростки, агрессивность, психологическое состояние, компьютерные игры, интернет*

### **Введение**

С начала восьмидесятых годов двадцатого века в индустрии развлечений компьютерные игры занимают существенное место. По статистике, от 60 до 90% обучающихся регулярно играют в компьютерные игры [4].

Одной из основных причин игровой компьютерной зависимости может быть неадаптированность индивида в социуме. Сложности в установлении контактов с окружающими, проблемы в учебе и на работе, все это делает неигровую реальность в глазах аддикта скучной и бесполезной. Он стремится вернуться в виртуальный мир, где он чувствует себя значимым и может сам устанавливать правила [3].

Литвиненко О.В. в своей диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук на тему «Психологические детерминанты компьютерной игровой зависимости и особенности ее психопрофилактики» обнаружила, что

наиболее подвержены компьютерной зависимости средний школьный (5-8 классы) и старший школьный (9-11 классы) возраст – 33% и 38%, соответственно [2].

Одними из самых заметных проявлений игровой компьютерной зависимости являются головные боли, сколиоз, раздражительность, социальная и психологическая дезадаптация [4].

Психологическая дезадаптация представляет собой состояние, вызванное хронической эмоциональной напряженностью и выражающееся во временном снижении психических функций (по отношению к их нормальному уровню). В учебной деятельности она проявляется в ухудшении концентрации внимания, снижении функций памяти, страхе перед контрольными работами, перед публичными выступлениями и прочими академическими мероприятиями [1].

Наличие психологической дезадаптации можно определить по уровням личностной тревожности, агрессии и депрессии.

**Цель работы** – выявить взаимосвязь уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры и любимого героя и психологического состояния у обучающихся 7-9 классов.

### **Материал и методы исследования**

В исследовании приняло участие 596 обучающихся общеобразовательных школ и гимназий города Минска, а также образовательных школ Минской области. Из них 315 мальчиков и 281 девочка в возрасте от 12 до 16 лет.

### **Методы исследования:**

Опросник уровня агрессивности Басса-Дарки (Buss-Durkee Hostility Inventory, BDHI) позволил выделить два вида враждебности (обида и подозрительность) и пять видов агрессии (физическая агрессия, косвенная агрессия, раздражение, негативизм и вербальная агрессия) [5].

Результаты для враждебности оцениваются следующим образом: 0-14 баллов – низкий уровень, 15-36 баллов – средний уровень, 37-58 баллов – повышенный уровень, 59-69 баллов – высокий уровень, 70 и более баллов – очень высокий. Уровень агрессивности имеет следующую оценку и интерпретацию: 0-27 баллов – низкий уровень, 28-49 баллов – средний уровень, 50-71 балл – повышенный уровень, 72-82 балла – высокий уровень, 83 и более баллов – очень высокий [5].

Уровень личностной тревожности (ЛТ) выявлялся с помощью опросника Спилберга-Ханина (<30 баллов – низкая тревожность, 31-44 баллов – умеренная тревожность, >45 баллов – высокая тревожность).

Уровень депрессии оценивался с помощью шкалы депрессии А. Бека для подростков (до 9 баллов – отсутствие депрессии, 10-15 субдепрессия (лёгкая депрессия), 16-19 – умеренная депрессия, 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести), 30-63 – тяжелая депрессия).

Подросткам было предложено указать время, которое они проводят ежедневно в интернете, а также их любимую компьютерную игру и компьютерного героя. Ком-

пьютерная игра была оценена от 0 до 3 баллов в соответствии с Pan European Game Information: 3 балла получили игры с неоправданной жестокостью, ненормативной лексикой, содержащие элементы, которые поощряют или учат азартным играм, такие как «Mortal Kombat» и «Postal 2»; 2 балла присуждалось видеоиграм, таким как «Counter Strike», где демонстрируется насилие чуть более графического характера по отношению к фантастическим персонажам или нереалистичное насилие по отношению к персонажам; 1 балл – играм со сценами или звуками, которые могут пугать маленьких детей, содержащие очень легкие формы насилия (подразумеваемое, не детализированное или нереалистичное насилие), например, «The Legend of Zelda»; в 0 баллов оценивалось отсутствие любимой компьютерной игры или же ее спокойный характер (например, головоломки или пазлы).

Аналогичным образом были оценены предпочитаемые герои компьютерных игр, где 3 – максимальная степень агрессии, а 0 – полное ее отсутствие или отсутствие любимого компьютерного героя.

По результатам анализа предпочитаемой игры подростки были разделены на четыре группы: в первую группу вошли подростки, не имеющие любимой игры (или предпочитающие её спокойный характер), и оцененная в 0 баллов; во вторую группу – подростки, любимая игра которых была оценена в 1 балл, в третью – оцененная в 2 балла и в четвертую – в 3 балла. Эти группы были проанализированы в зависимости от уровня агрессивности предпочитаемого героя игры, а также в зависимости от пола.

В процессе работы были использованы методы статистической обработки результатов с помощью пакета анализа в MS Excel. Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента.

### **Результаты исследования**

Согласно проведенному анкетированию 321 опрошенный (54,0%±2,78) ответил, что не играют в компьютерные игры или же предпочитают их спокойный харак-



тер. 81 школьник (13,6%±3,81) предпочитает игры, которые были оценены в соответствии с Pan European Game Information в 1 балл, 96 человек (16,1%±3,75) предпочитают более жестокие игры, оцененные в 2 балла, 97 опрошенных (16,3%±3,75) – оцененные в 3 балла (рисунок 1).

Анализ предпочитаемых героев компьютерных игр представлен на рисунке 2. Показано, что у 37 обследованных школьников (45,7%±8,19) из группы, которые играют в компьютерные игры, оцененные в 1 балл, нет любимого героя или он не является жестоким и агрессивным; у 38 (46,9%±8,10) обучающихся – любимый герой оценен в 1 балл, у 4 (4,9%±3,83) – 2 балла и у 2-х (2,5%) – 3 балла.

У 21 (21,9%±9,25) обследованного из тех обучающихся, которые предпочитают компьютерные игры, оцененные в 2 балла нет любимого компьютерного героя (0 баллов), у 15 (15,6%±9,70) опрошенных – 1 балл, у 49 (51,0%±7,14) – 2 балла и у 11 (11,5%±10,09) подростков – 3 балла.

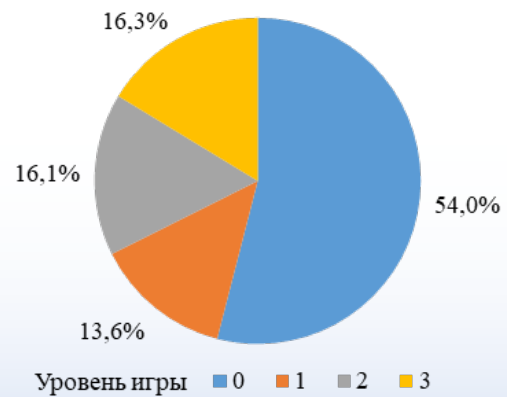
Среди обучающихся, которые предпочитают компьютерные игры, оцененные в 3 балла, у 21 (21,9%±9,25) отсутствует любимый герой, у 1 (1%) – любимый герой оценен в 1 балл, у 14 (14,6%±9,79) – 2 балла и у 60 (62,5%±6,25) – 3 балла.

У всех же 100%, предпочитающих игры уровня 0, нет любимого героя, или это герои с полным отсутствием агрессии.

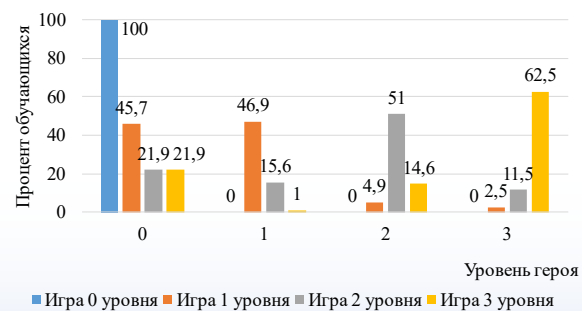
Из тех, кто ответил, что не играет в компьютерные игры или же предпочитает их спокойный характер, было 211 девочек и 110 мальчиков. Компьютерные игры, которые оценены в 1 балл, предпочитают 23 девочки и 58 мальчиков, компьютерные игры с агрессивностью в 2 балла – 27 девочек и 69 мальчиков, в 3 балла – 18 девочек и 78 мальчиков. Таким образом можно сделать заключение, что мальчики предпочитают более агрессивный характер компьютерных игр, чем девочки.

Следует отметить, что во всех исследованных группах многие подростки проводили в интернете достаточно долго времени. Данные представлены в таблице 1.

Не выявлено значимых различий во времени, проводимом в интернете, в зависимости от предпочитаемой игры и героя.



**Рисунок 1** – Процент учащихся, предпочитающих различные уровни агрессивности игры



**Рисунок 2** – Анализ предпочитаемых героев компьютерных игр в зависимости от уровня предпочитаемой игры

**Таблица 1** – Время, проведенное подростками в интернете в сутки, в зависимости от предпочитаемой игры и героя

Уровень игры	Уровень героя	N	Интернет (час)
0 баллов	герой 0	321	3,88±0,24
		81	3,37±0,42
1 балл	герой 0	37	3,84±0,53
	герой 1	38	3,03±0,71
2 балла		96	4,05±0,44
	герой 0	21	5,31±1,25
	герой 1	15	3,40±0,67
	герой 2	49	3,49±0,44
3 балла		11	5,02±2,09
		96	4,01±0,52
	герой 0	21	5,51±1,49
	герой 1	1	
	14	2,50±0,37	
	60	3,37±0,43	

**Таблица 2** – Уровни агрессивности и враждебности в зависимости от уровня предпочитаемой компьютерной игры

Уровень игры	N	Агрессивность (баллы)	Враждебность (баллы)	Физическая агрессия (баллы)	Вербальная агрессия (баллы)	Раздражение (баллы)	Обида (баллы)
0 баллов	321	56,0±1,2	45,8±0,9	45,5±1,1	82,5±1,9	52,1±1,4	36,7±1,0
1 балл	81	57,7±2,1	42,0±2,1	50,1±2,5	76,3±3,1	46,3±2,8	32,6±2,1
2 балла	96	63,3±2,1*	45,7±1,6	52,3±2,2**	87,0±3,4*	50,3±2,5	40,0±2,0*
3 балла	96	62,9±2,1*	47,7±1,6*	52,7±2,0**	81,4±3,3	54,4±2,6**	38,5±1,9

Примечание: \* – значимость различий по отношению к группе 0 баллов  $p < 0,05$ ; \*\* – значимость различий по отношению к группе 1 балл  $p < 0,01$ .

В то же время обращает на себя внимание, что вне зависимости от уровня игры и предпочитаемого героя на интернет затрачивается 3 часа и более.

Взаимосвязь между временем, проводимом в интернете, и предпочитаемыми играми, а также героями, будет отражено в дальнейших публикациях.

В таблице 2 представлены данные об уровнях агрессивности и враждебности в зависимости от уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры.

Из таблицы 2 следует, что у тех, кто предпочитает компьютерные игры, оцененные в 2 и 3 балла, уровень агрессии, в том числе и физической агрессии, достоверно выше, чем у тех, у кого нет любимой компьютерной игры или же она имеет спокойный характер. Эти уровни выше (хотя без достоверной разницы) по отношению к тем, кто предпочитает компьютерные игры, оцененные в 1 балл. Во всех обследованных группах уровни этих агрессий относятся к повышенным уровням.

Уровни враждебности во всех группах относятся к повышенным уровням. Самый низкий уровень имел место в группе с предпочитаемой игрой, содержащей сцены или звуки, которые могут пугать маленьких детей, и оцененные в соответствии с Pan European Game Information в 1 балл. Он был достоверно ниже по сравнению с группой, оцененной в 3 балла.

Самые низкие уровни вербальной агрессии отмечены в группе, предпочитающей компьютерные игры, которые были оценены в 1 балл. Этот уровень достовер-

но ниже, чем в группе, предпочитающей игры, оцененные в 2 балла, где уровень вербальной агрессии характеризуется, как очень высокий. В остальных группах он относится к высоким уровням.

Уровни раздражения во всех группах относятся к повышенному уровню. Уровни обиды в группах 0 баллов и 1 балл с относятся к средним уровням, а в группах 2 балла и 3 балла – к повышенным. Самые низкие их уровни были в группе 1 балл.

Не выявлено каких-либо различий в средних уровнях ЛТ и депрессии в зависимости от выбора предпочитаемой игры (таблица 3).

Согласно таблице 4, не выявлены достоверные различия от уровня агрессивности предпочитаемой игры с предпочтением героев, оцененных в 0 и 1 балл. Исключение составляет достоверно более высокий уровень вербальной агрессии у играющих в игры, оцененные в 2 балла с предпочтением героя 1 по сравнению с теми, кто играет в компьютерные игры, оцененные в 1 балл ( $p < 0,05$ ). При этом, если уровень вербальной агрессии у играющих в игры, оцененные в 1 балл, от-

**Таблица 3** – Уровни тревожности и депрессии в зависимости от уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры

Уровень игры	N	Уровень тревожности (баллы)	Уровень депрессии (баллы)
0 баллов	321	45,9±0,5	7,32±0,57
1 балл	81	46,2±1,3	8,42±1,36
2 балла	96	46,8±2,4	8,54±1,22
3 балла	96	46,3±1,2	11,09±1,49

**Таблица 4** – Уровни агрессивности в зависимости от уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры и её героя

Уровень игры (баллы)	Герой	N	Агрессивность (баллы)	Физическая агрессия (баллы)	Раздражение (баллы)	Негативизм (баллы)	Подозрительность (баллы)	Вербальная агрессия (баллы)
0 баллов	0	321	56,0±1,2	45,5±1,1	45,5±1,1	47,6±1,6	52,3±1,2	82,5±1,9
1 балл	0	37	58,8±3,0	48,3±3,4	49,3±4,5	47,7±4,7	47,4±3,0	78,9±4,4
	1	38	59,0±3,2	53,2±3,9	45,1±3,9	48,2±3,9	48,0±3,8	77,8±4,7
2 балла	0	21	60,3±4,9	47,8±4,1	51,7±4,7	54,4±5,6	48,7±4,3	81,0±9,0
	1	15	66,2±4,4 p < 0,05	48,7±6,6	52,8±5,3	53,3±8,2	56,7±4,5 p < 0,05	97,1±6,9 p2 < 0,05
	2	49	62,6±2,6	52,9±2,8	48,9±3,7 p1 < 0,05	50,1±3,7	50,9±2,6	85,8±4,2
	3	11	68,0±8,2	63,5±7,4	50,7±8,0	57,9±7,8	36,9±4,5 p4 < 0,05	89,9±11,1
3 балла	0	21	53,1±4,6	44,1±3,8	42,5±5,4*	31,8±4,3*	43,5±4,2	72,8±7,7
	2	14	71,8±3,7 p2 < 0,01	60,1±4,3	64,1±6,1 p2 < 0,05	59,3±10,0 p2 < 0,05	55,9±5,1	91,1±5,8
	3	60	64,3±2,7 p3 < 0,05	54,0±2,6	55,8±3,3 p3 < 0,05	54,0±3,4 p3 < 0,001	52,2±2,3 p3 < 0,05	82,4±4,3

Примечание: \* – значимость различий по отношению к уровню агрессивности игры 0 баллов; p – значимость различий между уровнем агрессивности игры 1 балл и 2 балла; p1 – между играми 2 балла и 3 балла; p2 – значимость различий между героями 0 и 2; p3 – между героями 0 и 3; p4 – между героями 2 и 3.

носятся к высокому, то у играющих в игры, оцененные в 2 балла – к очень высокому.

У играющих в компьютерные игры с уровнем агрессивности, оцененным в 2 балла, и предпочитающих героя 3, наблюдается значимо более низкий уровень подозрительности, чем у предпочитающих героя 2. Обращает на себя внимание, что в этой группе (уровень агрессивности игры 2 балла с предпочтением героя 3) уровень подозрительности ниже, чем во всех обследованных группах.

В группе предпочитающих компьютерные игры, которые были оценены в 3 балла, уровни агрессивности в группах с предпочтением героев 2 и 3 достоверно выше по сравнению с группой 0 (соответственно p < 0,01 и p < 0,05), а также уровни раздражения (p < 0,05) и негативизма (соответственно p < 0,05 и p < 0,001). Зарегистрирован достоверно более высокий уровень подозрительности у предпочитающих героя 3

по сравнению с группой, предпочитающих героя 0 (p < 0,05).

Имеет место достоверно более высокий уровень раздражения у играющих в компьютерные игры, которые были оценены в 3 балла и предпочитающих героя 2 по сравнению с играющими в игры, оцененными в 2 балла с таким же предпочтением (p < 0,05).

Самый низкий уровень физической агрессии (44,1±3,8), раздражения (42,5±5,4), а также негативизма (31,8±4,3) отмечен в группе играющих в компьютерные игры, оцененные в 3 балла с предпочтением героя 0 баллов. При этом все эти уровни относятся к разряду средних. В этой же группе зарегистрированы и самые низкие уровни агрессивности (53,1±4,6), а также вербальной агрессии (72,8±7,7), но эти уровни относятся к разряду повышенных.

Данные о зависимости от уровня агрессивности предпочитаемой игры и предпочитаемого героя представлены в таблице 4.

### **Заключение**

В данном исследовании проведен анализ взаимосвязи уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры и любимого героя и психологического состояния у 322 обучающихся 7-9 классов. Эти игры различаются по содержанию и влиянию на психическое состояние. Так, имеются нейтральные и развивающие игры, и есть игры агрессивные. Компьютерные игры были оценены с учетом степени агрессивности от 0 до 3 баллов в соответствии с Pan European Game Information. Психологическое состояние оценивалось по уровням агрессивности, личностной тревожности и депрессии.

В результате проведенного исследования выявлено, что 54% обследованных школьников не имеют любимой компьютерной игры или предпочитают ее спокойный характер, агрессивные игры 2-го и 3-го уровней любят 34,4%.

Не выявлено достоверных различий во времени, проводимом в интернете, в зависимости от предпочитаемой игры и героя. Вне зависимости от уровня игры и предпочитаемого героя на интернет затрачивается 3 часа и более.

Во всех обследованных группах уровни агрессивности и физической агрессии, а также враждебности, раздражения и негативизма относятся к повышенным уровням, уровни личностной тревожности – к высоким. Уровень вербальной агрессии у играющих в игры, оцененные в 0, 1 и 3 балла, относится к высокому, а у играющих в игры, оцененные в 2 балла – к очень высокому. Уровни обиды в группах, предпочитающих уровни игры 0 баллов и 1 балл, относятся к средним уровням, а в группах, предпочитающих 2 балла и 3 балла – к повышенным.

Уровни агрессивности (в том числе и физической, и вербальной агрессии) у обучающихся, которые предпочитают компьютерные игры, оцененные в 2 и 3 балла, достоверно выше, чем у тех, кто не увлекается компьютерными играми. Уровень враждебности у подростков, которые предпочитают

компьютерные игры, оцененные в 3 балла, достоверно выше, чем у подростков, которые предпочитают игры с оценкой 1 балла.

Не выявлено каких-либо различий в средних уровнях личностной тревожности и депрессии в зависимости от уровня агрессивности предпочитаемой компьютерной игры.

Выявлены неоднозначные достоверные различия в уровнях агрессивности, раздражения и негативизма среди обучающихся, которые предпочитают разных героев при одинаковом уровне агрессивности игры. Самый низкий уровень физической агрессии, раздражения, а также негативизма отмечен в группе играющих в компьютерные игры, оцененные в 3 балла, с предпочтением героя 0 баллов.

Таким образом более высокие уровни агрессии, а также её составляющие наблюдаются в группах, предпочитающих агрессивные игры и агрессивных героев. Исключение составляет группа играющих в компьютерные игры, оцененные в 3 балла с предпочтением героя 0 баллов. Уровни личностной тревожности и депрессии не связаны с компьютерными играми.

### **Библиографический список**

1. Психологическая дезадаптация у студентов системы среднего и высшего профессионального образования: сравнительный анализ / В.А. Горчакова [и др.] // Психологическая наука и образование. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 5-14.
2. Психологические аспекты формирования компьютерной зависимости / М.В. Ефимова // Молодой ученый. – 2015. – №7 (87). – С. 678-680.
3. Иванов, М.С. Флогистон / М.С. Иванов // Психологические аспекты негативного влияния игровой компьютерной зависимости на личность человека [Электронный ресурс]. – 1999 г. – Режим доступа: <http://flogiston.ru/articles/netpsy/gameaddict2>. – Дата доступа: 06.11.2019 г.
4. Компьютерные игры как фактор формирования агрессивных и аутоагрессивных установок личности подростка /

С.В. Книжникова [и др.] // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 24. – С. 82-87.

5. Прохоров, А.О. Практикум по психологии состояний: учебное пособие / А.О. Прохоров. – СПб.: Речь, 2004. – 176 с.

**N.A. Kozelko, E.V. Tolstaya**

**THE RELATIONSHIP OF THE PSYCHOLOGICAL STATE IN ADOLESCENTS AND PREFERRED COMPUTER GAMES**

Today, computer games are one of the preferred types of leisure activities among adolescents. This study analyzes the relationship between preferred computer games and the psychological state of 596 students in grades 7-9. The study showed that 54% of students do not have a favorite computer game or it is not aggressive. In all the examined groups, the levels of aggression and physical aggression, as well as hostility, irritation and personality, refer to elevated levels, levels of personal anxiety - to high. It has been shown that adolescents who prefer games that are more aggressive have a significantly higher level of hostility and aggressiveness, including physical aggression and verbal aggression. In the middle levels of personal anxiety and depression, no differences were found depending on the choice of the preferred game. There are also differences in the psychological state of adolescents who prefer different computer heroes with the same level of aggressiveness of a computer game. There were no significant differences in the time spent on the Internet, depending on the preferred game and hero.

**Key words:** *adolescents, aggressiveness, psychological state, computer games, Internet*

*Поступила 08.01.2020*

УДК 612.119:[616.155.34+616.155.244]:  
618.48-018:616.15

В.С. Костюнина, Е.В. Васина,  
Н.В. Гончарова, Н.В. Петёвка

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНОГО И МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РОСТКОВ МИЕЛОПОЭЗА CD34+ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

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

Проведена 6-суточная экспансия CD34+ клеток пуповинной крови и мобилизованных Г-КСФ CD34+ клеток периферической крови (ПК) на подложке мезенхимных стромальных клеток костного мозга в присутствии ростовых факторов SCF, Flt3-лиганда и тромбopoэтина. Прирост ядросодержащих клеток (ЯСК) и CD34+ клеток пуповинной крови был выше: 33 (23-42) раза и 13 (11-16) раз соответственно против 15 (7-18) и 9 (7-11) раз в периферической крови, различия статистически значимы. Прирост КОЕ-Э и БОЕ-Э, КОЕ-Г и КОЕ-ГЭММ после экспансии соответствовал приросту ЯСК. Отличительной особенностью экспансии пуповинной крови в сравнении с ПК является преимущественный прирост КОЕ-М и КОЕ-ГМ (130 (37-175) против 28 (4-62) раз,  $p=0,003$  и 44 (11-218) против 10 (2-37),  $p=0,025$ ). При этом прирост КОЕ-Мк пуповинной крови был ниже ожидаемого и не отличался от ПК (19 (9-20) против 20 (5-49) раз,  $p=0,7$ ), что согласуется с данными о неэффективной коррекции тромбоцитопении после трансплантации пуповинной крови, подвергнутой экспансии *ex vivo*. Мегакариоцитарные предшественники пуповинной и периферической крови после экспансии отличались по экспрессии CD34: 2% (0,6-8,1) и 11% (6-23) соответственно. Пролиферативный ответ стволовых и прогениторных CD34+ клеток пуповинной и периферической крови на внешние стимулы *in vitro* обусловлен онтогенетическими различиями регуляции миелопоэза новорожденного и взрослого человека. Несмотря на одинаковые культуральные условия, только в культуре пуповинной крови наблюдается перераспределение долей КОЕ: значительный прирост моноцит-содержащих колоний (КОЕ-М и КОЕ-ГМ) и угнетение мегакариоцитарного ростка.

**Ключевые слова:** CD34+ клетки, экспансия *in vitro*, пуповинная кровь, КОЕ-ГМ, КОЕ-Мк

### Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пуповинной крови для лечения как детей, так и взрослых применяется в течение более чем тридцати лет. Однако, в отличие от трансплантации ГСК периферической крови (ПК) или костного мозга (КМ), после трансплантации пуповинной крови у пациентов наблюдается длительный дефицит форменных элементов крови, вызванный отсроченным приживлением стволовых кроветворных клеток. Так, тромбоцитопения при трансплантации ГСК ПК составляет в среднем 13 суток, нейтропения – 11 суток, тогда как при

трансплантации пуповинной крови острый недостаток тромбоцитов длится в среднем 35 суток, а нейтрофилов – 18 суток [1]. Разница в кинетике приживления обусловлена тем, что в отличие от пуповинной крови, в трансплантате ПК содержится в 7-12 раз больше клеток, кратковременно репопулирующих костный мозг [2]. К сокращению времени приживления также приводит увеличение количества клеток в трансплантате. Так, при трансплантации пуповинной крови с объёмом в 2-4 раза больше среднего ( $2,5-4,9 \times 10^7$  клеток/кг), восстановление нейтрофилов ( $0,5 \times 10^9$ /л) и тромбоцитов ( $50 \times 10^9$ /л) наступало в 1,8 раз быстрее ( $p < 0,001$ ) [3].

Одним из способов увеличения объема трансплантата является размножение кроветворных клеток (экспансия) *ex vivo* [4]. Ряд клеточных продуктов, полученных экспансией ГСК пуповинной крови, в настоящее время проходят клинические исследования. По результатам третьей фазы клинических испытаний клеточного продукта NiCord период приживания нейтрофилов сокращается до 11 суток (группа сравнения 21 сутки), что соответствует средней продолжительности нейтропении при трансплантации ПК. Период восстановления тромбоцитов также сокращается в среднем до 34 суток против 46 суток в группе сравнения, однако тромбоцитопения остается в среднем в три раза более длительной в сравнении с трансплантацией ПК [5].

Существуют методы оценки потенциала трансплантата восстанавливать количество тромбоцитов в периферическом русле. Так, суммарное содержание уни- и бипотентных колониеобразующих единиц (КОЕ) гранулоцитов-моноцитов (Г+М+ГМ), или мегакариоцитов (Мк), а также CD41+ клеток в трансплантате ПК отрицательно коррелирует с длительностью периода тромбоцитопении [6, 7]. При трансплантации пуповинной крови подобной закономерности не установлено.

Разработанный и запатентованный нами ранее способ экспансии *ex vivo* CD34+ клеток крови в условиях кратковременного (5-6 суток) сокультивирования с мезенхимными стромальными клетками костного мозга (МСК КМ) в присутствии ростовых факторов SCF, FLT-3L и TPO/IL-3 позволяет размножить и сохранить не только более поздние кроветворные предшественники всех миелоидных ростков, но и долговременно репопулирующие костный мозг ГСК, преимущественно ассоциированные в культуре с подложкой [8, 9]. С целью выявления особенностей развития мегакариоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного ростков миелопоэза нами был проведен анализ содержания и прироста уни- и полипотентных миелоидных

колониеобразующих предшественников в ходе экспансии *in vitro* клеток пуповинной крови в сравнении с экспансией клеток периферической крови в тех же условиях.

### Материал и методы исследований

Забор образцов пуповинной крови (n=17) производили после нормальных физиологических родов с информированного согласия рожениц в родильном отделении ГУ РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск. Пунктаты КМ здоровых доноров и пациентов, а также лейкоконцентрат периферической крови пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями были предоставлены Республиканским центром гематологии и пересадки костного мозга. В качестве протоколов мобилизации ГСК применялись Г-КСФ-VAD, Г-КСФ-DHAP, Г-КСФ-Dexa-VEAM. МСК костного мозга (n=4) получали, как описано в работе S. Kosmacheva с соавторами [10]. Для исключения сывороточных компонентов ксеногенного происхождения в культуральной среде вместо эмбриональной телячьей сыворотки использовали сыворотку крови человека группы АВ производства РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

CD34+ клетки пуповинной и периферической крови получали из мононуклеарной фракции и лейкоконцентрата соответственно методом положительной иммуномагнитной сепарации, согласно инструкции производителя (EasySep, Stemcell Technologies, Канада). Клетки сокультивировали с МСК в бессывороточной среде в присутствии 100 нг/мл SCF, 100 нг/мл Flt3-лиганда и 25 нг/мл TPO (все R&D Systems, США) в течение 5-6-ти суток, как описано ранее [8]. При экспансии CD34+ клеток ПК в совместной культуре использовали аутологичные МСК КМ пациента, в случае пуповинной крови – МСК КМ здоровых доноров. Иммунофенотип кроветворных клеток определяли методом многоцветной проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентно меченых моноклональных антител к CD14, CD33, CD34, CD36, CD38, CD41, CD45, CD117, HLA-

DR (Beckman Coulter, Франция). Субпопуляционный состав колониеобразующих единиц (КОЕ) исследовали в полужидкой среде с цитокинами (MethoCult GF+ H4435 и MegaCult-C, Stemcell Technologies, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Анализировали прирост колониеобразующих единиц гранулоцитов (КОЕ-Г), моноцитов (КОЕ-М), гранулоцитов-моноцитов (КОЕ-ГМ), колониеобразующих и бурстобразующих единиц эритроцитов (КОЕ-Э+БОЕ-Э), смешанных колоний, содержащих предшественники миелоидного ряда (КОЕ-ГЭММ), мегакариоцитов (КОЕ-Мк). Секретию цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, Г-КСФ и ГМ-КСФ определяли методом ИФА (Вектор-Бест, Россия; Life Technologies, США) на 2-е сутки после достижения культурами МСК КМ монослоя.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение GraphPad Prism 7. Для оценки различий двух групп использовали t-критерий Стьюдента при нормальном распределении выборок и U-критерий Манна-Уитни в качестве непараметрического метода сравнения. Данные представлены в виде среднего значения (М) для нормально распределенных выборок или медианы (Ме) в случае ненормального распределения и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

### Результаты исследования

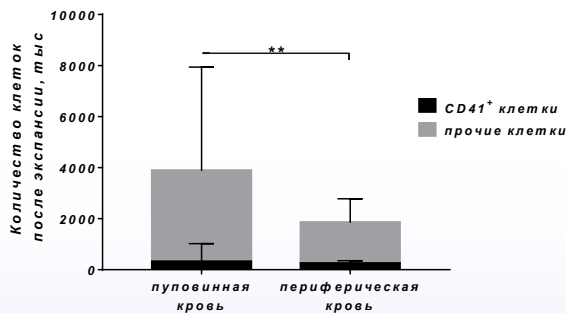
Исходные фракции CD34+-обогащенных моноклеаров пуповинной крови (Ме = 90%, 82-96, n=17,) и лейкоконцентрата Г-КСФ-мобилизованных клеток периферической крови (Ме=95%, 72-99, n=8) были представлены преимущественно коммитированными миелоидными предшественниками с фенотипом CD33+CD38+CD117+HLA-DR+ (более 90%). И те, и другие CD34+ клетки экспрессировали CD45. В результате экспансии *in vitro* количество ядросодержащих клеток (ЯСК) пуповинной крови увеличилось в 33 раза (М, 23-42, n=11), тогда как периферической – только в 13 раз (М, 11-16, n=16), количество CD34+ клеток в 15

(Ме, 7-18) и 9 раз (М, 7-11) соответственно. Различия были статистически значимы (p=0,004 и p=0,013).

Содержание CD41+ мегакариоцитарных клеток в исходных CD34+ фракциях пуповинной и периферической крови не отличалось и составляло 6% (Ме, 1-14, n=7) и 4% (Ме, 3-9), из них 1,3% (Ме, 0,3-5,9) и 1,6% (Ме, 0,2-3) находились в примесной CD34- популяции клеток. По данным проточной цитометрии клетки субпопуляций CD41+CD34+ и CD41+CD34- имеют сходные размеры, гранулярность и морфологию, образуют популяцию, находящуюся в регионе бластов. В ходе экспансии в пуповинной крови содержание CD41+CD34+ и CD41+CD34- клеток статистически значимо не изменялось (2% (Ме), 0,6-8,1 и 3% (Ме), 1-8 соответственно), таким образом, их количество увеличивалось пропорционально общему приросту ЯСК. В ПК происходило увеличение содержания CD41+ клеток до 15% (Ме, 7-26, n=6, p=0,036). Основной прирост CD41+ клеток периферической крови происходил за счет фракции CD41+CD34+ клеток: после экспансии их доля увеличилась с 4% (Ме, 3-6) до 11% (Ме, 6-23), тогда как доля CD41+CD34- клеток статистически значимо не изменилась (1,6% (Ме, 0,2-3) на 1-е и 2% (Ме, 1-6) на 6-е сутки экспансии). Литературные данные подтверждают наличие двух типов мегакариоцитарной дифференцировки, связанных с экспрессией CD34: в пуповинной крови вследствие альтернативного пути созревания предшественники имеют преимущественно фенотип CD41+CD34-, тогда как в культуре ПК – CD41+CD34+ [11]. В результате, несмотря на значимую разницу по приросту общего числа ЯСК, полученное на 6-е сутки экспансии количество CD41+ клеток в культурах пуповинной крови и ПК не различалось (рисунок 1).

Используемая при экспансии комбинация цитокинов способствует главным образом приросту ранних некоммитированных предшественников. При этом рецептор к SCF сохраняется на клетках гранулоцитарно-моноцитарного ростка до поздних ста-





**Рисунок 1** – Количество ЯСК и CD41+ клеток пуповинной и периферической крови на 6-е сутки экспансии 100 тыс. CD34+ клеток (Me, 95% ДИ)

дий созревания, что будет способствовать их преимущественному преобладанию [12]. После экспансии содержание коммитированных клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда (CD14+, CD15+) в культуре статистически значимо увеличивалось (таблица 1). Одновременно увеличивалась доля клеток, выражающих CD36 – общий маркер ранних бипотентных эритроидно-мегакариоцитарных предшественников и созревающих моноцитов.

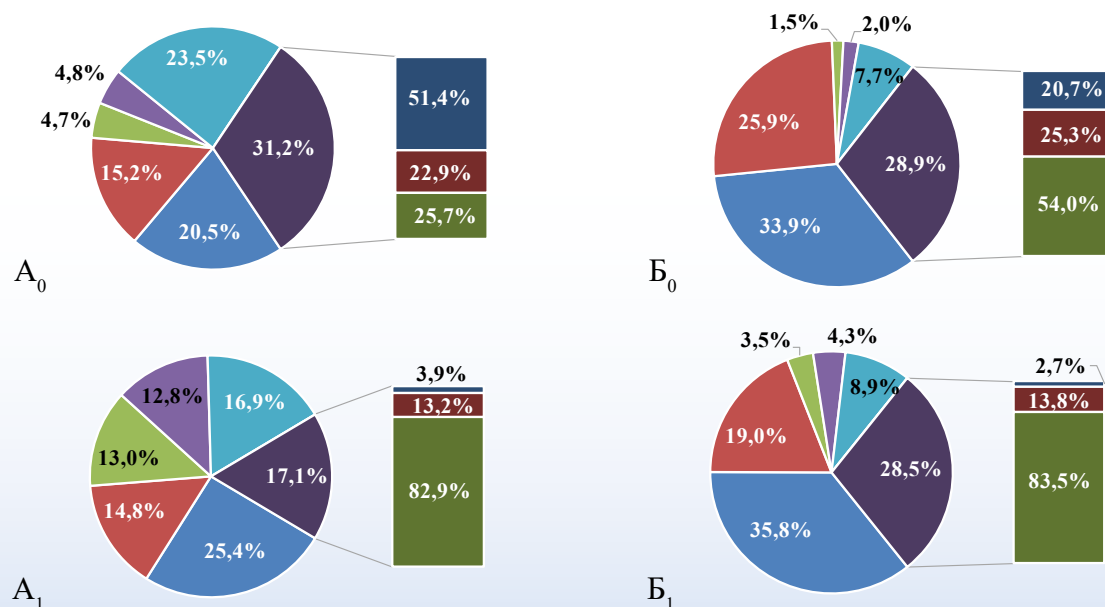
Анализ колониеобразования показал, что в исходных культурах клеток пуповин-

**Таблица 1** – Содержание клеток пуповинной крови, несущих линейно-специфические маркеры до и после экспансии *in vitro*

Фенотип	Содержание клеток (Me, 95% ДИ), %	
	до экспансии (n=5)	после экспансии (n=5)
CD41+	5,9 (1,3-14,1)	3,2 (2,7-20)
CD14+	2,9 (2-4,3)	10 (7,7-19,6)*
CD15+	4,7 (4-6,6)	26,5 (26,3-30,7)*
CD36+	11 (8-14)	29,8 (24,9-43,4)*

\* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

ной и периферической крови содержание КОЕ-Мк не отличалось, тогда как их распределение по размерам было различным (рисунок 2 A<sub>0</sub>, B<sub>0</sub>). Размеры КОЕ-Мк свидетельствуют о пролиферативном потенциале колониеобразующей клетки и косвенно указывают на её степень созревания: ранние предшественники образуют более крупные колонии. Исходно среди КОЕ-Мк пуповинной крови, в отличие от ПК, преобладали крупные колонии с числом более 50 мегакариоцитов. После экспансии распределение колоний по размерам внутри



А – пуповинная кровь, Б – периферическая кровь;

0 – до экспансии *in vitro*, 1 – после экспансии *in vitro*

**Рисунок 2** – Субпопуляционный состав КОЕ CD34+-обогащенных фракций пуповинной и периферической крови (обозначения в тексте)

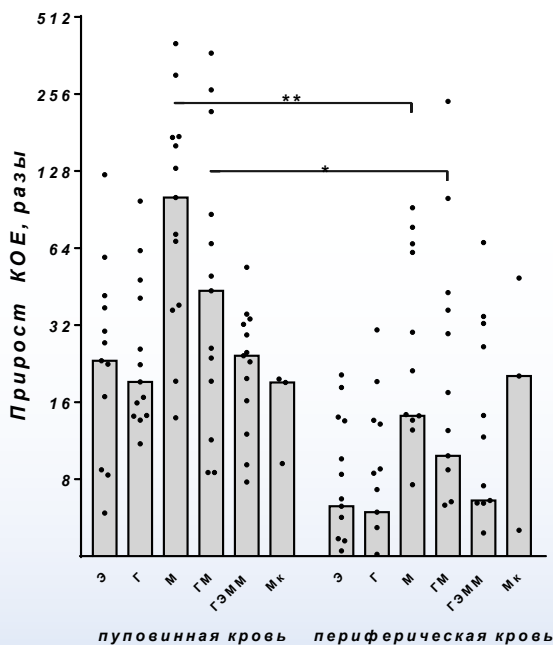
мегакариоцитарного роста становилось одинаковым в пуповинной крови и в ПК. Преимущественно образовывались малочисленные колонии, содержащие не более 20 мегакариоцитов (рисунок 2 А<sub>1</sub>, Б<sub>1</sub>). Образование более крупных КОЕ-Мк клетками пуповинной крови в сравнении с ПК описывается как одно из основных различий между данными типами клеток [13]. После экспансии доля КОЕ-Мк пуповинной крови в общем пуле миелоидных КОЕ, в отличие от ПК, снижалась почти в 2 раза (рисунок 2 А<sub>1</sub>, Б<sub>1</sub>).

Приросты большинства миелоидных колоний (КОЕ-Э+БОЕ-Э, КОЕ-Г и КОЕ-ГЭММ) после экспансии клеток пуповинной крови и ПК соответствовали приростам ЯСК. Приросты КОЕ-Мк пуповинной крови в среднем были почти в 2 раза ниже прироста ЯСК, тогда как в ПК наблюдалась обратная закономерность. При этом приросты КОЕ-Мк в пуповинной крови и ПК не имели статистически значимых различий ( $p=0,7$ ) (рисунок 3) и составляли 19 (9-20) и 20 (5-49) раз соответственно, что согла-

суется с данными анализа CD41+ клеток методом проточной цитометрии.

Среди КОЕ других ростков кроветворения в исходной фракции CD34+ клеток пуповинной крови выявлялось большее содержание мультипотентных КОЕ-ГЭММ, чем в ПК, тогда как в ПК была большая, чем в пуповинной крови, доля унипотентных БОЕ и КОЕ эритроидного и гранулоцитарного ростков (рисунок 2 А<sub>0</sub>, Б<sub>0</sub>). Содержание КОЕ-М и КОЕ-ГМ в обоих случаях было незначительным и не превышало 2-5% от всех миелоидных колоний (рисунок 2 А<sub>0</sub>, Б<sub>0</sub>). После экспансии ПК сумма уни- и бипотентных КОЕ гранулоцитарно-моноцитарного ряда (КОЕ-Г+М+ГМ) значимо не менялась в субпопуляционном составе, также как и пропорция мультипотентных и эритроидных КОЕ. Однако доля КОЕ-М и КОЕ-ГМ увеличивалась с 1,5-2% до 4% за счет снижения содержания КОЕ-Г (рисунок 2 Б<sub>0</sub>, Б<sub>1</sub>). В случае пуповинной крови доля уни- и бипотентных КОЕ, содержащих предшественники моноцитов (КОЕ-М и КОЕ-ГМ), также увеличивалась (до 13% каждая), тогда как доля КОЕ-Г оставалась постоянной. В результате в культуре клеток пуповинной крови, полученной после экспансии, количество КОЕ моноцитарного ряда стало сопоставимо с количеством других миелоидных КОЕ (КОЕ-Г, КОЕ-ГЭММ) (рисунок 2 А<sub>1</sub>).

Отличительной особенностью экспансии пуповинной крови в сравнении с ПК является преимущественный прирост КОЕ-М и КОЕ-ГМ 101, (37-175) против 14 (4-62) раз,  $p=0,003$  и 92 (11-218) против 10 (2-37),  $p=0,025$ ) (рисунок 3). Преимущественный прирост уни- и бипотентных предшественников моноцитарного ростка *in vitro* может быть стимулирован условиями культивирования: добавлением в питательную среду рекомбинантного Flt3-лиганда и секрецией подложкой МСК цитокинов, поддерживающих данный росток. 60-80% CD34+ клеток несут рецептор Flt3, экспрессия которого значительно возрастает при созревании клеток в гранулоцитарно-моноцитарном направ-



**Рисунок 3** – Приросты КОЕ после экспансии CD34+ клеток пуповинной или периферической крови *in vitro* в течение 6 суток (обозначения в тексте)

лении, тогда как на предшественниках мегакариоцитарно-эритроидного ростка – сокращается. Кроме того, рецептор Flt3 выявляется и на более зрелых миеломоноцитарных клетках [14].

Известно, что 30-50% CD34+ клеток экспрессируют рецептор к ИЛ-6, при этом большая часть этих клеток дает начало КОЕ-ГМ [3, 5]. В двухдневной кондиционированной среде от культур МСК КМ методом ИФА нами была выявлена высокая биологически значимая концентрация ИЛ-6 (4,1 (3,5-4,6) нг/мл). Содержание хемокина ИЛ-8, гранулоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующих факторов было низким или не выявлялось используемыми тест-системами (0,3 (0,15-0,4) нг/мл, <20 пг/мл и 3 пг/мл соответственно).

Культуральные условия не могут объяснить повышенный прирост КОЕ-М и КОЕ-ГМ в пуповинной крови в сравнении с ПК. Выявленные различия могут быть связаны с особенностями гемопоэза у детей и взрослых. Типы миелоидных клеток у новорожденных и взрослых отличаются функционально, и даже одинаковые условия культивирования не всегда нивелируют эту разницу, как показано при получении эритроцитов пуповинной крови, содержащих фетальный гемоглобин, или мегакариоцитов, существенно отличающихся по ploидности и, соответственно, по способности к тромбоцитобразованию от аналогичных клеток взрослого. В отличие от клеток эритроидного и мегакариоцитарного ростков, способность моноцитов и гранулоцитов новорожденных к фагоцитозу и цитотоксической активности уступает взрослому незначительно и проявляется только в сужении спектра инфекций [15]. Повышенный прирост колоний унипотентных предшественников моноцитарного ряда и рост содержания CD14+ клеток в пуповинной крови при экспансии *in vitro* указывает на онтогенез-обусловленные особенности моноцитарного ростка кроветворения. Выявленные закономерности согласуются с данными по увеличению

в 1,7 раза количества КОЕ-М в ПК детей в LTC-IC-тесте в сравнении с клетками взрослых [16] и более эффективному приживлению моноцитарного ростка после трансплантации пуповинной крови [17].

Прирост CD41+ и КОЕ-Мк пуповинной крови в наших исследованиях значимо не отличался от ПК. По-видимому, количественный прирост данных клеток полностью не компенсирует их функционально-качественные отличия, – в частности, низкую экспрессию на мегакариоцитарных предшественниках пуповинной крови хемокинового рецептора CXCR4, отвечающего за миграцию в КМ [13]. Поэтому предварительная экспансия пуповинной крови *ex vivo* может иметь меньшее влияние на приживление тромбоцитарного ростка после внутривенной трансплантации, чем на приживление нейтрофильного и моноцитарного.

### Заключение

Экспансия CD34+ клеток пуповинной крови на подложке МСК КМ в присутствии цитокинов SCF, Flt3-лиганда и ТРО приводит к статистически значимо большему приросту ядросодержащих и CD34+ клеток, чем экспансия ПК в тех же условиях ( $p=0,004$  и  $p=0,013$ ). После экспансии популяция клеток пуповинной крови, коммитированных в мегакариоцитарном направлении, представлена в равной степени CD41+CD34+ и CD41+CD34- клетками, тогда как ПК – преимущественно CD41+CD34+ клетками. Общий прирост CD41+ клеток не отличается в зависимости от источника крови ( $p>0,05$ ).

Показано, что CD34+ клетки пуповинной крови и ПК по-разному отвечают на одни и те же стимулы в культуре *in vitro*, что может быть обусловлено различиями регуляции миелопоэза в процессе онтогенеза. Отличительной особенностью экспансии пуповинной крови в сравнении с ПК является преимущественный прирост КОЕ-М и КОЕ-ГМ, который приводит к увеличению их пропорции до значений, сопоставимых с гранулоцитарным рост-

ком. При этом прирост КОЕ-Мк пуповинной крови – ниже ожидаемого в два раза и не отличается от аналогичного для ПК. После экспансии в культуре пуповинной крови наблюдается перераспределение долей КОЕ: увеличение пропорции моноцит-содержащих колоний (КОЕ-М и КОЕ-ГМ) и относительное угнетение мегакариоцитарного роста.

Коллектив авторов выражает благодарность за предоставленные для исследования образцы КМ, лейкоцитарного концентрата и пуповинной крови заведующему отделением анестезиологии и реанимации №3 (гематологическим) ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Оводку Александру Евгеньевичу и врачу родильного отделения ГУ РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск Литвинович Наталье Георгиевне. А также сотруднику ГУ РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова Северину Игорю Николаевичу за анализ иммунофенотипа клеток методом проточной цитометрии.

Исследования проведены в рамках грантов Программы Союзного государства «Разработка новых методов и технологий восстановительной терапии патологически измененных тканей и органов с использованием стволовых клеток» и ГНПТ «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Трансплантология и регенеративная медицина».

### Библиографический список

1. Comparative outcomes between cord blood transplantation and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in patients with hematologic malignancies: a single-institute analysis / Y. Chen [et al.] // Chinese medical journal. – 2013. – №. 13. – P. 2499-2503.

2. Hematopoietic activity of human short-term repopulating cells in mobilized peripheral blood cell transplants is restricted to the first 5 months after transplantation / O. Zavidij [et al.] // Blood. – 2010. – №. 24. – P. 5023-5025. doi: 10.1182/blood-2010-02-271528

3. Barker, J.N. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies/ J.N. Barker, A. Scaradavou, C.E. Stevens // Blood. – 2010. – №. 9. – P. 1843-1849. doi: 10.1182/blood-2009-07-231068

4. Lund, T.C. Umbilical cord blood expansion: are we there yet? / T.C. Lund // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2018. – №. 7. – P. 1311-1312. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.002

5. Phase I/II study of stem-cell transplantation using a single cord blood unit expanded *ex vivo* with nicotinamide / M.E. Horwitz [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2019. – №. 5. – P. 367. doi: 10.1200/JCO.18.00053

6. Relationship of infused CFU-GM and CFU-Mk mobilized by chemotherapy with or without G-CSF to platelet recovery after autologous blood stem cell transplantation / Y. Takamatsu [et al.] // Experimental hematology. – 1995. – №. 1. – P. 8-13.

7. CD41+ and CD42+ hematopoietic progenitor cells may predict platelet engraftment after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation / T. Demirer [et al.] // Journal of Clinical Apheresis: The Official Journal of the American Society for Apheresis. – 2001. – №. 2. – P. 67-73. doi: 10.1002/jca.1015

8. Васина, Е.В. Экспансия кроветворных клеток пуповинной и периферической крови в совместной культуре с механизмами стромальными клетками человека / Е.В. Васина, В.С. Костюнина, Н.В. Петёвка // Гематология и трансфузиология. – 2015. – Т. 60, № 2. – С. 22-26.

9. Петёвка, Н.В. Способ экспансии *ex vivo* кроветворных клеток человека: пат. 26459 Евраз.: МПК С12N 5/078, С12N 5/0789 / Н.В. Петёвка, Е.В. Васина, В.С. Костюнина; заявитель и патентообладатель: РНПЦ трансфузиол. и мед. биотехнологии. – №201500099; заявл. 27.11.14; опубл. 28.04.17, Бюл. № 4. – 1 с.

10. Hepatogenic potential of human bone marrow and umbilical cord blood mesenchymal stem cells / S.M. Kosmacheva [et al.] // Bulletin of experimental biology and medi-

cine. – 2011. – №. 1. – P. 142-149. doi: 10.1007/s10517-011-1276-1

11. Different expression of CD41 on human lymphoid and myeloid progenitors from adults and neonates / N. Debili [et al.] // *Blood*. – 2001. – №. 7. – P. 2023-2030. doi: 10.1182/blood.v97.7.2023

12. Ex vivo expansion of megakaryocyte progenitor cells: cord blood versus mobilized peripheral blood / C.D. Bruyn [et al.] // *Stem cells and development*. – 2005. – №. 4. – P. 415-424. doi: 10.1089/scd.2005.14.415

13. Liu, Z.J. Neonatal and adult megakaryopoiesis / Z.J. Liu, M. Sola-Visner // *Current opinion in hematology*. – 2011. – №. 5. – P. 330-337. doi: 10.1097/MOH.0b013e3283497ed5

14. Functional and phenotypic characterization of cord blood and bone marrow subsets expressing FLT3 (CD135) receptor tyrosine kinase / I. Rappold [et al.] // *Blood*. – 1997. – №. 1. – P. 111-125.

15. Marodi, L. Characteristics and functional capacities of human cord blood granulocytes and monocytes / L. Marodi, P.C.J. Leijh, R. Van Furth // *Pediatric research*. – 1984. – №. 11. – P. 1127. doi: 10.1203/00006450-198411000-00014

16. Granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood CD34+ cells from children contain the same levels of long-term culture-initiating cells producing the same numbers of colony-forming cells as those from adults, but display greater *in vitro* monocyte/macrophage potential / N. Boiret [et al.] // *British journal of haematology*. – 2001. – №. 3. – P. 806-813. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02604.x

17. Monocyte Subpopulation Recovery as Predictors of Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes / L.M. Turcotte [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – №. 5. – P. 883-890. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.003

V.S. Kostyunina, E.V. Vasina, N.V. Goncharova, N.V. Petyovka

#### DEVELOPMENTAL PATTERNS OF GRANULOCYTE-MONOCYTE AND MEGAKARYOCYTE LINEAGES FROM CORD AND PERIPHERAL BLOOD CD34+ CELLS

The 6-days expansion of cord blood (CB) and mobilized peripheral blood (PB) CD34+ cells in co-culture with BM MSCs with addition of SCF, Flt3 ligand and TPO was performed. Fold expansion of CB cells was higher: 33 (23-42) for CB nucleated cells (TNC) vs 13 (11-16) for PB TNC ( $p=0,004$ ) and 15 (7-18) for CB CD34+ cells vs. 9 (7-11) for PB CD34+ cells ( $p=0,013$ ). The mean fold expansion of CFU-E, BFU-E, CFU-G, CFU-GEMM cord blood was comparable to TNC fold increase. The high production of CFU-M and CFU-GM after the CB expansion is a distinctive difference of CB myelopoiesis, in contrast to PB cells (130 (37-175) vs. 28 (4-62),  $p = 0,003$ ; 44 (11-218) vs. 10 (2-37),  $p = 0,025$ ). CB CFU-Mk fold expansion was lower than expected and was the same as PB CFU-Mk (19 (9-20) vs. 20 (5-49),  $p = 0,7$ ). These data is consistent with ineffective counteraction of chemotherapy-induced thrombocytopenia by transplantation of expanded CB. Different CD34 expression on CB and PB megakaryocyte progenitors was observed. Ontogenically related myelopoiesis of CB and PB cells leads to different proliferative responses to cultural stimuli. Despite the same cultural conditions, only in the CB culture there was a redistribution of CFU proportions: a significant increase of monocyte-containing colonies (CFU-M and CFU-GM) and inhibition of the megakaryocytic lineage.

**Key words:** CD34+ cells, expansion *in vitro*, cord blood, CFU-GM, CFU-Mk

Поступила 30.12.2019

УДК 616.831-005.4-  
615.38/.849.19:612.015.11

Т.А. Прокопенко<sup>1</sup>, Н.И. Нечипуренко<sup>1</sup>,  
А.Н. Батян<sup>2</sup>, И.Д. Пашковская<sup>1</sup>,  
А.П. Зажогин<sup>3</sup>

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БИОЖИДКОСТЕЙ И ПРО-, АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>УО «МГЭИ им. А.Д. Сахарова» БГУ, г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>УО «Белорусский государственный университет», г. Минск, Беларусь

Цель работы – изучить морфологическую структуру дегидратирующих капель цельной крови и плазмы, про-, антиоксидантное состояние крови у пациентов с хронической ишемией головного мозга под влиянием лазерной гемотерапии различных длин волн. В исследовании приняли участие 42 пациента, которые были разделены на три группы в зависимости от получаемого лечения (1-я группа дополнительно к стандартной терапии (СТ) получала 8-10 сеансов внутривенного лазерного облучения крови, 2-я группа – к СТ 8-10 сеансов надвенозного лазерного облучения крови, 3-я группа – стандартную терапию). Было показано, что у пациентов на момент госпитализации имеются изменения в морфологической структуре дегидратирующих капель биожидкостей, которые проявлялись появлением широких, трехлучевых и жгутовых трещин в цельной крови и потерей симметрии в плазме. Была выявлена низкая активность супероксиддисмутазы в крови пациентов 1-й и 2-й групп, которая нормализовалась после проведенного курсового лечения с включением лазерной гемотерапии различных длин волн.

**Ключевые слова:** хроническая ишемия головного мозга, дегидратация капель биожидкости, морфологическая структура, про-, антиоксидантное состояние, лазерная гемотерапия

### Введение

В настоящее время цереброваскулярные заболевания ишемического генеза являются серьезной проблемой. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга неуклонно растет во всем мире и, в том числе, в Республике Беларусь.

Хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия – ДЭ) – прогрессирующее хроническое диффузное или мультифокальное нарушение мозгового кровообращения, проявляющееся неврологическими синдромами и когнитивными нарушениями, которое относится к числу наиболее распространенных сосудистых заболеваний, нередко начинаясь в трудоспособном возрасте. Наиболее частыми причинами сосудистой энцефалопатии являются атеросклероз артерий и артериальная гипертензия [1].

В зависимости от выраженности клинических симптомов ДЭ подразделяют на 3 стадии. Первая стадия ДЭ характеризуется в основном субъективными и вегетативными расстройствами, однако нередко определяются незначительно выраженные неврологические синдромы, например, амиостатический, вестибулярный, когнитивный и другие. Как правило, пациенты с 1-й стадией могут долгое время быть трудоспособными и при лечении может наступить некоторый регресс неврологических симптомов.

У пациентов с ДЭ 2-й стадии усугубляются когнитивные нарушения, становятся более выраженными неврологические синдромы, нередко теряется трудоспособность. При проведении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной

томографии (МРТ), а также при ультразвуковом доплерографическом обследовании брахиоцефальных и внутричерепных сосудов на этой стадии, как правило, определяются органические изменения в головном мозге. Вместе с тем следует отметить, что в клинических проявлениях ДЭ нередко отсутствует соответствие между выраженностью неврологических нарушений и результатами параклинических методов исследования. В клинической картине 2-й или 3-й стадии ДЭ часто у одного пациента определяется одновременно несколько синдромов: псевдобульбарный и когнитивный, амиостатический и атактический, вестибуло-атактический и синкопальный. Наиболее часто с другими синдромами сочетается когнитивный. Как правило, в 3-й стадии заболевания диагностируются выраженные когнитивные изменения, органическая неврологическая симптоматика, тазовые нарушения [2].

Патогенез сосудистых ишемических поражений головного мозга достаточно хорошо изучен [3]. В результате снижения уровня кислорода в артериальной крови, с одной стороны, и токсического воздействия недоокисленных продуктов (оксидантный стресс), с другой, нарастает комплекс патобиохимических расстройств. Это обуславливает развитие первичной и прогрессирование вторичной церебральной ишемии. Как известно, дефицит кислорода приводит к ограничению аэробного образования энергии вследствие нарушения энергосинтезирующей функции дыхательной цепи митохондрий. Изменение функций дыхательной цепи митохондрий вызывает нарушение процесса окислительного фосфорилирования. Одновременно с этим активизируется гликолиз, который является альтернативным окислительному фосфорилированию процессом. В результате происходит накопление активных форм кислорода (АФК), истощение запасов эндогенных антиоксидантов и активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), что приводит к гибели клеток мозга [4].

Нарушение энергетического метаболизма, сопряженного с образованием АФК, приводит к изменению трансмембранных ионных потоков, накоплению внутриклеточного кальция и развитию глутамат-кальциевой эксайтотоксичности. Усиление свободнорадикальных процессов и развитие окислительного стресса являются одними из важнейших патогенетических звеньев поражения центральной нервной системы.

В антиоксидантной системе (АОС) защиты клеток от свободнорадикального окисления важнейшую роль играет фермент супероксиддисмутаза (СОД), который обеспечивает начальную фазу обезвреживания наиболее токсичных супероксидных анион-радикалов в реакции дисмутации с образованием перекисей водорода. Затем в реакции обезвреживания перекисей водорода участвует фермент каталаза.

Одним из методов коррекции нарушений, возникающих при ишемии головного мозга, может быть лазерная гемотерапия в сочетании с лекарственными средствами, в частности, внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) в красной области спектра или надвенное лазерное облучение крови (НЛОК) в инфракрасной спектральной области, обладающие антиоксидантными, иммуномодулирующими, противовоспалительными свойствами [5, 6]. Адаптогенное действие низкоинтенсивного лазерного излучения реализуется на клеточном, тканевом, системном уровнях [6, 7]. Результатом действия лазерной гемотерапии является ответ системы регулирования гомеостаза на развитие патологических процессов в отдельных органах и тканях, поэтому изучение действия различных длин волн низкоинтенсивного лазерного излучения при cerebrovasкулярных заболеваниях актуально.

В последнее время в медицинской диагностике становятся более актуальными методы исследования структур, образующихся при кристаллизации солей в биожидкостях. На практике для диагностики используется метод клиновидной дегидратации биожидкостей, разработанный Шабалиным В.Н. и Шатохиной С.Н. [8].

Кристаллы солей выпадают в виде зерен, образуют дендриты, а биологическая компонента жидкости создает сложную лепестковую структуру. Этот метод обладает неоспоримыми достоинствами для диагностики различных заболеваний человека на доклинической стадии.

При различных вариантах нарушения мозгового кровообращения, в частности ДЭ, высохшая капля биожидкости может иметь, отличную от здорового человека структуру в зависимости от кинетики испарения воды из капли: вода уходит, а в оставшейся субстанции образуется густой гель и кристаллизуются соли [9].

**Цель работы:** изучить морфологическую структуру дегидратирующих капель цельной крови и плазмы, про-, антиоксидантное состояние у пациентов с ДЭ под влиянием лазерной гемотерапии.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие 42 пациента с ДЭ 1-й и 2-й стадий, госпитализированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии г. Минска, которые были разделены на три группы: первую группу составили 15 пациентов (средний возраст  $69,1 \pm 12,1$  лет), которые дополнительно к стандартной терапии (СТ) получали 8-10 сеансов ВЛОК с помощью полупроводникового лазера «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм; вторую группу – 12 пациентов (средний возраст  $67,9 \pm 5,8$  лет), которые дополнительно к СТ получали 8-10 сеансов НЛОК с помощью аппарата квантовой терапии «Витязь» с длиной волны 0,85 мкм; в третью группу вошли 15 пациентов (средний возраст  $65,8 \pm 13,0$  лет), которые получали СТ. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц (средний возраст  $56,6 \pm 8,1$  лет). Критериями включения в исследование явились наличие диффузной неврологической симптоматики на фоне системного поражения сосудов (стенозирующий атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, экстравазальная компрессия позвоночных артерий) и характерных изменений на КТ или МРТ.

На 1-е-2-е сутки после госпитализации, а также после курсового лечения определяли активность СОД в цельной крови по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [10]. Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка [11]. Концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), исследовали по методике, модифицированной В.А. Костюком [12]. Количественное определение антиоксидантной активности (АОА) в сыворотке крови проводили спектрофотометрически с помощью набора реагентов «Оксистат» производства ИБОХ НАНБ (РБ).

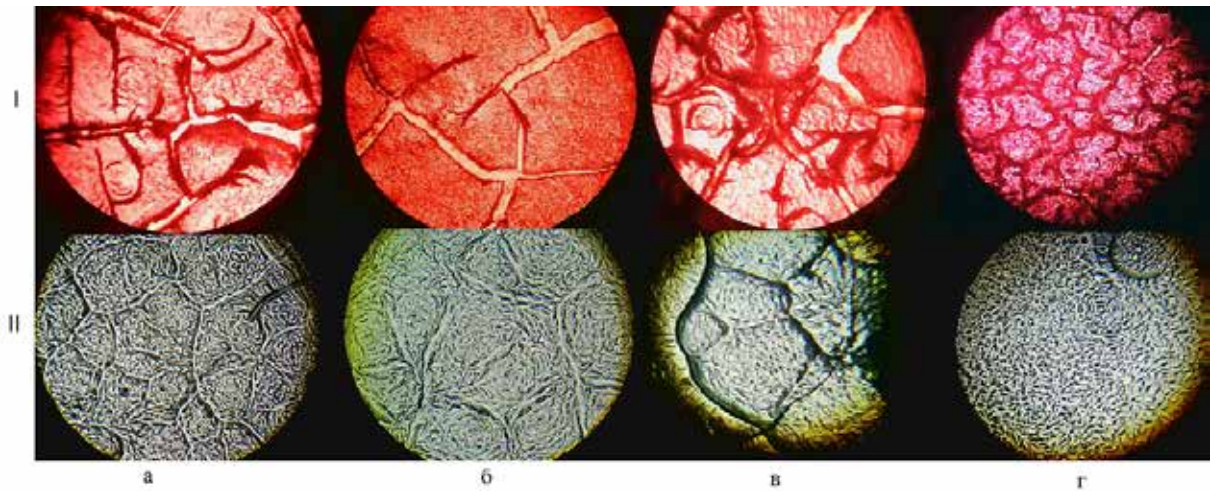
Для морфоструктурного анализа дегидратирующих капель крови и плазмы, который проводили до и после лечения, образцы готовили по следующей методике: каплю цельной крови или плазмы наносили на поверхность тщательно промытой подложки из полиметилметакрилата с помощью микропипетки. Объем капли составлял 10 мкл. Процесс сушки проходил при температуре 20-25°C и относительной влажности воздуха 60-65% в течение 90-120 минут. Для получения снимков использовали оптический микроскоп Биолам (Россия) со светодиодной подсветкой и веб-камерой (окуляр 9х, объектив 15х).

При статистической обработке результатов применяли программу Statistica 10.0; использовали параметрические (подсчет возраста пациентов и здоровых лиц) и непараметрические методы. Сравнение изучаемых показателей с данными здоровых лиц осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между показателями до и после лечения оценивали по T-критерию Вилкоксона. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования**

В процессе высыхания капли биожидкости испарение происходит равномерно по всей её поверхности. При этом наблюдается неравномерное распределение растворенных в капле веществ в связи с тем, что она имеет разную толщину слоя: тон-





**Рисунок 1** – Морфологическая структура дегидратирующих капель крови и плазмы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией до лечения (увеличение  $\times 135$ )

кую на периферии, утолщенную в центре. При высыхании капли в силу действия осмотических сил возрастает концентрация соли в центральной области, а белки и другие растворенные вещества с высоким молекулярным весом перемещаются на периферию капли. В результате полного высыхания капли биожидкости соли вытесняют органические вещества из воды с образованием твердой фазы и формированием краевой зоны, представленной структурами органического происхождения, и центральной кристаллической – солевыми образованиями.

Механизмы переноса коллоидных частиц в высыхающих каплях в настоящее время достаточно хорошо изучены как теоретически, так и экспериментально [13]. Однако влияние диффузии на перемещение внутри капли молекул малого размера (соли) при ДЭ требует дальнейшего изучения.

На рисунке 1 представлена морфологическая структура центральной зоны дегидратирующих капель крови (I) и плазмы (II) пациентов до лечения (а, б, в) и здорового лица (г).

В центральной зоне здорового человека мы видим четко структурированную, мелкоячеистую картину растрескиваний. В то время как качественный сравнительный анализ структуры поверхности образцов цельной крови показал, что у

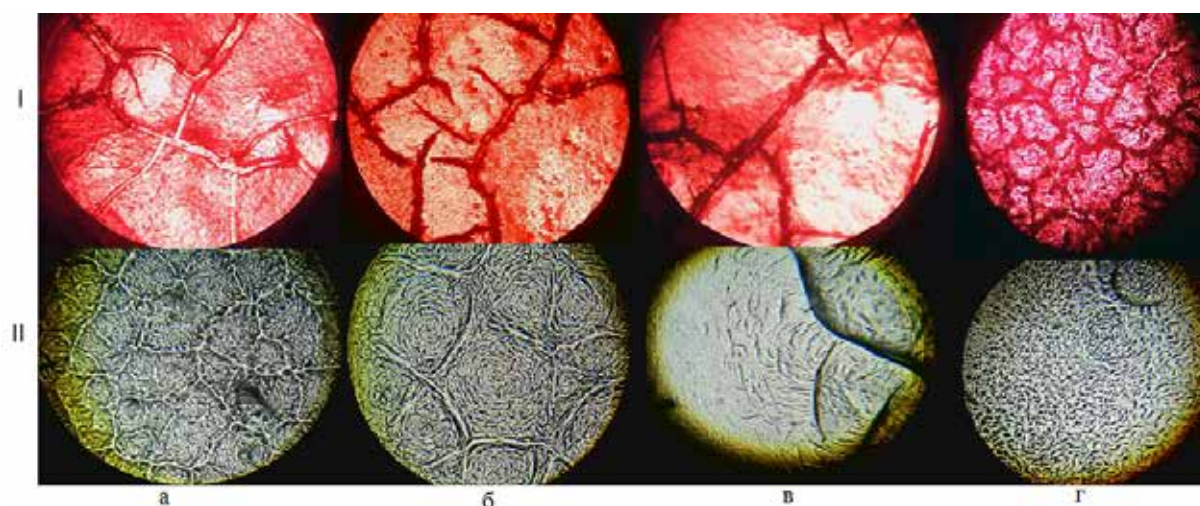
пациентов с ДЭ имеются отличия от здоровых лиц: преобладает наличие широких (маркер склеротических изменений), трехлучевых (признак застойных явлений в организме, в том числе в тканях головного мозга) и штриховых (признак ДЭ) трещин, также у некоторых пациентов имеются жгутовые трещины, которые свидетельствуют о гипоксии [14].

Структура фаций плазмы пациентов с ДЭ также отличается от здоровых лиц, она характеризуется потерей симметрии расположения основных элементов фации и появлением трещин в центральной зоне.

На рисунке 2 представлена морфологическая структура дегидратирующих капель крови (I) и плазмы (II) пациентов после лечения (а – СТ+ВЛОК, б – СТ+НЛОК, в – СТ) и здорового лица (г).

После проведенной терапии у всех пациентов наблюдается улучшение морфоструктуры дегидратирующих капель крови (практически не наблюдается штриховых трещин, уменьшается количество широких и жгутовых трещин), но не происходит полной нормализации. Морфологическая структура дегидратирующих капель плазмы у пациентов, получавших лазерную гемотерапию, после лечения практически не изменялась.

Изученные показатели про-, антиоксидантной системы крови пациентов



**Рисунок 2** – Морфологическая структура дегидратирующих капель крови и плазмы у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после лечения (увеличение  $\times 135$ )

на момент госпитализации и после проведенного лечения в различных группах представлены в таблице. Сравнительный анализ биохимических показателей у пациентов 3-х групп до лечения был проведен и не выявил статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

На момент госпитализации у пациентов 1-й и 2-й групп показано статистически значимое снижение активности СОД ( $p_1 = 0,005$  и  $p_1 = 0,01$  соответственно) относительно группы здоровых лиц. Известно, что уменьшение активности СОД приводит к избыточному образованию наиболее

**Таблица** – Показатели про-, антиоксидантной системы крови у пациентов с ДЭ до и после проведенной терапии и у здоровых лиц

Показатель	1-я группа, пациенты с ДЭ (ВЛОК), n=15	2-я группа, пациенты с ДЭ (НЛОК), n=12	3-я группа, пациенты с ДЭ (СТ), n=15	Контрольная группа, здоровые лица, n=20
СОД, Е/мл до лечения	75,4 (62,1-105,5) $p_1 = 0,005$	76,8 (60,2-105,2) $p_1 = 0,01$	104,3 (75,0-110,2)	106,3 (92,9-117,6)
СОД, Е/мл после лечения	86,3 (59,9-122,3)	77,8 (63,4-130,5)	88,9 (71,6-107,3)	
Каталаза, усл.ед./с*мл до лечения	12,6 (7,2-18,0)	11,4 (5,7-21,3)	19,2 (11,4-27,0)	18,6 (13,2-28,8)
Каталаза, усл.ед./с*мл после лечения	21,0 (10,8-31,8)	27,9 (8,7-46,2) $p_{\bullet} = 0,01$	21,0 (13,2-33,0)	
ТБК-П, мкмоль/л до лечения	2,46 (2,15-2,84)	2,16 (1,73-2,92)	2,15 (1,69-3,33)	2,08 (1,8-2,69)
ТБК-П, мкмоль/л после лечения	2,0 (1,77-2,46)	2,0 (1,77-2,5)	2,15 (1,8-2,62)	
АОА, ммоль/л до лечения	2,7 (2,63-3,0)	2,21 (1,34-2,58)	2,18 (2,0-2,56)	2,11 (1,87-2,56)
АОА, ммоль/л после лечения	2,91 (2,56-3,08)	2,15 (1,24-2,63)	2,24 (1,92-2,48)	

Примечания.  $p_1$  – достоверность различий по сравнению с данными здоровых лиц;  
 $p_{\bullet}$  – достоверность различий по сравнению с данными до лечения.

агрессивной формы кислородных радикалов – синглетного кислорода и рассматривается как неблагоприятный признак, указывающий на снижение неспецифической резистентности организма. Также была выявлена тенденция к уменьшению активности каталазы (32,3% в 1-й группе и 38,7% во 2-й группе) и повышению концентрации ТБК-П в 1-й группе на 18%, что свидетельствует об активации процессов ПОЛ и недостаточной защите клеток от воздействия свободных радикалов у обследованных пациентов, наиболее выраженные в 1-й группе наблюдения.

Значения про-, антиоксидантных показателей в крови пациентов 3-й группы на момент поступления в стационар не имели статистически значимых отличий от практически здоровых лиц.

После использования ВЛОК и НЛОК в сочетании со стандартной терапией у пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно, выявлены возрастание активности СОД на фоне незначительного снижения концентрации ТБК-П. При этом во 2-й группе пациентов после применения НЛОК показано статистически значимое повышение активности каталазы с 11,4 (5,7-21,3) до 27,9 (8,7-46,2) усл.ед./с×мл ( $p = 0,01$ ) по сравнению с данными до лечения. Известно, что повышение активности СОД при соответствующей активации других антиоксидантных ферментов, главным образом каталазы, является благоприятным изменением в организме из-за эффективного разложения перекиси водорода, избыточно образующейся при дисмутации супероксидного аниона, и, следовательно, оказывает цитопротективное действие [15].

Анализ АОА сыворотки крови у пациентов с ДЭ всех групп до и после лечения, оценивающей концентрацию водорастворимого аналога витамина Е (тролокса), который считается наиболее распространенным природным антиоксидантом, содержащимся в сыворотке и в плазматических клеточных мембранах, также оказывающим влияние на содер-

жание продуктов ПОЛ [16], не установил достоверной разницы по сравнению с контрольной группой.

По данным литературы, пути активации ПОЛ в патогенезе хронической ишемии мозга связаны с собственно ишемическим повреждением головного мозга и/или с поражением сердечно-сосудистой системы в целом при атеросклерозе и артериальной гипертензии. В нарушении свободнорадикальных процессов у пациентов с ДЭ выделяют начальную стадию, когда нарушение кровотока и гипоксия приводят к интенсивной генерации АФК и мобилизации собственной АОС. С нарастанием гипоксии мозга происходит истощение эндогенных антиоксидантных ресурсов, в результате чего выраженные изменения качественного и количественного липидного и белкового составов клеточных мембран, повреждение окислителями ДНК, дисбаланс АОС могут привести к интенсивному апоптозу нейронов.

Некоторыми авторами выявлена корреляционная связь между степенью выраженности снижения АОС и усиления процессов ПОЛ с прогрессированием атеросклеротической ДЭ, причем увеличение содержания продуктов ПОЛ как в плазме, так и в эритроцитах и угнетение активности каталазы было характерно для всех стадий атеросклеротической ДЭ [17].

Показано положительное терапевтическое действие как ВЛОК, так и НЛОК, дополнительно к СТ, у пациентов с ДЭ, проявившееся активацией ферментов АОС крови, ограничивающих реакции свободнорадикального окисления, что в последующем препятствует развитию апоптоза нервных и эндотелиальных клеток головного мозга и стимулирует окислительно-восстановительные процессы, нарушенные длительной ишемией головного мозга.

### **Заключение**

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования у пациентов с хронической ишемией головного мозга были выявлены изменения в морфо-

логической структуре дегидратирующих капель биожидкостей, а также снижение активности СОД в крови пациентов 1-й и 2-й групп на момент госпитализации. После проведенного курсового лечения с включением ВЛОК или НЛОК с разной длиной волн установлена тенденция к нормализации морфоструктуры дегидратирующих капель цельной крови, а также повышение активности основных ферментов АОС.

### Библиографический список

1. Гусев, Е.И. Семакс в профилактике прогрессирования и развития обострений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Е.И. Чуканова // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2005. – № 2. – С. 35-39.
2. Левин, О.С. Неврология. Справочник практического врача, 10 издание / О.С. Левин, Д.Р. Штульман. – Москва «МЕДпресс-информ», 2016. – С.406-416.
3. Нечипуренко, Н.И. Роль кислород-зависимых процессов в патогенезе хронической ишемии головного мозга / Н.И. Нечипуренко // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. № 3. – С. 150-159.
4. Roles of oxidative stress, apoptosis, PCG-1 $\alpha$  and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia / S.D. Chen [et al.] // Int. J.Mol. Sci. – 2011. – Vol.12 (10). – P.7199.
5. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, Г.А. Азизов – М., 2006. – 144 с.
6. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты) / Н.И. Нечипуренко [и др.]; под ред. Н.И. Нечипуренко. – Минск: Бизнесофсет. – 2010. – 192 с.
7. Пашковская, И.Д. Эффекты инфракрасного лазерного излучения при экспериментальной церебральной ишемии / И.Д. Пашковская, Н.И. Нечипуренко, Л.А. Василевская // Здоровоохранение. – 2010. – №2. – С.74-78.
8. Шабалин, В.Н. Морфология биологических жидкостей человека. / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина. – М.: Хризостом, 2001. – 302 с.
9. Морфологическое и спектрофотометрическое исследование плазмы крови пациентов с аневризмой сосудов головного мозга / Ж.И. Булойчик [и др.] // Журнал БГУ. Физика. – 2018. – №1. – С.9-17.
10. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутаза, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопр. мед.химии. – 1990. – Т.36, № 2. – С. 88-91.
11. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольюк [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С.16-19.
12. Костюк, В.А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В.А. Костюк, А.И. Потапович // Вопр. мед.химии. – 1987. – № 3. – С.115-118.
13. Максимов, С.А. Морфология твердой фазы биологических жидкостей как метод диагностики в медицине / С.А. Максимов // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 80-85.
14. Морфоструктурный анализ биологических жидкостей / М.Э. Бузоверя [и др.] // Журнал технической физики. – 2012. – Т. 82, №7. – С. 123-128.
15. Хайбуллина, З.Р. Активность ферментов антиоксидантной системы организма при хронической внутриутробной гипоксии и реоксигенации в эксперименте / З.Р. Хайбуллина, Н.Т. Сидикова // Молодой ученый. – 2010. – №10. – С.327-332.
16. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с нарушением антиоксидантного статуса организма: методы оценки / В.С. Камышников [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 116-133.
17. Козловский, В.И. Гипертоническая энцефалопатия / В.И. Козловский, Ю.В. Алексеенко // Здоровоохранение. – 1995. – №9. – С.37-39.

**T.A. Prokopenko, N.I. Nechipurenko, A.N. Batyan, I.D. Pashkovskaya, A.P. Zajogin**

**MORPHOLOGICAL STRUCTURE OF BIOLIQUID AND PRO-,  
ANTIOXIDANT STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL  
ISCHEMIA UNDER OF LASER HEMOTHERAPY**

The aim idea of the research is to study the morphological structure of dehydrating drops of whole blood and plasma, pro-, antioxidant blood state in patients with chronic cerebral ischemia under the influence of laser hemotherapy of different wavelengths. Study involved 42 patients, which were divided into three groups depending on the received treatment (the 1st group received 8-10 procedures of intravenous blood laser radiation in addition to the standard therapy, the 2nd group – 8-10 procedures of supranational blood laser radiation, the 3rd group – standard therapy). At the time of hospitalization, patients were shown to have changes in the morphological structure of dehydrating bioliquid drops, which were manifested by the appearance of broad, three-beam and harness cracks in whole blood and loss of symmetry in plasma. Low activity of superoxide dismutase in blood of patients of groups 1 and 2 was revealed, which normalized after course treatment with inclusion of laser hemotherapy of different wavelengths.

**Key words:** *chronic cerebral ischemia, dehydration of bioliquid drops, morphological structure, pro-, antioxidant state, laser hemotherapy*

*Поступила 20.03.2020*

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДА ОЦЕНКИ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В СИТУАЦИИ СУЩЕСТВУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ ПОСЛЕ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС

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

Международные рекомендации в области радиационной безопасности, изменения с течением времени в радиационной обстановке на территории населённых пунктов, загрязнённых чернобыльскими радионуклидами, а также новые данные индивидуальной дозиметрии внутреннего облучения населения по результатам измерений на спектрометре излучения человека (СИЧ), накопленные за период 2016-2018 гг., явились обоснованием к совершенствованию метода оценки доз облучения населения, проживающего в радиоактивно загрязнённых населённых пунктах Республики Беларусь.

В отличие от предшествующего метода 2014 года, в усовершенствованном методе в соответствии с последними рекомендациями Международной комиссии по радиологической защите (МКРЗ), оценка средней годовой эффективной дозы облучения жителей населённого пункта проводится как годовая эффективная доза облучения репрезентативного лица. Репрезентативное лицо эквивалентно и заменяет среднего члена критической группы.

Определены современные коэффициенты связи годовой эффективной дозы внешнего облучения репрезентативного лица с плотностью загрязнения  $^{137}\text{Cs}$  на период до 2025 года.

Представлены численные значения эмпирически полученных параметров уравнения линейной регрессии для населённых пунктов различного типа, позволяющие рассчитать годовые эффективные дозы внутреннего облучения репрезентативного лица.

**Ключевые слова:** доза внутреннего облучения, доза внешнего облучения, средняя годовая эффективная доза облучения, населённый пункт, репрезентативное лицо

### Введение

В соответствии с Публикациями 101 и 103 МКРЗ отдаленный период после крупной радиационной аварии, такой как авария на Чернобыльской АЭС, относится к ситуации существующего облучения, и оценка доз проводится в отношении репрезентативного человека, эквивалентного и (или) заменяющего усредненного представителя наиболее облучаемых людей из населения [1, 2].

С 2014 года методической основой для оценки средних годовых эффективных доз облучения жителей населённых пунктов, расположенных на загрязнённых радионуклидами территориях, являлся метод, изложенный в инструкции по применению «Метод оценки средней годовой эффектив-

ной дозы облучения жителей населённых пунктов, расположенных на территориях, загрязнённых радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС» [3].

За прошедшее пятилетие с учетом изменений в радиационной обстановке, накопленных новых данных индивидуальной дозиметрии внутреннего облучения населения по результатам СИЧ-измерений, а также для приведения метода в соответствие с международными рекомендациями, возникла необходимость в корректировке метода оценки доз облучения.

Дозы внешнего и внутреннего облучения населения, проживающего на загрязнённых чернобыльскими радионуклидами территориях, обусловлены содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в объектах окружающей среды и поступлением его в организм человека с пи-

щевыми продуктами местного произрастания и производства. Вклад других долгоживущих радионуклидов ( $^{90}\text{Sr}$  и  $^{238, 239, 240}\text{Pu}$ ) в среднюю годовую эффективную дозу облучения жителей населенных пунктов, расположенных на загрязненных территориях, не учитывается, поскольку не превышает сотой доли от 1 мЗв/год.

**Цель исследования:** усовершенствовать в ситуации существующего облучения после аварии на ЧАЭС методику оценки доз облучения населения с учетом рекомендаций МКРЗ и накопленных новых данных индивидуальной дозиметрии внутреннего облучения населения по результатам СИЧ-измерений.

#### Материал и методы исследования

Материалами для проведения исследования явились:

– данные Государственного дозиметрического регистра о дозах внутреннего облучения, рассчитанные по результатам СИЧ-измерений жителей Гомельской области, за период 2016–2018 гг.;

– прогнозные данные Государственного учреждения «Республиканский центр по гидрометеорологии, контролю радиоактивного загрязнения и мониторингу окружающей среды» (Белгидромет) Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь о средних плотностях загрязнения территории населенных пунктов  $^{137}\text{Cs}$  на 2021 год;

– данные по типу населенного пункта, в котором постоянно проживает население.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ статистического анализа STATISTICA 8.0 и MS EXCEL 2010.

#### Результаты исследования

Согласно международным рекомендациям в области радиационной безопасности, в ситуации существующего облучения средние годовые эффективные дозы облучения жителей населенных пунктов, находящихся на территории радиоактивного загрязнения, принято оценивать в отноше-

нии репрезентативного лица, как представителя наиболее облучаемой группы среди жителей населенного пункта. Следуя рекомендациям МКРЗ Публикация 101, доза облучения репрезентативного лица будет соответствовать средней дозе облучения критической группы.

Средняя годовая эффективная доза облучения жителей населенного пункта, подвергнутого радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС, определяется как сумма доз внешнего (от  $^{137}\text{Cs}$ , находящегося в почве) и внутреннего облучений репрезентативного лица от поступившего в организм человека с пищевыми продуктами и водой по формуле:

$$E = E_{RP}^{ext} + E_{RP}^{int}, \quad (1)$$

где  $E_{RP}^{ext}$  – годовая эффективная доза внешнего облучения репрезентативного лица, мЗв/год;

$E_{RP}^{int}$  – годовая эффективная доза внутреннего облучения репрезентативного лица, мЗв/год.

#### Оценка дозы внешнего облучения

Годовая эффективная доза внешнего облучения репрезентативного лица оценивается расчетным методом с использованием эмпирически полученного коэффициента связи дозы внешнего облучения с плотностью загрязнения территории населенного пункта:

$$E_{RP}^{ext} = KF_s \cdot \sigma_{Cs}, \quad (2)$$

где  $KF_s$  – коэффициент связи годовой эффективной дозы репрезентативного лица населенного пункта типа  $s$  со средней плотностью загрязнения территории населенного пункта  $^{137}\text{Cs}$ , мЗв×год<sup>-1</sup>/кБк×м<sup>2</sup> (мЗв×год<sup>-1</sup>/Ки×км<sup>-2</sup>);

$\sigma_{Cs}$  – средняя плотность загрязнения территории населенного пункта  $^{137}\text{Cs}$  на 2021 год, кБк/м<sup>2</sup> (Ки/км<sup>2</sup>).

Значения коэффициента связи дозы внешнего облучения с плотностью загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$  получены для населенных пунктов различного типа (село, городской поселок, город) по результатам индивидуального дозиметрического кон-

троля методом термолюминесцентной дозиметрии у представителей наиболее облучаемой группы (механизаторы, водители, лесники, полеводы, животноводы) среди жителей соответствующих населённых пунктов за период 1991-2008 гг. и экстраполированы на период до 2025 года.

Значения коэффициента связи дозы внешнего облучения с плотностью загрязнения территории  $^{137}\text{Cs}$  для трех типов населённых пунктов представлены в таблице 1.

#### Оценка дозы внутреннего облучения

При наличии достаточного количества СИЧ-измерений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме жителей конкретного населённого пункта используются данные СИЧ-измерений за один из последних трёх лет или за три года. Критерий достаточности объема СИЧ-измерений содержания  $^{137}\text{Cs}$  в организме жителей населённого пункта определённой численности населения представлен в таблице 2.

Годовая эффективная доза внутреннего облучения репрезентативного лица населённого пункта рассчитывается по формуле:

$$\dot{A}^{int} = \frac{1}{n} \cdot \sum_i E_i^{int}, \quad (3)$$

где  $n$  – численность лиц критической группы из числа обследуемых жителей НП;

$E_i^{int}$  – эффективная доза внутреннего облучения  $i$ -го лица критической группы среди жителей населённого пункта по результатам СИЧ-измерений, мЗв/год.

В случае отсутствия или недостатка данных СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения репрезентативного лица усовершенствовали разработанную в 2014 году расчетную модель. Для усовершенствования модели были использованы 140000 СИЧ-измерений за период 2016-2018 гг. у жителей 388 сельских населённых

**Таблица 1** – Значения коэффициента  $KF_s$  для расчета годовой эффективной дозы внешнего облучения репрезентативного лица населённого пункта соответствующего типа

Коэффициент	Тип населённого пункта		
	сельский	поселковый	городской
$KF_s$ , мЗв/ кБк·м <sup>-2</sup>	$1,3 \cdot 10^{-3}$	$0,7 \cdot 10^{-3}$	$0,6 \cdot 10^{-3}$
$KF_s$ , мЗв/ Ки·км <sup>-2</sup>	0,049	0,027	0,021

ных пунктов Гомельской области. Из этого количества данных 26000 измерений среди наиболее облучаемой группы жителей населённых пунктов составили обучающую выборку. Населённые пункты обучающей выборки, так же, как и все населённые пункты Республики Беларусь, расположенные на территории радиоактивного загрязнения, были классифицированы по факторам, оказывающим влияние на формирование дозы внутреннего облучения, на три региона, различающиеся радиоэкологическими и социальными условиями аналогично тому, как это было выполнено в работе [4]:

- Центральный регион: Брагинский, Житковичский, Калинковичский, Мозырский, Речицкий, Рогачевский, Петриковский, Светлогорский, Хойникский, Дрогичинский, Дятловский, Ивьевский, Новогрудский, Славгородский, Бобруйский, Быховский, Кировский, Слуцкий, Березинский, Вилейский и Молодечненский районы;
- Северо-Восточный регион: Буда-Косшелевский, Ветковский, Гомельский, Добрушский, Жлобинский, Кормянский, Лоевский, Чечерский, Бельничский, Климовичский, Кличевский, Костюковичский, Краснопольский, Кричевский, Могилевский, Мстиславский,

**Таблица 2** – Объем выборки с доверительной вероятностью 0,95 для корректной оценки доз облучения жителей населённого пункта

Число жителей в населённом пункте	<100	100-1000	1000-10000	>10000
Объем выборки	не менее 85% от общей численности	не менее 40% от общей численности	не менее 10% от общей численности	680 человек



Чаусский, Чериковский, Толочинский, Воложинский, Крупский, Логойский и Столбцовский районы;

- Полесский регион: Ельский, Лельчицкий, Наровлянский, Лунинецкий, Пинский, Столинский и Солигорский районы.

Для каждого региона была установлена регрессионная зависимость годовой эффективной дозы внутреннего облучения репрезентативного лица от средней плотности загрязнения территории населённого пункта  $^{137}\text{Cs}$  (рисунки 1-3).

Таким образом, в случае отсутствия или недостатка СИЧ-измерений годовая эффективная доза внутреннего облучения репрезентативного лица населенного пункта определяется по уравнению линейной регрессии вида:

$$E_{RP}^{int} = a + b \cdot \sigma_{Cs}, \quad (4)$$

где  $E_{RP}^{int}$  годовая эффективная доза внутреннего облучения репрезентативного лица;  
 $a$  – свободный член уравнения регрессии, эмпирически полученный для каждого региона, значения которого представлены в таблице 2, мЗв/год;

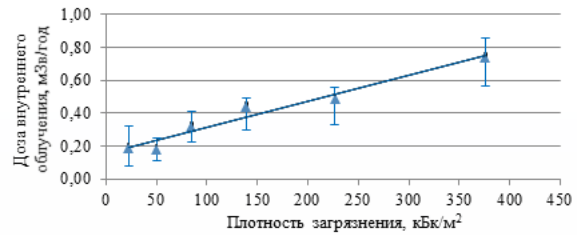
$b$  – коэффициент регрессии, определяющий связь годовой эффективной дозы внутреннего облучения репрезентативного лица со средней плотностью загрязнения территории населённого пункта  $^{137}\text{Cs}$ , мЗв $\times$ год $^{-1}$ /кБк $\times$ м $^{-2}$  (мЗв $\times$ год $^{-1}$ /Ки $\times$ км $^{-2}$ );

$\sigma_{Cs}$  – средняя плотность загрязнения территории населенного пункта  $^{137}\text{Cs}$  на 2021 год, кБк/м $^2$  (Ки/км $^2$ ).

Значения параметров уравнения линейной регрессии для населённых пунктов 3-х регионов, различающихся по радиоэкологическим условиям, представлены в таблице 3.

Чтобы оценить качество модели, была сформирована контрольная выборка, включающая 44 населенных пункта Гомельской области из трёх регионов, которые сознательно не были включены в выборку для разработки модели.

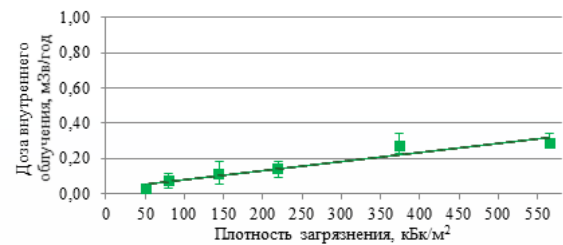
Сравнительный анализ доз внутреннего облучения репрезентативного лица, рассчитанных по модели и по результатам



**Рисунок 1** – Зависимость дозы внутреннего облучения жителей Полесского региона от плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$



**Рисунок 2** – Зависимость дозы внутреннего облучения жителей Центрального региона от плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$



**Рисунок 3** – Зависимость дозы внутреннего облучения жителей Северо-Восточного региона от плотности загрязнения  $^{137}\text{Cs}$

**Таблица 3** – Параметры уравнения линейной регрессии для 3-х регионов

Регион	Параметры уравнения $y = a + bx$		Коэффициент корреляции
	a	b	
Полесский	0,1560	0,0020	0,98
Центральный	0,0587	0,0003	0,95
Северо-Восточный	0,0280	0,0005	0,96

СИЧ-измерений критической группы жителей в одних и тех же населенных пунктах контрольной выборки показал, что в целом по выбранным населенным пунктам всех регионов, расположенных на территориях с различной плотностью загрязнения, значения годовых эффективных доз облучения совпадают в пределах ошибки СИЧ-измерений. В среднем отношение доз, оцененных двумя методами, близко к 1. Ошибка прогноза по модели составила 21%, что свидетельствует о высоком качестве модели.

Для проведения апробации метода были выбраны 34 населенных пункта, расположенные на территории радиоактивного загрязнения и различающиеся по социальным и радиэкологическим условиям формирования доз внешнего и внутреннего облучения. Результаты апробации представлены в таблице 4.

По предварительным данным апробации по сравнению с 2015 годом отмечается снижение дозы внешнего облучения на 29%, дозы внутреннего облучения – на 33%, суммарной дозы – на 31%.

### **Заключение**

Усовершенствован метод оценки средних годовых эффективных доз внешнего и внутреннего облучения жителей радиоактивно загрязненных населенных пунктов Республики Беларусь. Согласно международным рекомендациям в области радиационной защиты оценка средних годовых эффективных доз облучения проводится в отношении репрезентативного лица, как представителя наиболее облучаемой группы среди жителей населенных пунктов.

На период 2021-2025 гг. определены современные коэффициенты связи средней годовой эффективной дозы внешнего облучения репрезентативного лица с плотностью загрязнения территории населенного пункта  $^{137}\text{Cs}$ .

Получены новые численные значения параметров уравнения линейной регрессии для трех регионов, различающихся

экологическими условиями, позволяющие прогнозировать с достаточно высокой точностью годовые эффективные дозы внутреннего облучения репрезентативного лица для тех населенных пунктов, у жителей которых данные по СИЧ-измерениям отсутствуют или их недостаточно.

Усовершенствованный метод изложен в Инструкции по применению «Метод оценки средних годовых эффективных доз облучения населения» [5], которая является методической основой для оценки доз облучения населения и создания Каталога средних годовых эффективных доз облучения жителей 2193 населенных пунктов, расположенных на территории радиоактивного загрязнения Республики Беларусь.

### **Библиографический список**

1. Dose of the Representative Person for the Purpose of Radiation Protection of the Public and the Optimisation of Radiological Protection. ICRP Publication 101 // Annals of the ICRP. – 2007. – 101 p.
2. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. – 2008. – Vol 37. – 104 p.
3. Метод оценки средней годовой эффективной дозы облучения жителей населенных пунктов, расположенных на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС / Инструкция по применению. Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 12.12.2014 г. № 094-0914. – Гомель, 2014.
4. Власова, Н.Г. Статистический анализ результатов СИЧ-измерений для оценки дозы внутреннего облучения сельских жителей в отдаленный период аварии на ЧАЭС / Н.Г. Власова, Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2009. – № 4. – С. 397-406.
5. Метод оценки средних годовых эффективных доз облучения населения / Инструкция по применению. Утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 06.12.2019 г. № 117-0919. – Гомель, 2019.

**Таблица 4** – Характеристика и годовые дозы внешнего, внутреннего облучения, суммарные дозы облучения репрезентативного лица для 34 населённых пунктов на период 2021-2025 гг., по которым проведена апробация метода

Район	Сельсовет	Населенный пункт	Плотн. загряз., кБк/м <sup>2</sup>	Числ. насел.	Доза внеш. обл., мЗв/год	Доза внутр. обл., мЗв/год	Сумм. доза обл., мЗв/год
Брестская область							
Дрогичинский	Закозельский	Орловичи	33	85	0,04	0,07	0,11
Лунинецкий	Синкевичский	Лутовень	34	212	0,05	0,22	0,27
Пинский	Хойновский	Жидче	40	538	0,05	0,24	0,29
Столинский	Глинковский	Лука	45	242	0,06	0,25	0,30
Столинский	Хоромский	Уголец	48	232	0,06	0,25	0,31
Гомельская область							
Ветковский	Светиловичский	Федоровка	259	29	0,34	0,70	1,04
Ельский	Добрынский	Новая Рудня	244	60	0,32	0,70	1,02
Ельский	Добрынский	Словечно	304	52	0,40	1,31	1,71
Ельский	Кочищанский	Некрашовка	267	5	0,35	0,69	1,04
Лельчицкий	Стодоличский	Ковыжев	128	8	0,17	0,41	0,58
Житковичский	Юркевичский	Песчаники	40	25	0,05	0,071	0,12
Наровлянский	Вербовичский	Антонов	305	139	0,40	0,77	1,17
Наровлянский	Вербовичский	Вербовичи	414	206	0,55	0,98	1,53
Наровлянский	Вербовичский	Гридни	361	13	0,48	0,88	1,36
Наровлянский	Вербовичский	Грушевка	313	191	0,41	0,78	1,19
Наровлянский	Головчицкий	Гажин	131	156	0,17	1,26	1,43
Наровлянский	Головчицкий	Головчицы	298	394	0,39	0,75	1,14
Наровлянский	Головчицкий	Лубень	502	3	0,66	1,16	1,82
Наровлянский	Головчицкий	Свеча	191	35	0,25	1,24	1,49
Наровлянский	Головчицкий	Чехи	334	9	0,44	0,82	1,26
Наровлянский	Кировский	Дзержинск	306	50	0,40	1,04	1,44
Наровлянский	Кировский	Киров	383	329	0,51	0,98	1,49
Наровлянский	Кировский	Ничипоровка	288	5	0,38	0,73	1,11
Наровлянский	Кировский	Хоменки	374	8	0,50	0,90	1,40
Наровлянский	Наровлянский	Гута	378	4	0,50	0,91	1,41
Наровлянский	Наровлянский	Завойть	282	201	0,37	0,72	1,09
Наровлянский	Наровлянский	Заракитное	411	8	0,54	0,98	1,52
Наровлянский	Наровлянский	Конотоп	414	109	0,55	0,98	1,53
Рогачевский	Запольский	Новоселье	35	2	0,05	0,069	0,12
Чечерский	Полесский	Болсуны	156	210	0,21	1,28	1,49
Могилевская область							
Быховский	Лудчицкий	Слобода	54	10	0,07	0,075	0,15
Краснопольский	Горский	Романов	146	5	0,19	0,101	0,29
Могилевский	Заводскослободский	Полевой	33	5	0,04	0,044	0,09
Чериковский	Речицкий	Мостково	186	3	0,25	0,121	0,37

**L.N. Eventova, A.N. Mataras, G.N. Evtushkova, N.G. Vlasova**

**IMPROVEMENT OF THE METHOD FOR ASSESEMENT  
OF DOSES OF EXPOSED POPULATION IN THE CURRENT  
RADIATION SITUATION AFTER CHERNOBYL ACCIDENT**

International standards in radiation protection, changes over time in the radiation situation on the territory of settlements contaminated due to Chernobyl accident, as well as accumulated over the period 2016-2018 new dosimetry data on individual internal exposure of the population based on the results of whole body counter measurements were the rationale for improving the method of assessing radiation doses to population living in radioactively contaminated settlements of the Republic of Belarus.

Unlike the previous method in 2014, the improved method in accordance with the latest recommendations of the International Commission on Radiological Protection intends to estimate the average annual effective exposure dose to residents of a settlement as the annual effective exposure dose to a representative person. Representative person is equivalent and replaces the average member of the critical group.

We have determined the updated correlation coefficients of the annual effective dose of the external exposure to representative person with the contamination density of  $^{137}\text{Cs}$  for the period up to 2025.

The numerical values of the empirically obtained parameters of the linear regression equation for settlements of various types are presented, which make it possible to calculate the annual effective doses of the internal exposure to representative person.

**Key words:** *internal exposure dose, external exposure dose, average annual effective exposure dose, settlement, representative person*

*Поступила 17.03.2020*

УДК 616.155.392.14-089.819.843-  
008.853.2:612.017.11

М.В. Белевцев, Е.А. Ласюков,  
М.Г. Шитикова, А.Н. Купчинская,  
Ю.Е. Марейко, Л.В. Мовчан, Т.В. Шман

## ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКОЙ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ

*ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь*

Обследовано 33 пациента с первичными иммунодефицитами, перенёвших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Срок наблюдения составил 18 лет.

Выявлено, что восстановление количества лимфоцитов в периферической крови приближается к референтным значениям после 180 дня после аллоТГСК. Процентное содержание НК-клеток выше референтных значений до +180 дня, тогда как нормализация абсолютного содержания НК-клеток происходит после +60 дня. Процентное содержание В-клеток приближается к референтным значениям после +60 дня, абсолютное – после +100 дня после трансплантации. Процентное содержание Т-клеток достигает нормальных значений к +30 дню, однако абсолютное содержание этих клеток нормализуется только к +365 дню после аллоТГСК. Среди Т-клеток преобладают цитотоксические Т-лимфоциты и их процентное содержание находится выше референтных величин в течение года после аллоТГСК, абсолютное содержание временно нормализуется после +60 дня. Восстановление Т-хелперов, тимических мигрантов и Т-регуляторных клеток начинается после +100 дня, однако процентное и абсолютное содержание остаётся значительно ниже нормы и после года наблюдения. На протяжении всего времени наблюдения процентное соотношение клеток памяти Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов ведёт себя сбалансированно относительно друг друга до достижения референтных величин к 365 дню, а абсолютное количество наивных цитотоксических Т-лимфоцитов к 365 дню у некоторых пациентов превышает их. Анализ данных по восстановлению субпопуляций лимфоцитов периферической крови показывает необходимость динамического клинического и лабораторного контроля пациентов с ПИД, перенёвших аллоТГСК. В программу иммунологического мониторинга, помимо определения основных популяций лимфоцитов (В-, Т-лимфоцитов и НК), целесообразно включение определения минорных субпопуляций лимфоцитов, таких как Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты наивные и клетки памяти, тимические мигранты и Т-регуляторные клетки.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, субпопуляции лимфоцитов, проточная цитометрия

### **Введение**

Первичные иммунодефициты (ПИД) являются гетерогенной группой генетических заболеваний, поражающих звенья врожденного и приобретенного иммунитета. В настоящее время более чем с 420 генами связывают заболевания иммунной системы [1]. Не смотря на постоянное улучшение сопроводительной терапии

для пациентов с ПИД, единственной процедурой, за исключением генной терапии, позволяющей достигнуть выздоровления для большинства пациентов с ПИД, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Первые аллоТГСК для пациентов с ПИД были проведены 50 лет назад [2, 3], при этом улучшение результатов транспланта-

ций для этой группы пациентов стало возможным после 2000 года [4]. В настоящее время вопросом дискуссий остаются показания для проведения аллоТГСК для различных групп иммунодефицитов, выбор донора, проведение манипуляций с трансплантатом и эффективность восстановления иммунной системы [5].

**Цель работы** – оценить восстановление субпопуляций лимфоцитов периферической крови после аллоТГСК.

### **Материал и методы исследования**

В группу исследования вошли 33 пациента (23 мальчика / 10 девочек) в возрасте от 3 месяцев до 21 года (медиана возраста 2,74 (1,9-6,06) с первичным иммунодефицитом с проведенной аллоТГСК в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии с 2000 по 2018 годы. Группа представлена пациентами с тяжёлыми комбинированными иммунодефицитами (ТКИН) (n=12), хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) (n=4), врожденной нейтропенией (n=3), дефицитом LAD1 (n=1), синдромом Вискотта-Олдрича (n=5), синдромом Ниймегена (n=5), гемафагоцитарным лимфогистиоцитозом (n=3).

В группу сравнения вошли здоровые дети в возрасте от 2 месяцев до 18 лет (n=71).

Определение состояния клеточного звена иммунитета пациентов с аллоТГСК проводили методом проточной цитофлуориметрии в различные сроки до (за 7-10 дней перед аллоТГСК) и после трансплантации (+30, +60, +100, +180 и +365 дней). Для этого образец периферической крови (ПК) в объеме 3-5 мл набирали в пробирку, содержащую калий ЭДТА в качестве антикоагулянта. По 100 мкл ПК помещали в пробирку для проточной цитометрии и добавляли моноклональные антитела (МАТ), в следующих комбинациях: CD3/CD8/CD45/HLADR/CD4, CD3/CD16+CD56/CD45/CD19, меченных FITC/PE/PerCP/APC/PE-Cy7, в количествах, согласно инструкции фирмы-производителя.

Для углубленного анализа субпопуляций Т-клеток использовали различные

комбинации МАТ. Для анализа количества наивных и Т-клеток памяти, а также тимических мигрантов использовали следующую панель антител: CD45RA/CD31/CD4/CD3, меченных FITC/PE/PE-Cy5/PE-Cy7. Для анализа количества Т-регуляторных клеток использовали панель антител CD4/CD127/CD25, меченных FITC/PE/PE-Cy5.

Образцы тщательно перемешивали и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут. После инкубации проводили лизирование эритроцитов по безотмывочной технологии с использованием набора ImmunoPrep Reagent System на станции пробоподготовки TQprep (Beckman Coulter). Учет и анализ результатов проводили на цитофлуориметрах FC 500 и Navios в программах CXP и Kaluza (Beckman Coulter).

По экспрессии CD45 выделяли регион лимфоцитов или по показателям прямого (FSC) и бокового светорассеивания (SSC) в пробах без CD45. В пределах этого региона рассчитывали процент субпопуляций лимфоцитов: В-клеток по экспрессии CD19+; НК-клеток – по CD3-CD56+CD16+; Т-клеток – по CD3+; Т-хелперов – по CD3+CD4+; Т-цитотоксических клеток – по CD3+CD8+; активированных Т-клеток – по CD3+HLADR+ и CD4+CD25+; НКТ-клеток – по CD3+CD56+CD16+. Дополнительно анализировали количество наивных Т-хелперов по фенотипу CD3+CD4+CD45RA+, наивных цитотоксических Т-клеток – CD3+CD4-CD45RA+, тимических мигрантов – CD3+CD4+CD45RA+CD31+, регуляторных Т-клеток – CD4+CD25+CD127-/low. Далее рассчитывали абсолютные показатели для всех изучаемых субпопуляций на основании данных содержания лейкоцитов и процента лимфоцитов среди них в общем анализе крови или с использованием частиц для абсолютного подсчета.

Для математической обработки данных использовали программы Microsoft Excel, Statistica 6.0 и GraphPad Prism 8. Результаты представлены в виде значений медианы и диапазона (минимум – максимум), на гра-

фиках данные представлены в виде средних значений и 95 % доверительного интервала.

### Результаты исследования

Первая аллогенная ТГСК для пациентов с ПИД в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии была проведена в 2000 года пациенту с хронической гранулематозной болезнью. С 2000 года по 2018 год аллогенные ТГСК были проведены для 33 пациентов с ПИД. В таблице 1 представлена общая характеристика пациентов и проведенных ТГСК.

Для исследуемой группы медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 1,4 года (1 месяц – 21 год), медиана времени от диагностики ПИД до проведения аллоТГСК составила 1,1 года (1 месяц – 7,6 лет).

Приживление трансплантата было достигнуто у 31 из 33 пациентов. Медиана достижения уровня лейкоцитов  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$  приходилась на 19 (7-58) день, восстановление нейтрофилов  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  – на 21 (7-64) день, тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  – на 20 (0-93) день.

Далее были проанализированы показатели иммунологического восстановления для 28 пациентов в течение первого года после аллоТГСК (в анализ не вошли данные 9 пациентов, которые умерли в течение первых 130 дней после трансплантации, и одного пациента, у которого не было приживления донорского трансплантата). Данные анализа представлены на рисунках 1-3, где серая зона отражает диапазон референтных значений, полученных для группы здоровых детей.

На рисунке 1 представлены данные восстановления лейкоцитов и лимфоцитов.

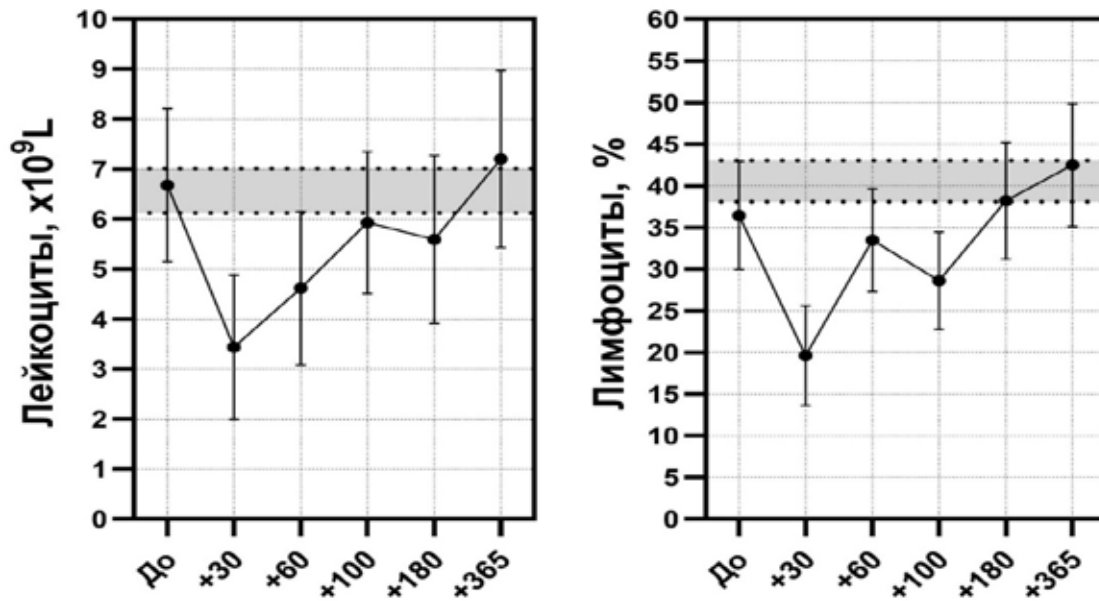
Из представленных на рисунке 1 данных виден широкий индивидуальный диапазон показателей лейкоцитов и лимфоцитов после аллоТГСК. В общем для исследуемой группы пациентов показатели восстановления лимфоцитов приближаются к референтным значениям после 180 дня.

На рисунке 2 представлены показатели восстановления основных популяций лимфоцитов.

**Таблица 1 – Характеристика пациентов и проведенных ТГСК**

Характеристики	Количество
Все пациенты	33
Пол	23 мальчика / 10 девочек
Возраст на момент трансплантации, медиана (мин-макс)	3 года (3 месяца – 21 год)
Диагноз	
ТКИНКИН	12
ХГБ	4
Врожденная нейтропения	3
Дефицит LAD1	1
Синдром Вискотта-Олдрича	5
Синдром Ниймеген	5
Гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз	3
Тип выполненной трансплантации	
Родственная совместимая	7
Родственная несовместимая (гаплоидентичная)	4
Неродственная совместимая	18
Неродственная несовместимая	4
Режимы кондиционирования	
RIC	25
MAC	7
Без кондиционирования	1
Источник стволовой клетки	
Костный мозг	20
Периферическая стволовая клетка	6
Пуповинная кровь	7
Характеристика трансплантата	
Общая клеточность трансплантата, $\times 10^8$ , медиана (мин-макс)	4,1 (0,14-12,2)
Доза CD34+ клеток, $\times 10^6$ , медиана (мин-макс)	6,0 (0,26-18,0)
Манипуляции с клеточным составом трансплантата	
Без манипуляций	29
Селекция CD34+ клеток	2
Деплеция В-клеток и TCR $\alpha\beta$	2
Т-клеток	

Согласно представленным на рисунке 2 данным видно, что содержание В-клеток имеет резкое снижение на период +30 дней, с тенденцией к увеличению этого показателя наблюдается после +60 дня с дальнейшим ростом за все время наблюдения, абсолютное значение приближается к референтным величинам после +100 дня



**Рисунок 1** – Восстановление лейкоцитов и лимфоцитов после аллоТГСК у детей с ПИД

после трансплантации. Процентное содержание НК-клеток (ЕК) выше референтных значений до +180 дня, тогда как нормализация абсолютного содержания НК-клеток происходит после +60 дня. Процентное содержание Т-клеток достигает референтных значений к +30 дню с дальнейшим снижением показателей, в то время как абсолютное содержание этих клеток нормализуется только к +365 дню после аллоТГСК.

В результате анализа динамики восстановления уровней лейкоцитов и субпопуляций лимфоцитов было установлено, что пациенты с отдельными нозологиями ПИД, такими как ХГБ, синдром Неймегена и Вискотт-Олдрич синдром, имеют схожую между собой тенденцию восстановления субпопуляционного состава лимфоцитов. В связи с этим и небольшим числом пациентов в группах данные были объединены для дальнейшего анализа.

На рисунке 3 представлены показатели восстановления субпопуляций Т-клеток.

После аллоТГСК среди Т-клеток преобладают цитотоксические Т-лимфоциты и их процентное содержание находится выше референтных значений в течение года после аллоТГСК, тогда как кратковременная нормализация абсолютного содержания наблюдается после +60 дня. Динамика восстановления Т-хелперов на-

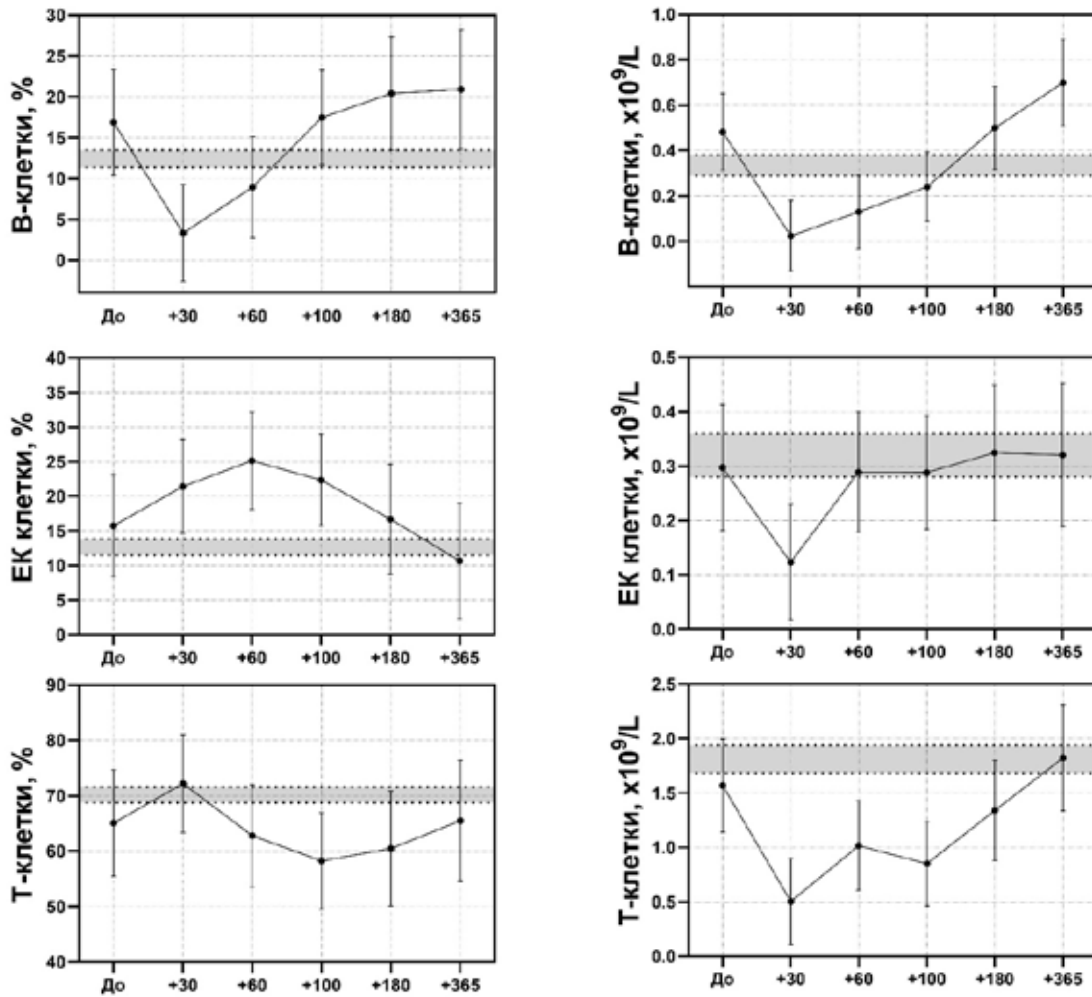
чинается после +100 дня, однако процентное и абсолютное содержание Т-хелперов значительно ниже нормы до +365 дня.

Для части пациентов с 2009 года проводились исследования минорных субпопуляций лимфоцитов. На рисунке 4 показана динамика отдельных популяций.

Примечание: красная линия – CD45RA+клетки (наивные), синяя линия – CD45RO+клетки (клетки памяти).

На рисунке 4 можно увидеть, что восстановление CD4+Т-клеток замедлено относительно CD8+Т-клеток. Абсолютное и относительное количество CD3+CD4+CD45RA+ клеток (наивные Т-хелперы) за первый год не достигает референтных значений, в то время как абсолютное количество CD3+CD8+CD45RA+ (наивные цитотоксические Т-лимфоциты) к 365 дню у некоторых пациентов превышает их. Особенности динамики количества наивных цитотоксических Т-лимфоцитов при учёте дополнительных параметров частично объясняются гетерогенностью условно «наивной» субпопуляции, а также позволяют предположить внемичический генез этих клеток. На протяжении всего восстановления процентное соотношение клеток CD3+CD8+CD45RO+ (Т-цитотоксические клетки памяти) и CD3+CD4+CD45RO+ (Т-хелперы памяти)





**Рисунок 2** – Показатели восстановления основных субпопуляций лимфоцитов после аллотГСК у детей с ПИД

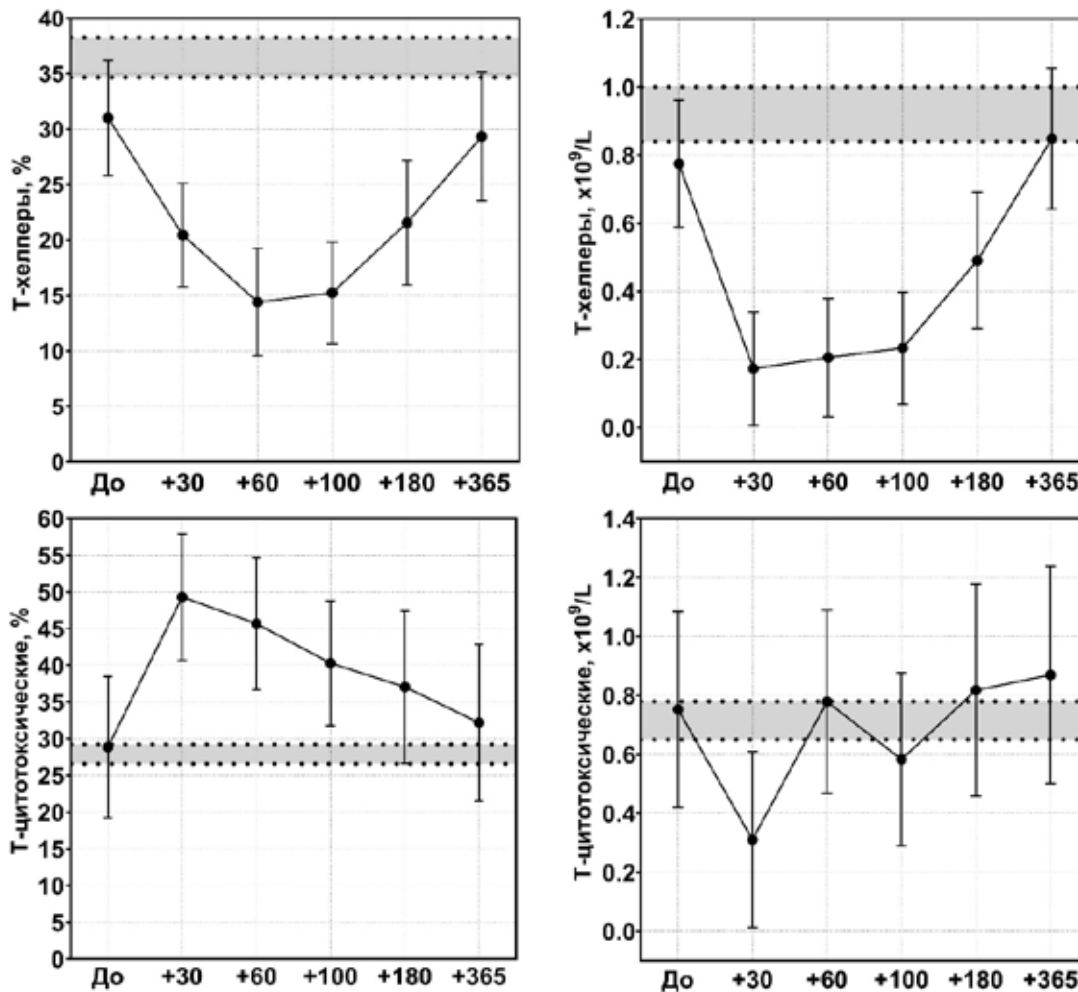
ведет себя сбалансированно относительно друг друга до достижения референтных величин к 365 дню.

Рост тимических мигрантов начинается в интервале между 100-ым и 180-ым днём. В этот же период отмечается рост абсолютного количества Т-регуляторных клеток и наивных Т-хелперов, что позволяет предположить тимический генез данных субпопуляций. Но достижения уровней референтных значений этих показателей не наблюдается и после года наблюдения.

Таким образом, у перенёсших аллотГСК пациентов с ПИД в течение первого года после трансплантации до референтных значений восстанавливается абсолютное количество НК-клеток и В-клеток.

Абсолютное количество Т-клеток нормализуется к +365 дню, однако по результатам дополнительных тестов видно, что субпопуляции тимических мигрантов, Т-регуляторных клеток и Т-хелперов полностью не восстановились.

Среди 33 трансплантированных пациентов 9 умерли и вероятность общей выживаемости составила  $0,64 \pm 0,1$ . Медиана смертей приходилась на 170 день (от 13 до 853 дня), 5 пациентов умерли в течение первых 130 дней. Причинами смертей были: смерть в индукции ( $n=1$ ), смерть в результате неприживания, отторжения или вторичной недостаточности трансплантата ( $n=5$ ), инфекций ( $n=2$ ) или других осложнений ( $n=2$ ).



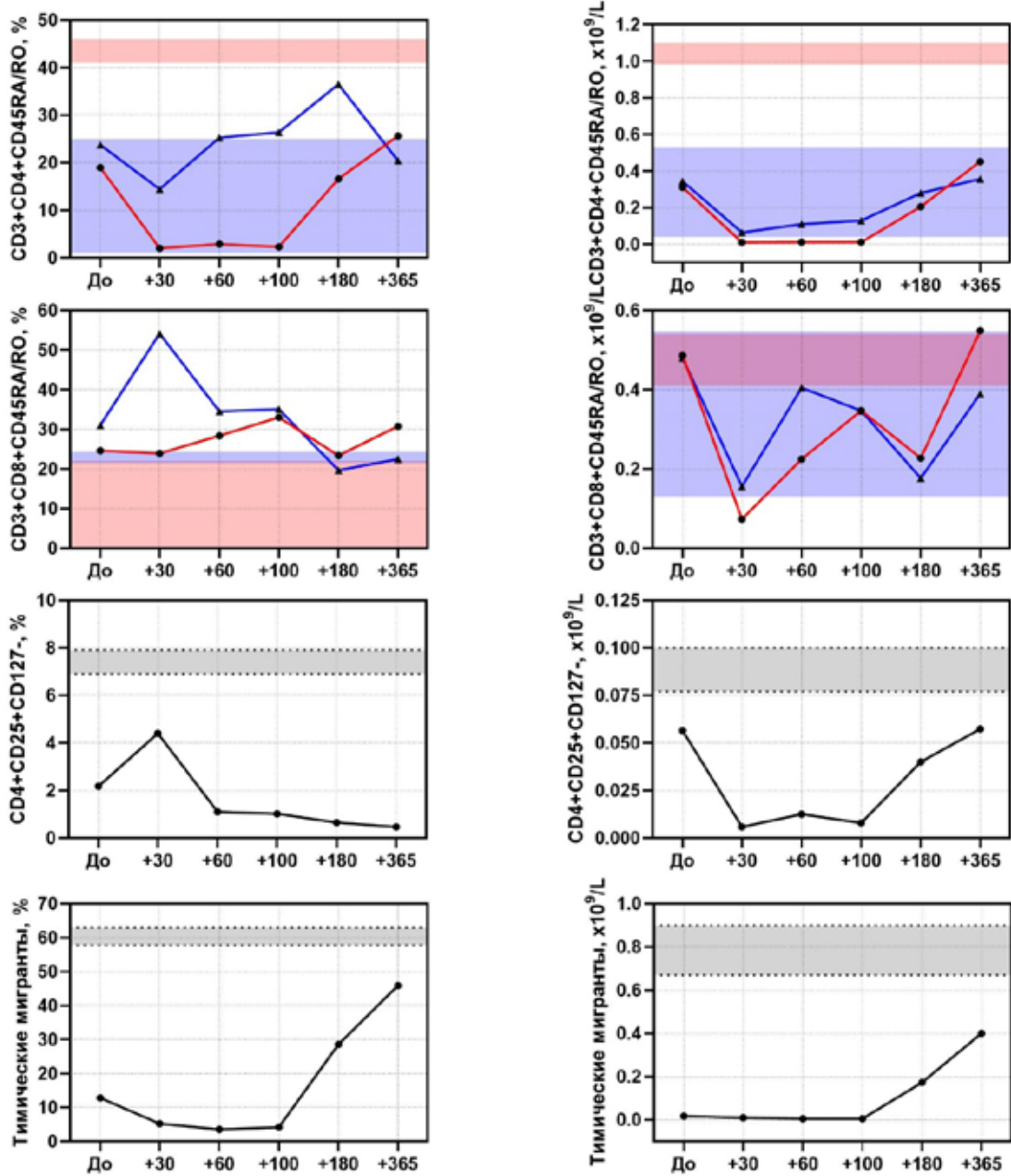
**Рисунок 3** – Показатели восстановления субпопуляций Т-лимфоцитов после аллоТГСК у детей с ПИД

### Обсуждение результатов

ПИД – гетерогенная группа заболевания, характеризующая тяжёлыми повторяющимися инфекциями, повышенным риском развития онкологических и аутоиммунных болезней. Даже при применении немиелоаблативных протоколов кондиционирования у большинства пациентов гемопоэз не восстанавливается до значений, наблюдаемых у клинически здоровых людей [6]. По результатам нашего исследования это особенно заметно по динамике восстановления Т-клеточного звена иммунитета.

По данным Sung-Yan et al. на восстановление иммунитета после трансплантации у пациентов с ТКИН влияет тип трансплантации. Реципиенты, получившие трансплантат от совместимого родственного донора, имеют значительно лучшие

показатели восстановления Т-клеточного звена иммунитета, нежели реципиенты, получившие трансплантат от несовместимого родственного донора или совместимого неродственного донора. Кроме того, у реципиентов с ТКИН, имевших фенотип В+, активность восстановления Т-клеток значительно лучше, чем у реципиентов с фенотипом В- или Вlow. Отсутствие инфекций на момент трансплантации является важным прогностическим критерием. Пациенты без перенесённых инфекций в анамнезе имели значительно лучшие показатели динамики восстановления иммунитета. У пациентов после RIC или MAC наблюдается повышенный прирост CD4+CD45RA+ наивных Т-клеток относительно пациентов, не подвергавшихся кондиционированию [7].



**Рисунок 4** – Показатели восстановления минорных субпопуляций лимфоцитов после аллоТГСК у детей с ПИД

По данным Moratto et al. пациенты с синдромом Вискотта-Олдрича лучше восстанавливаются после трансплантации, нежели пациенты с ТКИН. Бессобытийная двухлетняя выживаемость для пациентов с синдромом Вискотта-Олдрича составляет около 75%. Однако такие пациенты, как и пациенты с ХГБ, имеют повышенную предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям ввиду особенности мутаций [8].

В исследовании Yanir et al. описано, что использование повышенных доз алемтузумаба в составе протокола кондиционирования при ТГСК для пациентов с ХГБ приводит к значительному росту частоты развития аутоиммунных заболеваний. К сожалению, в работе Yanir et al. на основе стандартных иммунограмм корреляции между восстановлением субпопуляций лимфоцитов

и развитием аутоиммунных патологий найдено не было [9].

В работе Wolska-Kusmierz et al. отмечается, что негативными прогностическими критериями для пациентов с синдромом Ниймегена являются снижение соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, преобладание CD45RO+ относительно CD45RA+ Т-хелперов, повышенное содержание TCR $\gamma\delta$  Т-клеток и слабый ответ клеток в реакции бласттрансформации [9].

### **Выводы**

В ходе проведённого исследования определено, что в исследуемой группе пациентов показатели восстановления лимфоцитов приближаются к референтным значениям после 180 дня. Процентное содержание NK-клеток выше референтных значений до +180 дня, тогда как нормализация абсолютного содержания NK-клеток происходит после +60 дня. Процентное содержание В-клеток приближается к референтным значениям после +60 дня, абсолютное – после +100 дня после трансплантации. Процентное содержание Т-клеток достигает нормальных значений к +30 дню, однако абсолютное содержание этих клеток нормализуется только к +365 дню после аллотГСК.

Среди Т-клеток преобладают цитотоксические Т-лимфоциты и их процентное содержание находится выше референтных величин в течение года после аллотГСК, абсолютное содержание кратковременно нормализуется после +60 дня. Восстановление Т-хелперов начинается после +100 дня, однако процентное и абсолютное содержание Т-хелперов остаётся значительно ниже нормы до 365 дня. Абсолютное и относительное количество наивных Т-хелперов за первый год не достигает референтных величин, в то время как количество наивных Т-цитотоксических клеток к +365 дню у некоторых пациентов превышает их. На протяжении всего восстановления процентное соотношение Т-хелперов и цитотоксических клеток памяти ведет себя сбалансиро-

ванно относительно друг друга до достижения референтных величин к 365 дню.

Рост тимических мигрантов и Т-регуляторных клеток начинается в интервале между 100-ым и 180-ым днём, но без достижения уровней референтных значений и после года наблюдения.

Анализ данных по восстановлению субпопуляций лимфоцитов периферической крови показывает необходимость динамического клинического и иммунологического контроля пациентов с ПИД, перенёвших аллотГСК. В программу иммунологического мониторинга, помимо определения основных популяций лимфоцитов (В-, Т-лимфоцитов и NK), целесообразно включение определения минорных субпопуляций лимфоцитов, таких как Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты наивные и клетки памяти, тимические мигранты и Т-регуляторные клетки.

### **Библиографический список**

1. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity / С. Picard [et al.]. – J. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 38. – P. 96-128. DOI: 10.1007/s10875-017-0464-9.
2. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome / FH. Bach [et al.]. – Lancet. – 1968. – Vol 292, Issue 7583. – P. 1364-1366. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(68)92672-X.
3. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency / RA. Gatti [et al.]. – Lancet. – 1968. – Vol.292, Issue 7583. – P. 1366-1369. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(68)92673-1.
4. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? / AR Gennery [et al.]. – J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol.126, Issue 3. – P. 602-610. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.015.
5. Stem cell transplantation for the treatment of immunodeficiency in children: current status and hopes for the future / С. Booth

[et al.]. – Expert Review of Clinical Immunology. – 2016. – Vol.12, Issue 7. – P.713-723. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1150177.

6. Chiesa, R. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies / R. Chiesa, P. Veys. – Expert Review of Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 8, Issue 3. – P.255-267. DOI: 10.1586/eci.12.9.

7. The Different Extent of B and T Cell Immune Reconstitution after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Enzyme Replacement Therapies in SCID Patients with Adenosine Deaminase Deficiency / F. Serana [et al.]. – The Journal of Immunology. –

2010. – Vol. 185, Issue 12. – P.7713-7722. DOI: 10.4049/jimmunol.1001770.

8. High Incidence of Autoimmune Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Granulomatous Disease / AD Yanir [et al.]. – Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2018. – Vol. 24, Issue 8. – P. 1643-1650. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.029.

9. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options – a Retrospective Analysis / B. Wolska-Kuśnierz [et al.]. – Journal of Clinical Immunology. – 2015. – Vol 35 – P. 538-549. DOI: 10.1007/s10875-015-0186-9.

**M.V. Belevtsev, J.A. Lasjukov, M.G. Shytikova, A.N. Kupchinskaja,  
J.E. Mareiko, L.V. Movchan, T.V. Shman**

#### **FEATURES OF RECOVERY OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

33 patients with primary immunodeficiency (PID) who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were examined. The follow-up period was 18 years.

It was found that the recovery of the number of lymphocytes in the peripheral blood is approaching the reference values after 180 days after alloHSCT. The percentage of NK cells is higher than the reference values before +180 days, while the normalization of the absolute content of NK cells occurs after +60 days. The percentage of B cells approaches the reference values after +60 days, the absolute value-after +100 days after transplantation. The percentage of T cells reaches normal values by +30 days, but the absolute content of these cells is normalized only by +365 days after alloHSCT. Among T-cells, cytotoxic T-lymphocytes predominate and their percentage is higher than the reference values for a year after alloHSCT, the absolute content is briefly normalized after +60 days. Recovery of T-helper cells, thymic migrants and T-regulatory cells begins after +100 days, but the percentage and absolute content remains significantly below the norm even after a year of observation. During the entire observation period, the percentage of memory cells of T-helper cells and cytotoxic T-lymphocytes behaves in a balanced manner relative to each other until the reference values are reached by day 365, and the absolute number of naïve cytotoxic T-lymphocytes exceeds them by day 365 in some patients. Analysis of data on recovery of peripheral blood lymphocyte subpopulations shows the need for dynamic clinical and laboratory control of patients with PID who have undergone alloHSCT. In addition to determining the main populations of lymphocytes (B-, T-lymphocytes, and NK), it is advisable to include the definition of minor subpopulations of lymphocytes, such as T-helper and cytotoxic T-lymphocytes naïve and memory cells, thymic migrants and T-regulatory cells in the immunological monitoring programme.

**Key words:** *hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency, lymphocyte subpopulations, flow cytometry*

Поступила 10.03.2020

## ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

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

Обследовано 197 реципиентов трансплантата почки. Пациенты разделены на 2 группы: ПФТ – с удовлетворительной первичной функцией почечного трансплантата, ДФТ – с первичной дисфункцией почечного трансплантата. Определяли количество дендритных клеток перед операцией, на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции.

В группе ПФТ относительное значение дендритных клеток в предоперационном периоде были выше по сравнению с уровнем в группе ДФТ. Однако уже с первых суток произошло значимое снижение данного показателя в группе ПФТ по сравнению с уровнем в группе ДФТ и ГС. Это наблюдалось и на 3-и сутки, а на 7-е сутки значимых различий в уровне дендритных клеток в группах реципиентов не наблюдалось. Динамика абсолютных значений дендритных клеток за период наблюдения была схожа с относительными показателями. Мониторинг уровня дендритных клеток у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде может быть использован с целью диагностики развивающейся дисфункции донорского органа.

**Ключевые слова:** дендритные клетки, трансплантация почки, ранняя дисфункция трансплантата

### Введение

Стремление к изучению трансплантационной толерантности привело к более глубокому пониманию механизмов, лежащих в основе иммунной регуляции, включая характеристику иммунных регуляторных клеток, в частности антигенпрезентирующих (АПК) клеток и регуляторных Т-клеток (Treg), которые играют ключевую роль в развитии посттрансплантационной толерантности к чужеродным антигенам [1]. Дендритные клетки (DC) – это высокоэффективные АПК, которые в последнее время широко изучаются в разрезе трансплантационного иммунитета. Благодаря своей способности регулировать как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции, DC играют решающую роль в направлении аллоиммунного ответа на индукцию развития толерантности к антигенам трансплантата или отторжению донорского органа.

В контексте трансплантации органов роль DC изучалась рядом авторов и те DC, что способствуют приживлению трансплантата, рассматриваются как толеро-

генные, а те, что индуцируют отторжение трансплантата – как иммуногенные [2].

В настоящее время большинство клинико-лабораторных маркеров дисфункции донорского органа не являются строго специфичными. Многие авторы указывают на запоздалую оценку функциональной активности трансплантата на основании биохимических показателей крови и мочи [3]. Разработка новых неинвазивных, точных и быстрых в исполнении способов ранней диагностики дисфункции почечного трансплантата является актуальной в современной трансплантологии [4].

**Цель исследования** – изучить показатели дендритных клеток периферической крови у пациентов с ранней дисфункцией почечного трансплантата.

### Материал и методы исследований

В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель) обследовано 197 реципиентов трансплантата почки. Клиническое исследование проведено в соответ-

ствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (протокол № 5 от 02.12.2013).

По дизайну исследования критериями включения пациентов были следующие: трансплантация почки от донора со смертью мозга; первичная трансплантация почки; индукционная иммуносупрессивная терапия моноклональными анти-CD25-антителами; трехкомпонентная иммуносупрессивная терапия.

Пациенты разделены на 2 группы: ПФТ – пациенты, имеющие удовлетворительную первичную функцию почечного трансплантата (n=101), ДФТ – пациенты, имеющие первичную дисфункцию почечного трансплантата (n=96).

Критерием удовлетворительной первичной функции почечного трансплантата являлся уровень креатинина на 7-е сутки послеоперационного периода ниже 300 мкмоль/л. При уровне креатинина равном или превышающем 300 мкмоль/л, и при необходимости в диализе на первой неделе после трансплантации состояние классифицировалось как дисфункция почечного трансплантата [5].

Среди 197 участников исследования мужчин было 122 (61,9%), женщин – 75 (38,1%). Возраст составил от 19 до 71 лет, средний возраст был  $45,9 \pm 0,9$  лет [95% ДИ 44,1; 47,57]. Показатель креатинина до проведения трансплантации почки составлял 732,0 мкмоль/л [587,0; 950,0], мочевины 17,1 ммоль/л [13,9; 20,8]. Среднее время холодовой ишемии равнялось  $12,38 \pm 0,3$  часов [95% ДИ 11,8; 13,0]. Отрицательный результат прямой перекрестной пробы (cross-match) наблюдался в 100% случаев.

Иммуносупрессивная терапия проводилась согласно клиническим протоколам трансплантации почки (Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6). Пациенты из обследуемой группы получали индукционную терапию моноклональными анти-CD25-антителами. Моноклональные анти-CD25-антитела вводились дважды в дозе 20 мг в 0-е и 4-е сутки. Схема

иммуносупрессивной терапии включала: ингибиторы кальциневрина в сочетании с микофенолатом (86,9%) или азатиоприном (12,6%), а так же кортикостероиды. Кроме того, 69,3% пациентов получали в качестве ингибитора кальциневрина циклоспорин, а 30,7% – такролимус.

Определяли количество дендритных клеток перед операцией, на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции.

#### **Определение относительного и абсолютного количества дендритных клеток**

Кровь брали из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали ЭДТА. Применяли антитела: LIN PE, Anti-HLADR APC-AF750 (Beckman Coulter, США), согласно инструкции фирмы-производителя. Инкубировали 15 мин в темноте. Для лизиса эритроцитов использовали OptiLyseB. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (BD, США). Популяцию дендритных клеток определяли как LIN-Anti-HLA-DR+bright клетки. Накапливали до 100 000 событий в регионе ядросодержащих клеток.

Для статистической обработки результатов исследования использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – M [Confidence -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Для сравнения значений связь показателей с помощью корреляционного анализа оценивали с использованием определения ранговой корреляции Спирмана (Spearman Rank Order Correlations). Уровень статистической значимости полученных результатов принят равным или менее 0,05.

#### **Результаты исследования**

Результаты содержания мочевины и креатинина крови пациентов изучаемых групп представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Биохимические показатели пациентов изучаемых групп (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель	Сутки	ПФТ	ДФТ	p, Mann-Whitney U Test
Креатинин, мкмоль/л	0	687,0 (579,0; 932,0)	818,0 (627,0; 997,0)	0,032
	1	507,0 (361,0; 723,0)	850,0 (671,0; 1041,0)	<0,001
	3	274,0 (177,0; 418,0)	741,0 (596,0; 880,0)	<0,001
	7	148,5 (115,5; 197,0)	525,0 (360,0; 707,0)	<0,001
Мочевина, ммоль/л	0	19,0 (15,2; 21,3)	15,8 (10,6; 19,0)	<0,001
	1	17,0 (15,0; 22,5)	20,0 (14,9; 24,8)	0,015
	3	14,7 (11,8; 20,8)	26,4 (22,5; 33,8)	<0,001
	7	10,3 (7,8; 14,5)	22,9 (17,3; 34,4)	<0,001

Так, до трансплантации почки у реципиентов сравниваемых групп значимого отличия по уровню креатинина не было, но уже с первых суток отмечено значимое снижение данного показателя в группе ПФТ по сравнению с показателем в группе ДФТ. Данное снижение наблюдалось в течение всего периода наблюдения. Несмотря на то, что дооперационный уровень мочевины крови в группе ПФТ был значимо выше показателя группы ДФТ, динамика её концентрации была схожа с показателями креатинина. На 7-е сутки после операции у пациентов в группе ПФТ уровень мочевины был значимо ниже показателя группы ДФТ (таблица 1).

По результатам нашего исследования выявлены следующие закономерности изменения содержания общего количества периферических дендритных клеток у реципиентов почечного трансплантата, представленные в таблице 2.

В группе ПФТ относительные значения DC в предоперационном периоде были выше по сравнению с уровнем в группе ДФТ. Од-

нако уже с первых суток произошло значимое снижение данного показателя в группе ПФТ по сравнению с уровнем в группе ДФТ и ГС. Это наблюдалось и на 3-и сутки, а на 7-е сутки значимых различий в уровне DC в группах реципиентов не наблюдалось. Динамика абсолютных значений DC за период наблюдения была схожа с относительными показателями (рисунок 1 и 2).

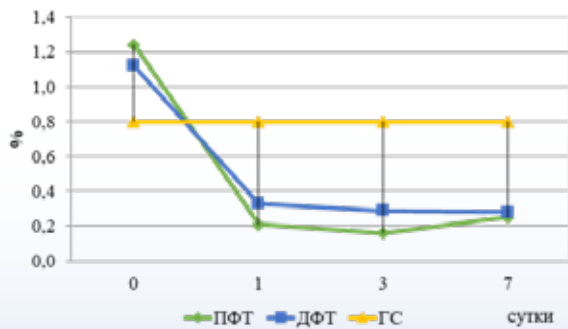
Как известно, дендритные клетки участвуют в процессе отторжения почечного трансплантата. Некоторые исследователи выявили взаимосвязь отторжения почечного трансплантата с уменьшением уровня дендритных клеток в крови реципиентов почечного трансплантата. По данным Zuidwijk K. et al., в биоптатах почечной ткани при отторжении наблюдалось выраженное увеличение количества миелоидных, плазмоцитоидных и зрелых дендритных клеток по сравнению с соответствующей тканью при предтрансплантационных биопсиях. При этом зрелые дендритные клетки были обнаружены в основном в скопле-

**Таблица 2** – Показатели дендритных клеток пациентов изучаемых групп (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

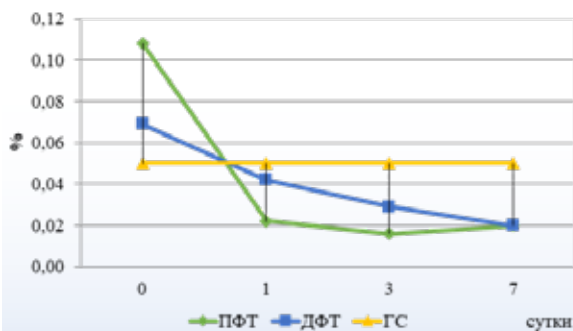
Сутки	Ед. изм.	ГС	ПФТ	ДФТ	p, Mann-Whitney U Test
0	отн х%	0,80 (0,50; 1,10) отн х%	1,24* (0,66; 2,11)	1,12 (0,70; 1,70)	0,112
	10 <sup>9</sup> кл/л		0,108* (0,052; 0,152)	0,069* (0,048; 0,093)	0,005
1	отн х%	0,05 (0,04; 0,06) 10 <sup>9</sup> кл/л	0,21* (0,21; 0,23)	0,33 (0,20; 0,70)	<0,001
	10 <sup>9</sup> кл/л		0,022* (0,017; 0,03)	0,042 (0,016; 0,075)	0,002
3	отн х%	0,05 (0,04; 0,06) 10 <sup>9</sup> кл/л	0,16* (0,13; 0,20)	0,29* (0,12; 0,56)	<0,001
	10 <sup>9</sup> кл/л		0,016* (0,012; 0,019)	0,029* (0,017; 0,043)	<0,001
7	отн х%	0,05 (0,04; 0,06) 10 <sup>9</sup> кл/л	0,25* (0,21; 0,30)	0,28* (0,19; 0,34)	0,131
	10 <sup>9</sup> кл/л		0,020* (0,016; 0,028)	0,020* (0,013; 0,032)	0,127

Примечание: \* – p<0,05 при сравнении с ГС





**Рисунок 1** – Динамика относительного содержания дендритных клеток в посттрансплантационном периоде



**Рисунок 2** – Динамика абсолютного содержания дендритных клеток в посттрансплантационном периоде

ниях лимфоидного инфильтрата и высоко коррелировали с показателем инфильтрации по классификации Banff. Кроме того, плотность инфильтрации дендритных клеток была независимым предиктором потери почечной функции после первого года. Таким образом, исследователи сделали вывод о том, что локальное повреждение трансплантата связано с притоком дендритных клеток в ткани донорского органа [6].

Позже исследования Носика А.В. и др. подтвердили предположения о миграции дендритных клеток в донорский орган при клеточном отторжении в связи с выявленным снижением данных клеток в крови реципиента почечного трансплантата [7]. По результатам нашего исследования выявлена интересная закономерность как относительного, так и абсолютного значения дендритных клеток. Так, мы наблюдали в группе ПФТ своеобразный «отскок» показателей к 7-м суткам после минимальных

значений на 3-и сутки, в то время, как в группе ДФТ выявлено стабильное снижение показателей дендритных клеток на протяжении всего периода наблюдения без значимого снижения на 1-е и 3-и сутки.

На основании полученных данных можно предположить, что именно динамика показателей дендритных клеток с третьих к седьмым суткам послеоперационного периода является диагностическим критерием развития ранней дисфункции почечного трансплантата.

### Выводы

Мониторинг уровня LIN-HLA-DR+ у реципиентов почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде может быть использован с целью диагностики развивающейся дисфункции донорского органа.

### Библиографический список

1. Mohamed, E. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation / E. Mohamed, A. Thomson // *Semin Immunol.* – 2011. – Vol. 23, № 4. – P. 252-263.
2. Lechler, R.I. Dendritic cells in transplantation – friend or foe? / R.I. Lechler, W.F. Ng, R.M. Steinman // *Immunity.* – 2001. – Vol. 14. – P. 357-368.
3. Knoll, G.A. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management / G.A. Knoll // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1131-1144.
4. Оценка функциональных характеристик альбумина методом электронного парамагнитного резонанса у пациентов после трансплантации почки / О.В. Калачик [и др.] // *Весті Нац Акад Навук Беларусі. Сер Мед Навук.* – 2014. – № 4 – С. 72-77.
5. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors / V. Cantaluppi [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 6.:e0129279.
6. Increased influx of myeloid dendritic cells during acute rejection is associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy and

predicts poor outcome / K. Zuidwijk [et al.] // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 81, № 1. – P. 64-75.      маркеры позднего клеточного отторжения при трансплантации почки / А.В. Носик [и др.] // *Трансплантология.* – 2018. – Том. 10, № 3. – С. 207-216.

7. Эффекторные CD4+ Т-лимфоциты и дендритные клетки – неинвазивные био-

**S.V. Zybleva**

**PERIPHERAL DENDRITIC CELLS IN THE DIAGNOSIS OF EARLY ALLOGRAFT DYSFUNCTION**

We have examined 197 recipients who underwent kidney transplantation. Patients were divided into groups: PGF - with satisfactory primary graft function, PGD - with primary graft dysfunction. The level of dendritic cells was determined before transplantation, on day 1, 3, and 7 after transplantation.

In the PGF group, the relative value of dendritic cells in the preoperative period was higher compared to the level in the PGD group. However, from the first day, there was a significant decrease in this indicator in the PGF group compared to the level in the PGD and CG groups. This was also observed on day 3, and on day 7 there were no significant differences in the level of dendritic cells in the groups of recipients. The dynamics of the absolute values of dendritic cells during the observation period was similar to relative indices. Monitoring of the level of dendritic cells in kidney transplant recipients in the early postoperative period can be applied for diagnosis of developing allograft dysfunction.

**Key words:** *dendritic cells, kidney transplantation, early allograft dysfunction*

*Поступила 07.02.2020*

## ЛЕЧЕНИЕ МНОГОКРАТНО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

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

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Беларусь

Профилактика развития варикозного расширения вен пищевода и желудка и его прогрессирования, предотвращение первого эпизода кровотечения из них, остановка острого кровотечения, а также профилактика повторных эпизодов кровотечений являются основными направлениями стратегии лечения пациентов с портальной гипертензией. В статье приведен анализ результатов выполнения в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в октябре 2018 года пациенту 56 лет с циррозом печени смешанной этиологии (вирусный гепатит В и С плюс алкогольной этиологии), класс В по Child-Pugh, открытой эзофагогастральной деваскуляризации со степлерной транссекцией пищевода с последующим выполнением эндоскопического гемостаза и трансъюгулярного портосистемного шунтирования по поводу многократно рецидивирующего кровотечения из ВРВП, а также краткий обзор библиографических источников по теме.

Применение последовательного подхода в лечении многократно рецидивирующего кровотечения из ВРВП способствовало достижению стойкого гемостаза и отсутствию рецидивов кровотечений из ВРВП в послеоперационном периоде. Срок наблюдения после операции составил 8 месяцев, в течение которого рецидивов кровотечения отмечено не было.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, варикозно расширенные вены пищевода, эзофагогастральная деваскуляризация, азигопортальное разобщение, трансъюгулярное портосистемное шунтирование, эндоскопический гемостаз

### Введение

Цирроз печени является хроническим заболеванием с высокой летальностью. Он находится на пятом месте среди причин смерти взрослого населения США и на восьмом месте среди наиболее затратных в лечении патологий [17].

С 1996 по 2016 в США ежегодное количество умерших от цирроза печени увеличилось на 65%, и составило в 2016 году 34 174. Наибольший рост летальности продемонстрирован в группе пациентов 25-34 лет, что было обусловлено алкогольным циррозом печени. Это диктует необходимость профилактики данной проблемы с помощью снижения доступности алкоголя [16].

Распространенность цирроза печени составляет 0,3-0,6% от численности взрослого населения Франции, что составляет 200 000-400 000 случаев. Он является при-

чиной 55 000 госпитализаций в год, что составляет 15% от активности гастроэнтерологических отделений Франции, а также приводит в данной стране к 8 000 смертей ежегодно. Несмотря на снижение потребления алкоголя во Франции и эффективный контроль вирусного гепатита В и С, ожидается увеличение частоты развития цирроза печени в индустриально развитых странах наряду с ожирением и диабетом [6].

Повышение внутрипеченочного сопротивления портальному кровотоку приводит к развитию портальной гипертензии, что еще более усугубляется спланхнической вазодилатацией и усилением портального кровенаполнения вследствие гипердинамической циркуляции. Вследствие развития коллатерального венозного кровотока в местах преобладающих портокавальных анастомозов формируется варикозное

расширение вен различной локализации. Варикозное расширение вен пищевода и желудка (ВРВПЖ) является частым осложнением цирроза печени и одной из ведущих причин смерти у пациентов с данным заболеванием [14].

Профилактика развития ВРВПЖ и его прогрессирования, предотвращение первого эпизода кровотечения из ВРВПЖ, остановка острого кровотечения из ВРВПЖ, профилактика повторных эпизодов кровотечений из ВРВПЖ являются основными направлениями стратегии лечения пациентов с портальной гипертензией [7].

Эндоскопические и эндосонографические методы лечения играют важную роль в остановке и профилактике кровотечений из ВРВПЖ. Лигирование варикозно расширенных вен является стандартным методом лечения для пищевоного варикоза. Для других локализаций варикозного расширения вен желудочно-кишечного тракта доступны также ряд других эндоскопических методик. Эндоскопическая ультрасонография используется с целью повышения эффективности для таких локализаций, как желудочный и эктопический варикоз [9].

Острое кровотечение из ВРВПЖ является грозным осложнением портальной гипертензии. За последние годы претерпевают эволюцию методы его лечения. Эндоскопические методы лечения применяются как в качестве метода остановки кровотечения, так и метода первичной и вторичной его профилактики. Комбинация вазоконстрикторов и эндоскопической терапии более эффективна, чем использование их в качестве монотерапии при остановке острого эпизода кровотечения из ВРВПЖ. В качестве вторичной профилактики кровотечений из ВРВПЖ рекомендуется сочетанное применение эндоскопического лигирования и прием бета-блокаторов. Эндоскопическая инъекция цианокрилатов используется с целью остановки и профилактики острого кровотечения при желудочном варикозе [8].

Продолжающееся кровотечение из ВРВП на фоне уже примененных эндо-

скопических и фармакологических методик является показанием к выполнению чрезъюгулярного портосистемного шунтирования [4].

Результаты эндоскопического лигирования у 247 пациентов с варикозно расширенными венами второй и третьей степени приводит Ray G. (2019). В работе анализируются частота рецидивов варикоза, прогрессирование портальной гипертензивной гастропатии, рецидивы кровотечений из ВРВП и уровень летальности. У 72 пациентов эндоскопическое лигирование выполнялось с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП, у 175 пациентов – с целью вторичной профилактики. Не отмечалось 30 дневной летальности и ранних рецидивов кровотечений. Рецидив варикозного расширения возник у 19% пациентов в течение  $53,74 \pm 27,2$  месяцев, прогрессирование портальной гипертензивной гастропатии отмечалось у 49,7%. Частота рецидивов кровотечений составила 13,8%, при этом у 4,4% из рецидивных вариксов. Не отмечалось статистически достоверных различий в группах с первичной или вторичной профилактикой кровотечений из ВРВПЖ по частоте рецидивов варикоза и кровотечений. Кумулятивная частота рецидивов кровотечений через 1,5 и 9 лет составила 1,6%, 9,2% и 11,4% соответственно. Общая летальность равнялась 85% в большей степени вследствие прогрессирования хронической печеночной недостаточности, и лишь у 8,6% была обусловлена рецидивами кровотечений. При подгрупповом анализе факторами, ассоциировавшимися с рецидивами кровотечений явились класс С по Child-Pugh и прогрессирование портальной гипертензивной гастропатии. Факторами, ассоциировавшимися с летальностью, явились употребление алкоголя и класс С по Child-Pugh [12].

Об эффективности различных методик во вторичной профилактике кровотечений из ВРВПЖ сообщает Aggeletopoulou I. et al. (2018), анализируя результаты 11 метаанализов, 10 рандомизированных исследований. Эндоскопическое лигирование ВРВПЖ об-

ладает более высокой эффективностью в сравнении с эндоскопическим склерозированием. Комбинированная терапия с использованием  $\beta$ -блокаторов с эндоскопическим лигированием повышает эффективность вторичной профилактики кровотечений из ВРВПЖ. Применение трансъюгулярного портосистемного шунтирования позволяло добиться более низкой частоты рецидивов кровотечений из ВРВПЖ в сравнении с комбинированной терапией, при этом сопоставимой была выживаемость пациентов, с разноречивыми результатами в отношении частоты развития послеоперационной печеночной энцефалопатии [1].

Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) является неселективным портокавальным шунтом, создаваемым с использованием эндоваскулярных технологий. Консенсусным показанием к выполнению TIPS является персистирующее кровотечение из ВРВПЖ несмотря на комбинированное применение фармакологической и эндоскопической терапии в течение первых пяти дней. Новым показанием в Европейских рекомендациях является ранняя установка TIPS в течение 72 часов (идеально в течение 24 часов) у пациентов с кровотечением из ВРВПЖ с высоким риском рецидива на фоне начального комбинированного фармакологического и эндоскопического лечения (класс С по Child-Pugh <14 баллов, либо класс В по Child-Pugh с активным кровотечением). Также в Европейских рекомендациях установка PTFE-TIPS является второй линией среди методов профилактики рецидивов кровотечений из ВРВПЖ, хотя многочисленные исследования показывают снижение летальности и удлинение сроков наступления рецидивов кровотечений при использовании данного метода. Для вторичной профилактики у пациентов с рефрактерным асцитом, согласно Европейским рекомендациям, PTFE-TIPS следует рассматривать в случае непереносимости неселективных бета-блокаторов у пациентов, подходящих для выполнения процедуры, несмотря на

то, что TIPS контролирует асцит, улучшает выживаемость и почечную функцию в большей степени, чем парацентезы. В качестве потенциальных показаний к использованию TIPS рассматриваются Budd-Chiari синдром, острый тромбоз воротной вены, гидроторакс, гепатопульмональный и гепаторенальный синдром (тип 2), портальную гипертензионную гастропатию, профилактику осложнений абдоминальной хирургии, очень редко при кровотечениях из эктопических вариксов, а также хилоторакс и хилезный асцит [15].

Zhang H. et al. (2017) проводят метаанализ использования эндоскопической терапии у 1065 пациентов и TIPS у 1120 в качестве вторичной профилактики кровотечений из ВРВПЖ и указывает на тот факт, что, хотя эндоскопическая терапия и является наиболее часто применяемым методом профилактики кровотечений из ВРВПЖ, исходы не всегда являются удовлетворительными. Автором не было выявлено статистически значимой разницы в выживаемости, развитии портосистемной энцефалопатии, в то же время TIPS было более эффективно в плане профилактики рецидивов кровотечений из ВРВПЖ (OR=0,27; 95%CI, 0,19-0,39,  $p<0,001$ ), снижения частоты ассоциированных с рецидивными кровотечениями из ВРВПЖ летальностями (OR=0,21; 95%CI, 0,13-0,32,  $p<0,001$ ). Подгрупповой анализ выявил более низкий уровень летальности (OR=0,48; 95%CI, 0,23-0,97;  $p=0,04$ ) без увеличения частоты развития портосистемной энцефалопатии (OR=1,37; 95%CI, 0,75-2,50;  $p=0,31$ ) у более чем 40% пациентов с классом С по Child-Pugh. TIPS с PTFE покрытием не приводил к повышению частоты развития портосистемной энцефалопатии в сравнении с эндоскопической терапией (OR=1,52, 95%CI =0,82-2,80,  $p=0,18$ ). Автор приходит к заключению, что PTFE-TIPS можно рассматривать в качестве предпочтительного метода у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени в качестве вторичной профилактики кровотечений из ВРВПЖ [18].

У 10-15% пациентов отмечается неэффективность или раннее рецидивирование кровотечений из ВРВПЖ при использовании эндоскопического склерозирования, данная группа пациентов имеет плохой прогноз и высокую летальность. У описанной категории пациентов методами лечения могут быть трансъюгулярное портокавальное шунтирование, хирургическое шунтирование, деваскуляризации и трансплантация печени. TIPS и трансплантация печени доступны не во всех центрах, хирургические варианты портокавального шунтирования являются технически сложно воспроизводимыми операциями. Трансабдоминальная гастроэзофагеальная деваскуляризация с транссекцией пищевода является технически доступной для воспроизведения большинством общих хирургов операцией в случае неудачи эндоскопической терапии. Данная методика является безопасной и может эффективно применяться с целью контроля кровотечений из ВРВПЖ и профилактики ранних и поздних рецидивов кровотечений. В то же время отмечается возможность кровотечения в послеоперационном периоде из линии анастомотического аппаратного шва при использовании аппаратов циркулярного шва первых генераций [19].

В метаанализе, посвященном вторичной профилактике кровотечений из ВРВПЖ, сравнивалась эффективность комбинированной терапии (эндоскопическое лигирование ВРВП плюс фармакотерапия), изолированной фармакотерапии, изолированного эндоскопического лигирования (ЭЛ), изолированного чрезъяремного внутрипеченочного портокавального шунтирования (TIPS). Эффективность комбинированной терапии в плане профилактики летальности была сопоставима с ЭЛ, фармакотерапией и TIPS. Комбинированная терапия была сравнима по эффективности с ЭЛ и фармакотерапией в снижении частоты рецидивов кровотечений из ВРВ различных локализаций и летальности, обусловленной кровотечениями, но менее эффективна, чем TIPS. В отношении

профилактики рецидивов кровотечений из ВРВП комбинированная терапия была также эффективна, как ЭЛ, была более эффективна в сравнении с фармакотерапией и менее эффективна в сравнении с TIPS [2].

Анализируются результаты выполнения эзофагогастральной деваскуляризации со спленэктомией в сочетании с последующим лигированием ВРВПЖ у пациентов с пресинуоидальной портальной гипертензией, обусловленной шистосомозом, с целью вторичной профилактики рецидивов кровотечений. Интраоперационно по результатам измерения портального давления после деваскуляризации пациенты подразделялись на две группы: со снижением его уровня более или менее чем на 30%. Авторы не нашли статистически значимых различий в частоте рецидивирования ВРВПЖ и кровотечений из них в группах в зависимости от уровня снижения портального давления. Резюмируя результаты, исследователи обосновывают необходимость дальнейших исследований для проверки гипотезы о том, что эндоскопическое лигирование в большей степени, чем уровень снижения портального давления, обуславливает хорошие результаты комбинированного (хирургического плюс эндоскопического) лечения [11].

Проведено сравнительное исследование эффективности эндоскопического лигирования ВРВП, перикардальной эзофагогастральной деваскуляризации (операции Хассаба), комбинации эндоскопического лигирования и парциальной эмболизации селезеночной артерии, комбинации эндоскопического лигирования и операции Хассаба с целью эрадикации ВРВП. Результаты оценивались с помощью ультразвукового исследования сосудистой структуры стенки пищевода, кроме этого анализировались частота рецидивирования варикоза и кровотечений из ВРВП. Под влиянием изолированного ЭЛ либо комбинации ЭЛ и ПЭСА подслизистые ВРВП облитерировались, а коллатеральные вены оставались неизменными. После изолированной операции Хассаба подслизистые ВРВП умень-

шались в размерах, коллатеральные вены облитерировались. Вследствие комбинации ЭЛ и операции Хассаба наблюдалась облитерация подслизистых ВРВП и коллатеральных вен. Авторы приходят к заключению, что комбинация операции Хассаба с ЭЛ эффективно облитерирует азигопортальный шунт, предотвращает рецидивирование ВРВП и кровотечений из них [5].

Zhao S. et al. (2013) исследовал эффективность и безопасность комбинированной терапии у 42 пациентов, включающей лапароскопическую спленэктомию и перикардальную деваскуляризацию (операцию Хассаба) ± парциальное портокавальное шунтирование у пациентов с портальной гипертензией вследствие цирроза печени. В группу пациентов, которым дополнительно выполнялось портокавальное шунтирование, вошли таковые с превышением давления в воротной вене более 3,92-4,4 кПа после завершения лапароскопической спленэктомии и операции Хассаба. Послеоперационной летальности отмечено не было, у 2 из 42 пациентов потребовалось выполнение конверсии в открытую спленэктомию вследствие кровотечения. В группе пациентов, которым выполнялась лапароскопическая спленэктомия в сочетании с операцией Хассаба, средняя продолжительность операции равнялась 145 минутам и объем кровопотери составил 146,2 мл. В группе пациентов с лапароскопической спленэктомией в сочетании с операцией Хассаба и дополнительным парциальным портокавальным шунтированием средняя продолжительность операции составила 232 минуты, объем кровопотери равнялся 338,1 мл. Средняя продолжительность нахождения в стационаре составила 11,7 и 12,3 дня соответственно. Осложнение в послеоперационном периоде наблюдалось у одного пациента, у которого отмечалось наличие несостоятельности стенки желудка, вследствие чего потребовалось выполнение повторной операции с последующим более длительным сроком реабилитации. Ещё у пяти пациентов в послеоперационном пе-

риодe наблюдался транзиторный асцит, по поводу которого назначалась консервативная терапия. В течение длительного послеоперационного периода наблюдения у 2 пациентов отмечено рецидивирование кровотечений из ВРВП: через 3 месяца и 1 год соответственно. У одного пациента в течение года после операции отмечалось наличие явлений энцефалопатии, еще у двух пациентов выявлен тромбоз в системе воротной вены без клинических проявлений. Два пациента умерли в отделенном периоде после операции вследствие печеночной недостаточности. Резюмируя, авторы характеризуют сочетание лапароскопической спленэктомии, операции Хассаба и парциального портокавального шунтирования в качестве выполнимого, эффективного и безопасного вмешательства в лечении пациентов с портальной гипертензией на фоне цирроза печени [10].

С целью лечения и профилактики кровотечений из ВРВП было предложено множество хирургических операций, их можно подразделить на шунтирующие и нешунтирующие. Тотальное портокавальное шунтирование эффективно снижает частоту рецидивов кровотечений из ВРВП, но сопровождается высоким риском развития печеночной энцефалопатии. Дистальный спленоренальный анастомоз (ДСРА), являющийся селективным шунтом, был предложен W. Dean Warren в 1967 году с целью сохранения кровотока по воротной вене к печени наряду со снижением давления в ВРВПЖ. Предполагалось, что данный вариант шунтирования будет способствовать профилактике развития как кровотечений, так и печеночной энцефалопатии. В то же время наряду с эффективной профилактикой кровотечений классический вариант ДСРА все еще нес за собой развитие гипергаммониемии. Н. Yoshida et al. предложил модифицировать ДСРА, дополняя его спленопанкреатическим разобщением (скелетонизацией селезеночной вены на всем протяжении поджелудочной железы до ее деления в воротах селезенки), а также выполнением транссекции и реанасто-

мозирования желудка в его проксимальной части с помощью сшивающего аппарата. Альтернативный шунтированию вариант был предложен М. Sugiura и S. Futagawa в 1973 году. Методика предполагает симультанное выполнение транссекции и реанастомозирования дистального отдела пищевода, эзофагогастральной деваскуляризации, спленэктомии, селективной ваготомии и пилоропластики. ДСРА показал большую эффективность в сравнении с транссекцией пищевода в плане профилактики рецидивирования ВРВП, но сопровождался более высокой частотой развития гипергаммониемии. Частота развития гипергаммониемии у пациентов, перенесших ДСРА в сочетании с транссекцией желудка, была статистически значимо меньшей в сравнении с группами пациентов, перенесших изолированный ДСРА, либо ДСРА со спленопанкреатическим разобщением [20].

Результаты преимуществ сочетанного вмешательства (деvasкуляризация плюс портокавальное шунтирование) описали в статье-случае из практики Kala Z. et al. в 1998 [3].

Проведено сравнительное исследование портокавального шунтирования (группа А), сочетания портокавального шунтирования с эзофагогастральной деваскуляризацией (группа Б) и сочетания портокавального шунтирования с пенной склеротерапией ВРВПЖ (группа В) у пациентов с подпеченочной портальной гипертензией. В группах А, Б и В сопоставимыми были продолжительность оперативных вмешательств, объем интраоперационной кровопотери, уровень снижения давления в воротной вене.

В группах не было найдено статистически значимого различия в продолжительности оперативных вмешательств, объеме интраоперационной кровопотери, уровне снижения давления в воротной вене, частоте развития послеоперационных осложнений, рецидивов кровотечений из ВРВПЖ, энцефалопатии, летальности, рецидивирования ВРВПЖ.

Лишь у 1 пациента в группе А и у 6 пациентов в группе Б имелось частичное

уменьшение размеров ВРВПЖ, в то время как в группе В у 2 пациентов имелась полная облитерация ВРВПЖ и у 7 пациентов имелось частичное уменьшение размеров ВРВПЖ. У 2 пациентов в группе А и у одного пациента в группе Б развилось рецидивное кровотечение из ВРВПЖ в течение 12 месяцев после операции. В группе В рецидивных кровотечений и осложнений, связанных с выполнением пенной склеротерапии, отмечено не было. Авторы постулируют, что комбинация портокавального шунтирования в сочетании с пенной склеротерапией ВРВПЖ является более эффективным вмешательством в плане снижения риска рецидивирования кровотечений из ВРВПЖ в послеоперационном периоде в сравнении с изолированным портокавальным шунтированием. Методика является безопасной и эффективной, с хорошими краткосрочными результатами [13].

Таким образом, сочетанные вмешательства, содержащие компоненты шунтирующих и нешунтирующих операций, в лечении и профилактике кровотечений из ВРВПЖ на фоне портальной гипертензии являются эффективными резервными методиками. Имеющиеся в литературе немногочисленные описания свидетельствуют о небольшом опыте их применения, что требует дальнейшего накопления фактического материала и анализа результатов использования данной группы вмешательств у тщательно отобранных пациентов, резистентных к стандартным видам хирургического лечения. В связи с этим актуальным является описание случаев из практики и малых серий пациентов, которым было применено сочетание шунтирующих и разобщающих методик.

*Целью данной* статьи является анализ результатов выполнения открытой эзофагогастральной деваскуляризации со степлерной транссекцией пищевода с последующим выполнением эндоскопического гемостаза и трансъюгулярного портосистемного шунтирования по поводу многократно рецидивирующего кровотечения из ВРВП.



### Материал и методы исследования

Открытая эзофагогастральная дева-скуляризация со степлерной транссекцией пищевода с последующим выполнением эндоскопического клипирования ВРВП и трансъюгулярного портосистемного шунтирования по поводу очередного рецидива в кровотечения из ВРВП выполнена в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в октябре 2018 года. Операции выполнялись пациенту 56 лет с циррозом печени смешанной этиологии (вирусный гепатит В и С плюс алкогольной этиологии), класс В по Child-Pugh, осложненным портальной гипертензией и рецидивирующими кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода. При поступлении предъявлял жалобы на чувство тяжести в правом подреберье, общую слабость. Из анамнеза известно, что пациент страдал вирусными гепатитами (В+С) с 2014 г., а также состоял на учете по поводу синдрома зависимости от алкоголя. В апреле и сентябре 2018 года перенес эпизоды кровотечений из ВРВП. С 18.09 по 26.09.18 г. проходил лечение в хирургическом отделении УЗ «Новогрудская ЦРБ» по поводу очередного рецидива кровотечения из ВРВП. В анамнезе пациенту выполнялась лапаростомия, гастротомия с удалением инородного тела желудка (иголка). После выписки из хирургического отделения УЗ «Новогрудская ЦРБ» пациент переведен в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» с целью дообследования и подготовки к оперативному лечению для профилактики рецидивов кровотечений из ВРВП.

Вечером в день поступления в стационар у пациента появились жалобы на нарастание общей слабости, головокружение. Объективно: живот умеренно поддут, пульс – 94 в мин., АД – 90/50 мм.рт.ст., уровень гемоглобина 64 г/л, количество эритроцитов  $2,19 \times 10^{12}/л$ , гематокрит 16,3%. По поводу предполагаемого рецидива кровотечения из ВРВП в стационаре пациент переведен в отделение реанимации, где установлен центральный венозный катетер, экстренно выполнена эзофагогастро-

дуоденография, тромбозластография, с целью коррекции анемического синдрома выполнена трансфузия 3 доз одногруппной эритроцитарной массы.

По данным экстренной эзофагогастроудоденографии в просвете пищевода варикозно расширенные вены, извитые, темно-синего цвета, суживающие просвет, местами с наличием на поверхности «красных знаков». Розетка кардии не смыкается. В желудке большой сформированный сгусток темно-бордового цвета и умеренное количество жидкости цвета «кофейной гущи». В области дна желудка варикозно расширенные до 0,8 см и извитые вены. Привратник и луковица двенадцатиперстной кишки на видимых участках без особенностей. Признаков продолжающегося кровотечения на момент осмотра нет. Заключение: Состоявшееся кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и дна желудка 3-4 ст.

Электрокардиограмма: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 94. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

Общий анализ крови: эритроциты  $2,19 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 64 г/л, лейкоциты  $5,87 \times 10^9/л$ , СОЭ 45 мм/час, цветовой показатель 0,96, гематокрит 20%, тромбоциты  $251 \times 10^9/л$ , MCV 93,6 Фл, MCH 29,2 пг, MCHC 31,2 г/дл, RDW 18,3%, э – 5%, п – 2%, с – 41%, л – 46%, м – 6%.

Общий анализ мочи: соломенно-желтого цвета, прозрачная, рН 5,0, относительная плотность 1013, белок -, глюкоза -, эпителий плоский 1-2 в поле зрения, лейкоциты 1-3 в поле зрения, эритроциты единичные в поле зрения.

Группа крови А (II), Резус фактор положительный.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 26,8 сек, протромбиновое время 15,7 сек, активность протромбинового комплекса (по Квику) 87 %, международное нормализованное отношение 1,1, фибриноген 2,63 г/л.

Биохимический анализ крови: общий белок 63 г/л, мочевины 6,2 ммоль/л, креати-

нин 78 мкмоль/л, холестерин 2,1 ммоль/л, билирубин 23,7 мкмоль/л, билирубин прямой 6,1 мкмоль/л, глюкоза крови 8,4 ммоль/л, щелочная фосфатаза 103 Ед/л, гаммаглутамилтранспептидаза 79 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 138 Ед/л, аланинаминотрансфераза 74 Ед/л, натрий 142 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, железо 3,0 мкмоль/л, С-реактивный белок 6,7 мг/л

С учетом имеющейся картины ввиду отсутствия возможности экстренного выполнения трансъюгулярного портосистемного вмешательства и наличия у пациента в анамнезе оперативного вмешательства на органах брюшной полости решено после предоперационной подготовки выполнить открытую эзофагогастральную деваскуляризацию с аппаратной транссекцией пищевода.

На предстоящее оперативное вмешательство заготовлены свежезамороженная плазма А(II), Rh<sup>+</sup> – 600 мл, эритроцитарная масса А(II), Rh<sup>+</sup> – 2 дозы, криопреципитат 6 доз.

В предоперационном периоде пациенту также выполнялись общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, RW, коагулограмма, тромбоэластография, определение группы крови и Rh фактора, электрокардиография, консультация терапевта, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, магниторезонансная томография органов брюшной полости.

Заключение ультразвукового исследования органов брюшной полости: структура печени среднезернистая, эхогенность в норме, воротная вена диаметром 12 мм, общий желчный проток 5 мм, сосудистый рисунок печени усилен, желчный пузырь 60×33 мм, стенка 3,5-4 мм, поджелудочная железа 21×19×20 мм, структура однородная, эхогенность в норме, вирсунгов проток 2 мм, селезенка 150×52 мм, структура однородная, в брюшной полости свободная жидкость, почки расположены обычно, нормальных размеров, паренхима 15 мм, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не определяются.

Заключение: спленомегалия, асцит, признаки цирроза печени. Эхо-признаки гепато- и спленомегалии, изменения паренхимы печени по типу цирроза, желчно-каменная болезнь.

Результаты магниторезонансной томографии органов брюшной полости приведены ниже:

Печень до 123 мм по среднеключичной линии, внутривенные желчные протоки не расширены, сигнал от паренхимы однородный, контур ее мелкобугристый. Желчный пузырь 27×45 мм, холедох не расширен. Явных конкрементов в просвете не визуализируется. Поджелудочная железа без явной объемной патологии, не увеличена, головка 21, тело 20 мм, хвост 20 мм, контуры четкие. Селезенка размерами 43×150 мм, сигнал от паренхимы однородный. Левый надпочечник без особенностей, правый – с диффузным утолщением ножек и тела. Почки равновелики, в левой субкапсулярно киста до 4 мм. В брюшной полости большое количество свободной жидкости, максимальной толщиной вокруг печени до 43 мм. Желудок заполнен содержимым с низким сигналом на T2ВИ. Воротная вена до 11 мм сечением.

Заключение: МР-признаки асцита, изменения печени характерны для цирротических.

Выполнена открытая эзофагогастральная деваскуляризация со степлерной транссекцией пищевода, внеслизистая пилоропластика по Микуличу, биопсия печени.

Под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости визуализируются расширенные вены большого сальника, в области дна желудка, печень значительно увеличена в размерах, плотная с наличием узлов и фиброза. В брюшной полости выпота нет. С помощью аппарата электрокоагуляции Force Triad и клипс-апликатора Hem-o-lok поэтапно выполнена деваскуляризация проксимальных 2/3 большой кривизны и дна желудка с сохранением питающей ножки правой

желудочно-сальниковой артерии и вены. Выполнена деваскуляризация малой кривизны желудка и деваскуляризация абдоминального отдела пищевода. Выделен абдоминальный отдел пищевода с варикозно расширенными венами.

Выполнена гастротомия в хорошо васкуляризированной части тела желудка, через которую в абдоминальный отдел пищевода введен аппарат циркулярного шва. После циркулярной фиксации с помощью нити пищевода между дистальной и опорной частью головки аппарата произведена степлерная транссекция абдоминального отдела пищевода. Выполнена внеслизистая пилоропластика по Микуличу, биопсия участка левой доли печени  $1 \times 1 \times 1$  см. Учитывая показатели красной крови и коагулограммы интраоперационно с заместительной целью осуществлено переливание 2 доз одноклассной эритроцитарной массы, а также с целью коррекции гемостаза 2 доз свежзамороженной плазмы. Контроль на гемостаз и инородные тела. ПХВ дренаж в левое поддиафрагмальное пространство. Послойно швы на раны, йодонат, асептическая повязка.

### **Результаты исследования**

В послеоперационном периоде находился в реанимационном отделении, на 4 сутки появился стул по типу мелены, отмечалось сниженные показатели гемоглобина до 110 г/л и количества эритроцитов до  $3,78 \times 10^{12}/л$ . Выполнено экстренное фиброгастроэнтероскопическое исследование, при котором данных за рецидив кровотечения не выявлено. С целью коррекции коагулопатии выполнялись трансфузии свежзамороженной плазмы А(II) Rh+ 600 мл, проводился клинико-лабораторный контроль.

На 9 послеоперационные сутки у пациента возникли жалобы на стул темно-вишневого цвета, умеренную общую слабость. Ректально в прямой кишке кал черного цвета с прожилками крови темно-вишневого цвета. В общем анализе крови (отмечено снижение уровня гемоглобина до 84 г/л, количества эритроцитов до  $2,92 \times 10^{12}/л$ ).

По cito выполнена эзофагогастрофибродуоденоскопия. Пищевод и кардия свободно проходима, в нижней трети пищевода – ВРВ, слизистая эрозивна. В желудке (в верхних отделах – до средней трети тела желудка) следы измененной крови, остатки пищи. Слизистая желудка гиперемирована, с наличием острых эрозий 0,1-0,2 см. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Складки воздухом расправляются. Привратник овальный, луковица 12 п.к. и постлуковичный отдел без особенностей, без следов крови. На момент осмотра признаков продолжающегося кровотечения не выявлено.

С гемостатической целью (учитывая уровень МНО 1,45) выполнена трансфузия свежзамороженной плазмы А(II) Rh+ 600 мл, усилена противоязвенная терапия. Вследствие повторного стула по типу мелены экстренно назначена и выполнена повторная ФГДС. Пищевод свободно проходим. В просвете умеренное количество свежей и измененной крови. В нижней и средней трети варикозно расширенные вены синего цвета. Кардия зияет. В области субкардии металлические скобки, из-под которых по задней стенке отмечается капельное подтекание свежей крови (с гемостатической целью наложено 2 клипсы). Желудок воздухом расправился, содержит свежую и измененную кровь. Слизистая бледная. Привратник проходим, луковица и постбульбарный отдел ДПК без особенностей, содержимое – гематин. Признаков продолжающегося кровотечения на момент осмотра нет. Заключение: кровотечение из ВРВП и дна желудка 3-4 ст. F1b, состояние после оперативного лечения, эндоскопический гемостаз методом клипирования. С учетом имеющейся клинической ситуации на 12 послеоперационные сутки решено выполнить пациенту с целью окончательного гемостаза трансъюгулярное портосистемное шунтирование. С целью предоперационной подготовки, с заместительной целью перелито 2 дозы одноклассной эритроцитарной массы, также с целью коррекции коагулопатии выполнена трансфузия свежзамороженной плазмы.

Под интубационным наркозом пунктирована и катетеризирована внутренняя яремная вена справа направляющим интрадьюсером COOK 10 Fr-45 см. Селективно катетеризирована правая печеночная вена. Выполнена карбокси-портография. Через направляющий катетер иглой Roch-Uchida пунктирована и катетеризирована правая ветвь воротной вены. Градиент порто-системного давления 21 мм вод.ст. В паренхиме печени из правой печеночной вены в правую ветвь воротной вены позиционирован периферический баллонный катетер Armada 9.0×60 мм АВВОТТ, сформирован канал шунта на давлении 12 атм. Затем в шунте позиционирован и имплантирован периферический самораскрывающийся стент iVolution 10.0×60 мм iVascular. На контрольной ангиограмме достигнут оптимальный результат. Градиент порто-системного давления 12 мм вод. ст. Проводник, интрадьюсер и система доставки удалены. Интрадьюсер фиксирован к коже. Для выполнения исследования использовано 300 мл контраста Омнипак 350. Для дальнейшего лечения пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации. Продолжено динамическое наблюдение, клинико-лабораторный контроль, назначены инфузионная терапия, с антибактериальной целью Amclavi 1,2 г в/в через 8 часов, с целью профилактики стресс-язв желудочно-кишечного тракта Sol. Ranitidini 2,5%-2,0 в/в через 8 часов и Sol. Omeprasoli 40 мг в/в однократно.

После нахождения в отделение анестезиологии и реанимации в течение суток переведен в отделение хирургической панкреатологии, гепатологии и трансплантации. За время нахождения в данном отделении рецидивов кровотечения из ВРВП отмечено не было. Через 6 суток переведен в хирургическое отделение Новогрудской ЦРБ, откуда выписан через неделю на амбулаторное лечение. Приводим результаты клинико-лабораторных обследований при переводе из отделения хирургической панкреатологии, гепатологии и трансплантации Гродненской областной клинической больницы:

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: в брюшной полости наличие свободной жидкости (асцит), на доступных осмотру участках печени лоцируется фрагментарно эхоструктура с наличием диффузных изменений, эхогенность паренхимы умеренно повышена, очаговых образований нет, внутрипеченочные протоки не расширены, поджелудочная железа не лоцируется.

Общий анализ крови: эритроциты  $3,21 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 91 г/л, лейкоциты  $9,8 \times 10^9/л$ , СОЭ 30 мм/час, цветовой показатель 0,91, гематокрит 28%, тромбоциты  $160 \times 10^9/л$ , MCV 87,9 Фл, MCH 28,3 пг, MCHC 32,3 г/дл, RDW 17,7%, э – 2%, п – 18%, с – 60%, лф – 14%, м – 6%.

Биохимическое исследование крови: общий белок 55 г/л, С-реактивный белок 77,7 мг/л, мочевины 9 ммоль/л, билирубин общий 28,2 мкмоль/л, связанный (прямой) – 8,7 мкмоль/л, глюкоза 12,7 ммоль/л, АсАТ 85 Ед/л, АлАТ 45 Ед/л, амилаза 24 Ед/л, кальций 1,96 ммоль/л, натрий 134 ммоль/л, калий 4,9 ммоль/л, хлориды 110 ммоль/л.

Коагулограмма: АЧТВ 29,9 сек, протромбиновое время 18,2 сек, МНО 1,37, Фибриноген 3,17 г/л.

Общий анализ мочи: соломенно-желтого цвета, прозрачная, рН 5,0, относительная плотность 1010, белок -, глюкоза -, эпителий плоский 3-4 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения, лейкоциты 5-7 в поле зрения.

В послеоперационном периоде срок наблюдения составил 8 месяцев, в течение которого рецидивов кровотечения отмечено не было.

### **Выводы**

При многократно рецидивирующих эпизодах геморрагий из варикозно расширенных вен пищевода с целью окончательной остановки кровотечения эффективно применение сочетанного последовательного подхода в лечении с использованием открытой эзофагогастральной деваскуляризации, эндоскопического гемостаза и трансъюгулярного портосистемного шунтирования.

**Библиографический список**

1. Role of band ligation for secondary prophylaxis of variceal bleeding / I. Aggele-topoulou [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24, N 26. – P. 2902-2914.
2. Combination therapy versus pharmacotherapy, endoscopic variceal ligation, or the transjugular intrahepatic portosystemic shunt alone in the secondary prevention of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials / L.L. Lin [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 24, N 8. – P. 57399-57408.
3. Combined surgical treatment of portal hypertension / Z. Kala [et al.] // *Rozhl Chir.* – 1998. – Vol. 77, N 10. – P. 445-449.
4. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis; Baveno VI Faculty. // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, N 3. – P. 743-752.
5. Effects of different treatment complex on esophageal vascular structures in patients with portal hypertension / B. Liu [et al.] // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2006. – Vol. 44, N 7. – P. 450-453.
6. Ganne-Carrié, N. Epidemiology of liver cirrhosis / N. Ganne-Carrié // *Rev Prat.* – 2017. – Vol. 67, N 7. – P. 726-730.
7. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – Vol. 65, N 1. – P. 310-335.
8. Lo, G.H. Endoscopic treatments for portal hypertension / G.H. Lo // *Hepatol Int.* – 2018. – Vol. 12 (Suppl 1). – P. 91-101.
9. Nett, A. Endoscopic Management of Portal Hypertension-related Bleeding / A. Nett, K.F. Binmoeller // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 321-337.
10. Outcome of laparoscopic splenectomy with sandwich treatment including pericardial devascularization and limited portacaval shunt for portal hypertension due to liver cirrhosis / Zhao S [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* – 2013. – Vol. 23, N 1. – P. 43-47.
11. Portal pressure decrease after esophagogastric devascularization and splenectomy in schistosomiasis: long-term varices behavior, rebleeding rate, and role of endoscopic treatment / S. Neto WBD [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 55, N 7. – P. 170-174.
12. Ray, G. Long-term outcome of endoscopic variceal band ligation of esophageal varices in patients with chronic liver disease / G. Ray // *Indian J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 38, N 1. – P. 69-76.
13. Safety and Efficacy of a Novel Shunt Surgery Combined with Foam Sclerotherapy of Varices for Prehepatic Portal Hypertension: A Pilot Study / Z. Zhang [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2019. – Vol. 74. – P. e704.
14. Seo, Y.S. Prevention and management of gastroesophageal varices / Y.S. Seo // *Clin Mol Hepatol.* – 2018. – Vol. 24, N 1. – P. 20-42.
15. Strunk, H. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS): Pathophysiologic Basics, Actual Indications and Results with Review of the Literature / H. Strunk, M. Marinova // *Rofo.* – 2018. – Vol. 190, N 8. – P. 701-711.
16. Tapper, E.B. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study / E.B. Tapper, N.D. Parikh // *BMJ.* – 2018. – Vol. 362. – k2817.
17. The epidemiology of cirrhosis in the United States: a population-based study / S. Scaglione [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 49. – P. 690-696.
18. TIPS versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in cirrhosis: A meta-analysis update / H. Zhang [et al.] // *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* – 2017. – Vol. 37, N 4. – P. 475-485.
19. Transabdominal gastroesophageal devascularization with versus without esophageal stapler transection in the control of variceal bleeding in cirrhotic patients / W.E. Lotfy [et al.] // *Egyptian Journal of Surgery.* – 2015. – Vol. 34, N 1. – P. 56-63.
20. New trends in surgical treatment for portal hypertension / H. Yoshida [et al.] // *Hepatol Res.* – 2009. – Vol. 39, N 10. – P. 1044-1051.

E.V. Mahiliavets, L.F. Vasilchuk

## CONSECUTIVE APPROACH IN TREATMENT OF RESISTANT BLEEDING FROM ESOPHAGEAL VARICES

Prevention of the development of esophageal and gastric varices and its progression, prevention of the first episode of bleeding, hemostasis in acute bleeding, as well as the prevention of repeated episodes of bleeding are the main directions of the treatment strategy in patients with portal hypertension.

Analysis of the results of open esophagogastric devascularization with esophageal transection followed by endoscopic hemostasis and transjugular portosystemic shunting for persistently recurrent bleeding from esophageal varices.

Open esophagogastric devascularization with esophageal transection followed by endoscopic hemostasis and transjugular portosystemic shunting for persistent recurrence of bleeding from esophageal varices were performed in Grodno Regional Clinical Hospital in October 2018. The operations were performed in a 56-year-old patient with liver cirrhosis of mixed etiology (viral hepatitis B and C plus alcohol), Child-Pugh class B, complicated by portal hypertension and recurrent bleeding from esophageal varices.

The use of sequential approach in the treatment of repeatedly relapsing bleeding from esophageal varices contributed to the achievement of stable hemostasis and the absence of recurrence of bleeding from esophageal varices in the postoperative period. The follow-up period after surgery was 8 months; no recurrence of bleeding was noted during this period.

The use of a combined sequential approach using open esophagogastric devascularization, endoscopic hemostasis and transjugular portosystemic shunting is effective in the treatment of repeatedly recurring episodes of hemorrhages from esophageal varices with the aim of finally stopping bleeding.

**Key words:** *cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, esophagogastric devascularization, azigoportal dissociation, transjugular portosystemic shunting, endoscopic hemostasis*

Поступила 09.01.2020

**ИММУННЫЙ СТАТУС ПЕРСОНАЛА СИБИРСКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**<sup>1</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, Россия;<sup>2</sup>«Сибирский Федеральный научно-клинический центр» ФМБА, г. Северск, Россия

Представлены результаты оценки иммунного статуса (ИС) 2-х групп персонала химико-металлургического завода (ХМЗ) и Завода разделения изотопов (ЗРИ) общей численностью 86 человек. Весь персонал был мужского пола. Обследованные группы различались по характеру радиационного воздействия: преобладающим у персонала ХМЗ было внешнее  $\gamma$ -излучение, у персонала ЗРИ – ионизирующее излучение (ИИ) от  $\alpha$ -источников. Средний стаж контакта с облучением у персонала ХМЗ был  $14,46 \pm 1,05$  лет, у персонала ЗРИ – достоверно выше на 4,09 года. Установлены особенности изменений в ИС при наличии хронических заболеваний (ХЗ). У персонала ХМЗ выявлен высокий уровень сывороточного IgG, который при отсутствии ХЗ превышал показатели при наличии всех ХЗ, кроме ХЗ органов дыхания. Выявлено достоверное или тенденция к повышению показателей Т-клеточного звена ИС при наличии ХЗ органов пищеварения у персонала ХМЗ и костно-мышечной системы у персонала ЗРИ; при наличии грибковых инфекций в обеих группах; при ХЗ костно-мышечной и мочевыводящей системы – CD4+-Т-лимфоцитов. Повышение CD3+-, CD4+-Т-лимфоцитов может быть обусловлено активирующим воздействием облучения в малых дозах на Т-клеточное звено ИС.

**Ключевые слова:** химико-металлургический завод, завод разделения изотопов, персонал, дозы облучения, хронические заболевания, иммунный статус

Химико-металлургический завод и завод разделения изотопов входят в число подразделений, составляющих основу Сибирского химического комбината (СХК). СХК является одним из ведущих предприятий ядерно-энергетического комплекса нашей страны и основным градообразующим предприятием г. Северска. Основные работы, выполняемые на ХМЗ в составе СХК, – производство металлических изделий из урана и плутония методами восстановительно-рафинированных плавок, механообработки и прессования. ХМЗ имеет экстракционную и сорбционную технологию переработки урановых и плутониевых отходов и оборотов, а также очистки их от примесей. На ХМЗ производятся высокоэнергетические магниты и их сплавы, ультрадисперсные металлические порошки, переработка и очистка высокообогащённого оружейного урана (ВОУ) до закиси-окиси для перевода в гексафторид урана

и смешения в низкообогащённый оружейный уран (НОУ) на заводе разделения изотопов [[www.atomsib.ru](http://www.atomsib.ru)]. Обедненный уран широко применяется и в гражданской, и в военной областях, и как защитный материал для поглощения рентгеновского и  $\gamma$ -излучений; его используют в самолетостроении, космической промышленности, морской технике, при изготовлении бронебойных снарядов [2].

На заводе разделения изотопов производится обогащение урана по изотопу 235, обогащение как природного, так и регенерированного урана из энергетических реакторов. Кроме обогащения урана производятся стабильные изотопы: ксенон-124, 126, 128, олово-112, 119, селен-74 и др. [[www.atomsib.ru](http://www.atomsib.ru); [armsdata.net/nuclear/024.html](http://armsdata.net/nuclear/024.html)]. Стабильные изотопы являются материалом для получения радиоактивных изотопов с определённым периодом полураспада и типом излучения, которые широко

применяются в различных областях медицины, науки и техники.

В связи с возможными последствиями воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на организм и развитием хронической патологии представляется значимым проведение исследований для оценки заболеваемости и показателей иммунного статуса (ИС) персонала радиационно-опасных производств. Подобные исследования являются единичными [3-6].

### **Материал и методы исследования**

Настоящее исследование основано на результатах мониторинга за персоналом ХМЗ и ЗРИ, ранее работающего по ядерно-оружейной тематике и различающегося, как будет показано ниже, по дозам внешнего  $\gamma$ -облучения и вкладу эквивалентной дозы от  $\alpha$ -ионизирующего излучения ( $\alpha$ -ИИ) в суммарное радиационное воздействие. Возраст персонала ХМЗ был от 29 до 52 лет со средним показателем  $40,36 \pm 0,94$ , персонала ЗРИ – от 29 до 64 лет со средним показателем  $38,83 \pm 1,07$  лет. Наибольшие возрастные группы и персонала ХМЗ (51,28%), и персонала ЗРИ (61,70%) составили лица в возрасте от 30 до 40 лет. Вторыми по численности были группы в возрасте от 40 до 50 лет – 38,46% и 27,66% соответственно. Группы лиц в возрасте до 30 лет и старше 50 лет были малочисленны.

Оценка ИС проведена у 75 человек, в том числе у 36 работников ХМЗ и 39 персонала ЗРИ. Использованы единые методики оценки ИС, что позволило проводить сопоставительный анализ [7, 8]. Количество лейкоцитов, относительное и абс. содержание лимфоцитов определяли с помощью автоматического гематологического анализатора ADVIA-60. Определение абсолютных показателей Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов и НК-клеток производилось по формуле:  $A=C \times B/100$ , где А – искомое абсолютное количество клеток, В – относительное содержание клеток, С – общее количество лимфоцитов в периферической крови. Показатели CD3+-, CD4+-, CD8+-Т-лимфоцитов, естествен-

ных киллеров (CD16+56+), активационных антигенов HLA-DR определяли на автоматическом анализаторе – проточном цитофлюориметре COULTER EPICX, Becton Coulter, выделение клеток проводили также в автоматическом режиме с помощью станции пробоподготовки TQ PREP.

В качестве контрольных значений использованы данные, полученные в лаборатории клинической иммунологии и иммунодиагностики при обследовании практически здоровых лиц, которые неоднократно применялись при проведении массовых обследований персонала и населения [7]. В обеих группах персонала ХМЗ и ЗРИ проведен анализ изменения показателей ИС в зависимости от наличия и отсутствия хронических заболеваний (ХЗ) с учетом возраста, стажа, полученной дозы внешнего  $\gamma$ -облучения, эквивалентной дозы от  $\alpha$ -излучателей и суммарной дозы облучения. Обе группы персонала ХМЗ и ЗРИ в ходе выполнения работ подвергались воздействию как  $\alpha$ -излучателей ( $^{210}\text{Po}$ ,  $^{238/239}\text{Pu}$ ,  $^{235/238}\text{U}$ ), так и  $\gamma$ -излучению. Различие выявлялось в том, что в группе персонала ХМЗ преобладающим было  $\gamma$ -излучение, а у персонала ЗРИ –  $\alpha$ -излучение.

Оценка полученных результатов проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием пакетов стандартных статистических программ Microsoft Excel XP, а также с помощью программы Statistica for Windows Version 6,0 (StatSoft Inc., США). Определялось среднее значение (M), ошибка среднего значения (m), среднее квадратичное отклонение, медиана и значение вероятности (p). Различия двух сравниваемых величин считали достоверным, если вероятность их тождества была менее 5% ( $p < 0,05$ ). Для сравнения количественных признаков и определения статистической значимости выявленных отклонений использовались критерии Стьюдента и Манна-Уитни. Для выявления взаимозависимостей качественных признаков были использованы непараметрический критерий  $\chi^2$ , критерий Пирсона для нескольких групп. Достоверными счита-



ли различия при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Взаимосвязь между двумя и более непрерывными признаками определяли методом линейного корреляционного анализа. Для анализа индивидуальных изменений был применен линейный регрессионный анализ. Корреляционный анализ выполняли согласно коэффициенту корреляции рангов Спирмена ( $r$ ).

### Результаты обследования

Иммунный статус всей обследованной группы персонала ХМЗ ( $N=36$ ) по отношению к контролю отличался достоверным повышением процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3+-Т-лимфоцитов и CD19+-В-лимфоцитов, относительного содержания НК-Т-клеток и уровня сывороточных IgM, IgG (таблица 1). Определялась умеренная диссоциация в показателях относительных и абсолютных значений CD3+-Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов с повышением абсолютных значений. Достоверно снижена экспрессия маркера HLA-DR+. Кроме того, наблюдалась тенденция к повышению индекса иммунорегуляции и уровня сывороточного IgA. Фенотип ИС персонала ХМЗ характеризовался умеренным повышением лимфоцитов, CD3+-Т- и CD19+-В-лимфоцитов, уровня сывороточных IgM, IgA и значительным повышением IgG. Средний возраст персонала ХМЗ составил  $40,36 \pm 0,94$  лет. Стаж работы персонала в условиях возможного сочетанного облучения составил  $14,46 \pm 1,05$  лет, доза внешнего  $\gamma$ -облучения –  $28,10 \pm 1,61$  мЗв, эквивалентная доза облучения от  $\alpha$ -излучателей –  $5,09 \pm 0,36$  мЗв, суммарная доза –  $33,19 \pm 1,61$ . Наибольший вклад 85,13% в суммарную дозу был от внешнего  $\gamma$ -облучения.

Особенностью изменений ИС персонала ХМЗ были наиболее высокие значения уровня сывороточного IgG и процентного содержания НК-Т-клеток, выходящие за предел нормального диапазона референсных значений выше верхнего диапазона и повышенный уровень сывороточного IgA в сопоставлении с контролем.

Иммунный статус персонала ЗРИ ( $N=39$ ) по отношению к контролю отличался достоверным повышением процентного и абсолютного содержания лимфоцитов и CD19+-В-лимфоцитов, относительных значений CD3+-Т-лимфоцитов и НК-Т-клеток и уровня сывороточных IgM, IgG (таблица 1). Особенностью изменений ИС персонала завода разделения изотопов были наиболее высокие значения CD19+-В-лимфоцитов, (в пределах нормального диапазона, таблица 1), и более физиологичное распределение субпопуляций Т-лимфоцитов, о чем свидетельствуют значения индекса иммунорегуляции, приближающиеся к контрольному уровню. В обеих группах повышено процентное содержание CD3+-Т-лимфоцитов.

Средний возраст обследованного персонала ЗРИ составил  $38,83 \pm 0,97$  лет, что сопоставимо с возрастом персонала ХМЗ. Средний стаж работы персонала в условиях сочетанного облучения составил  $18,55 \pm 0,97$  лет и был достоверно выше по сравнению со стажем персонала ХМЗ, доза внешнего  $\gamma$ -облучения –  $5,66 \pm 0,50$  мЗв, эквивалентная доза от  $\alpha$ -излучателей –  $14,72 \pm 0,82$  мЗв, суммарная доза облучения –  $20,38 \pm 1,10$ . Наибольший вклад 72,23% в суммарную дозу был от  $\alpha$ -излучателей. Эквивалентная доза облучения от  $\alpha$ -излучателей у персонала ЗРИ была достоверно выше персонала ХМЗ ( $14,72-5,09$  мЗв). Доза внешнего  $\gamma$ -облучения у персонала ЗРИ была достоверно ниже персонала ХМЗ ( $5,66-28,10$  мЗв), достоверно ниже была и суммарная доза облучения ( $20,38-33,01$ ).

Различия в ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ определялись по уровню сывороточных IgG, IgA и маркера HLA-DR+%, которые были достоверно ниже (рисунок 1).

По сравнению с ИС персонала ХМЗ наблюдалось иное распределение субпопуляций Т-клеточного звена за счет тенденции повышения цитотоксических CD8+-Т-лимфоцитов, что определило снижение иммунорегуляторного индекса и приближение его к контрольному значению. По

**Таблица 1** – Средние значения показателей ИС персонала ХМЗ и ЗРИ АО СХК по данным мониторинга 2017 г.

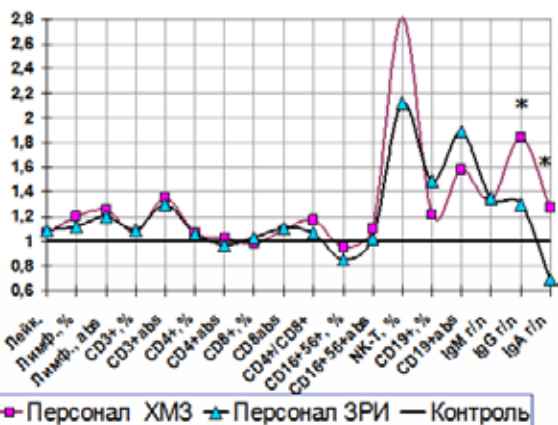
Показатели иммунного статуса	Средние значения, М±m			
	ХМЗ n=36 (39)	ЗРИ n=39 (47)	Вся группа n=75 (86)	Контрольные значения
Лейкоциты	6,84±0,30	7,002±0,322	6,925±0,220 <sup>°</sup> ↑	6,4±0,09
Лимф., %	38,06±1,51 <sup>°°</sup> ↑	35,51±1,23 <sup>°</sup> ↑	36,73±0,97 <sup>°°°</sup> ↑	31,8±0,5
Лимф., абс.	2,552±0,126 <sup>°°</sup>	2,454±0,128 <sup>°°</sup> ↑	2,501±0,89	2,04±0,04
CD3 <sup>+</sup> , %	74,18±1,35 <sup>°°</sup> ↑	75,12±1,21 <sup>°°°</sup> ↑	74,67±0,90 <sup>°°°</sup> ↑	69,1±0,17
CD3 <sup>+</sup> , абс.	1,90 ±0,103 <sup>°°</sup> ↑	1,833±0,98	1,865±0,071 <sup>°°</sup> ↑	1,41±0,09
CD4 <sup>+</sup> , %	44,86±1,14	44,58±1,09	44,71±0,78	42,0±1,3
CD4 <sup>+</sup> , абс.	0,863±0,0567	0,813±0,046	0,837±0,0362	0,84±0,06
CD8 <sup>+</sup> , %	28,77±1,35	30,24±1,22	29,53±0,90	29,3±1,2
CD8 <sup>+</sup> , абс.	0,557±0,043	0,568±0,47	0,563±0,0319	0,51±0,04
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,75±0,13	1,60±0,09	1,67±0,08	1,5±0,08
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> , %	14,21±1,75	12,79±0,91	13,46±0,95	15,0±0,18
CD16 <sup>+</sup> 56 <sup>+</sup> абс.	0,341±0,0417	0,316±0,0276	0,328±0,245	0,31±0,01
NK-T, %	10,97±1,22 <sup>°°°</sup> ↑	8,25±1,35 <sup>°</sup> ↑	9,55±0,92 <sup>°°°</sup> ↑	4,7±0,42
HLA-DR <sup>+</sup> , %	3,07±0,25 <sup>°°°</sup> ↓*↑	2,29±0,22 <sup>°°°</sup> ↓	2,66±0,17 <sup>°°°</sup> ↓	12,5±1,3
CD19 <sup>+</sup> , %	9,17±0,59 <sup>°</sup> ↑	11,18±0,87 <sup>°°°</sup> ↑	10,22±0,54 <sup>°°°</sup> ↑	7,5±0,15
CD19 <sup>+</sup> , абс.	0,237±0,022 <sup>°°</sup> ↑	0,284±0,0358 <sup>°°</sup> ↑	0,261±0,0215 <sup>°°°</sup> ↑	0,15±0,01
IgM, г/л	1,70±0,15 <sup>°</sup> ↑	1,73±0,13 <sup>°°</sup> ↑	1,71±0,10 <sup>°°</sup> ↑	1,28±0,06
IgG, г/л	22,00±1,53 <sup>°°°</sup> ↑***↑	15,49±0,96 <sup>°°</sup> ↑Δ↓	18,62±0,96 <sup>°°°</sup> ↑	11,96±0,18
IgA, г/л	2,69±0,34***↑	1,46±0,12 <sup>Δ</sup> ↓	2,05±0,19	2,12±0,14
Ср. возраст . лет	40,36±0,94	38,83±1,07	39,52±0,73	–
Стаж работы с радиацией, лет	14,46±1,05*↓	18,55±0,97*↑	16,70±0,74	–
Доза внешнего γ-облучения	28,10±1,61***↑ΔΔ↑	5,66±0,50ΔΔ↓	15,83±1,44	–
Экв. доза обл.от α-излучателей	5,09±0,36***↓ΔΔ↓	14,72±0,82ΔΔ↑	10,36±0,71	–
Суммарная доза	33,19±1,70***↑ΔΔ↑	20,38±1,10Δ↓	26,11±1,19	–

Достоверность отличий показателей ИС:

° – от контрольных значений: ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001;

\* – между группами персонала ХМЗ и ЗРИ: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001;

Δ – от показателей всей группы: Δ – p<0,05; ΔΔ – p<0,01.



Значимость различий показателей ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ: \* – p<0,01.

**Рисунок 1** – Сходство и различия в показателях ИС персонала ХМЗ и ЗРИ, мониторинг 2017 г.

сравнению с ИС персонала ХМЗ у персонала ЗРИ были выше средние значения относительных и абсолютных значений В-лимфоцитов без достоверных отличий.

Выявлены различия в количественном распределении долей лиц с изменениями в ИС персонала ХМЗ и ЗРИ. Общим были только сопоставимые доли повышения лимфоцитов (таблица 2).

У 1/3 персонала ХМЗ повышено процентное содержание CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, у 1/5 – показатели CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>-NK-лимфоцитов и уровня сывороточных IgM, IgA. С частотой 47,22% определялось повышение NK-T-клеток. Наиболее часто отклоняемым параметром ИС был сывороточный IgG – 61,11%. К особенностям ко-

**Таблица 2** – Процент лиц с изменением ( $\downarrow\uparrow$ ) показателей ИС у персонала ХМЗ и ЗРИ

Показатели иммунного статуса	Число/процент (%) сниженных и повышенных показателей:								Референс диапазон
	ХМЗ, n=36 (39)				ЗРИ, n=39 (47)				
	снижением		повышением		снижением		повышением		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Лейкоциты	0	0	5	13,89	1	2,56	4	10,26	4-9
Лимф., %	1	2,78	17	47,22	0	0	18	46,15	19-37
Лимф., абс.	0	0	7	19,44	1	2,56	7	17,95	1,2-3,2
CD3 <sup>+</sup> , %	1	2,78	11	30,56	0	0	9	23,08	57-80
CD4 <sup>+</sup> , %	0	0	12	33,33*** $\uparrow$	1	2,56	11	28,21	31-48
CD8 <sup>+</sup> , %	4	11,11	5	13,89	2	5,13	6	15,38	19-37
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	3	8,33	4	11,11	5	12,82	4	10,26	1,0-2,5
CD16 <sup>+</sup> /56 <sup>+</sup> , %	6	16,67	7	19,44* $\uparrow$	6	15,38	4	10,26	8-20
НК-Т, %	3	8,33	17	47,22*** $\uparrow$	14	35,90	11	28,21	3-10
HLA-DR <sup>+</sup> , %	36	100,0	0	0	39	100,0	0	0	8-20
CD19 <sup>+</sup> , %	2	5,56	2	5,56	4	10,26	4	10,26	5-17
IgM, г/л	8	22,22	7	19,44	4	10,26	8	20,51	0,8-2,5
IgG, г/л	2	5,56	22	61,11*** $\uparrow$	5	12,82	14	35,90	9-18
IgA, г/л	4	11,11* $\downarrow$	7	19,44* $\uparrow$	12	30,77 $\uparrow$	1	2,56	1-3,5

Достоверность отличий показателей ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

личественного распределения в ИС персонала ХМЗ, кроме повышения IgG, можно отнести изменения уровня IgM, с наличием недостаточности у 22,22% и повышением у 19,44% при нормальных значениях менее чем у 60% (58,34%).

У персонала ЗРИ частота повышения процентного содержания CD3<sup>+</sup>- (23,08%), CD4<sup>+</sup>- (28,21%) Т-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-клеток (10,26%), НК-Т-клеток (28,21%) и сывороточного IgG (35,90%) была ниже по сравнению с персоналом ХМЗ.

Повышение CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов может быть следствием активирующего воздействия облучения в малых дозах. Более высокая частота повышения CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов у персонала ХМЗ позволяет предположить, что внешнее  $\gamma$ -облучение обладает более выраженным активирующим эффектом на Т-клеточное звено, чем облучение от  $\alpha$ -излучателей. Кроме того, у персонала ХМЗ и более высокая суммарная доза облучения по сравнению с персоналом ЗРИ, что также может усиливать это воздействие. К особенностям распределения долей с изменением показателей ИС персонала ЗРИ следует отнести более высокую частоту снижения сывороточного IgA (30,77%), почти в три раза

превышающую таковую у персонала ХМЗ. Достоверные отличия между группами выражались в увеличении долей повышения CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (%), CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-НК-лимфоцитов (%), НК-Т-клеток (%) и сывороточных IgG, IgA у персонала ХМЗ и увеличении доли лиц со снижением IgA у персонала ЗРИ (таблица 2).

Иммунный статус персонала ХМЗ при наличии болезней системы кровообращения (БСК) отличался достоверным повышением абсолютного содержания лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и CD19<sup>+</sup>-В-лимфоцитов, высоким уровнем НК-Т-клеток (%), уровня сывороточного IgG и снижением маркера поздней активации лимфоцитов HLA-DR<sup>+</sup> (%) и сывороточного IgA по отношению к контролю (рисунок 2). Наблюдалась тенденция к повышению лейкоцитов, процентного содержания лимфоцитов, что характерно для ИС персонала СХК [3], а также относительных значений CD16<sup>+</sup>/56<sup>+</sup>-НК-клеток и В-лимфоцитов. Определялась диссоциация в показателях относительных и абсолютных значений лимфоцитов, показателей Т-клеточного звена и В-лимфоцитов.

Иммунный статус персонала ЗРИ при наличии БСК по отношению к контролю



абсолютных значений В-лимфоцитов, уровня IgM и снижением HLA-DR+.

Достоверные различия в ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ при ХЗ органов дыхания определялись по уровню сывороточных IgG, IgA. Выявлено большое сходство в ИС по показателям Т-клеточного звена и В-лимфоцитов при тенденции к снижению CD16+56+-NK-лимфоцитов и NK-Т-клеток в группе персонала ЗРИ (рисунок 4).

Иммунный статус персонала ХМЗ при наличии ХЗ костно-мышечной системы по отношению к контролю отличался достоверным повышением процентного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3+-Т-лимфоцитов, абсолютных значений CD4+-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-Т-клеток (%) и уровня IgM, IgG и снижением маркера HLA-DR+ (рисунок 5). Наблюдалась диссоциация в показателях клеточного звена и В-лимфоцитов и тенденция к повышению NK-Т-клеток по сравнению с персоналом ЗРИ.

Иммунный статус персонала ЗРИ при наличии ХЗ костно-мышечной системы по отношению к контролю характеризовался достоверным повышением лимфоцитов, процентного содержания CD3+-, CD4+-Т-лимфоцитов, CD16+56+-NK-лимфоцитов, уровня сывороточных IgM, IgG и снижением экспрессии HLA-DR+. Достоверные различия в ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ определялись по показателям лимфоцитов, которые были значительно выше у персонала ХМЗ. Выявлялась тенденция к повышению уровня сывороточного IgM и снижению IgG, IgA у персонала ЗРИ (рисунок 5).

Иммунный статус персонала ХМЗ при наличии ХЗ органов мочевыводящей системы по отношению к контролю характеризовался достоверным повышением относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, CD3+-, CD4+-Т-лимфоцитов, абсолютных значений CD8+-Т-лимфоцитов и CD19+-В-лимфоцитов, NK-Т-клеток (%), уровня сывороточных IgM и IgG и снижением экспрессии маркера HLA-DR+ (рисунок 6).

Иммунный статус персонала ЗРИ при наличии ХЗ органов мочевыводящей системы по отношению к контролю отличался достоверным повышением процентного содержания CD3+-, CD4+-Т-лимфоцитов, абсолютных значений В-лимфоцитов, уровня сывороточного IgM и снижением маркера HLA-DR+ (рисунок 6). Наблюдалась тенденция к повышению NK-Т-клеток (%), В-лимфоцитов, уровня IgG, к снижению CD16+56+-NK-лимфоцитов (%) и уровня IgA. Достоверные различия в ИС между группами персонала ХМЗ и ЗРИ определялись по уровню сывороточных IgG, IgA, которые были выше у персонала ХМЗ, при более выраженной диссоциации в показателях относительных и абсолютных значений

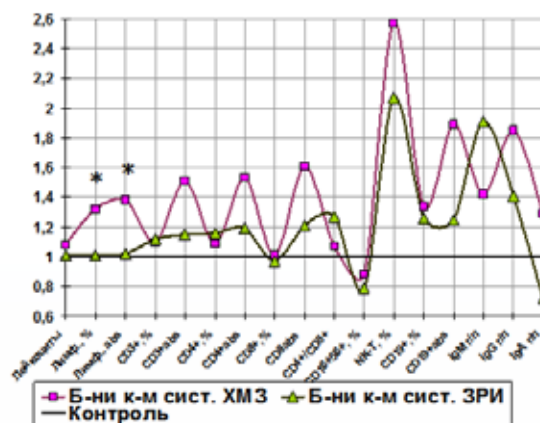


Рисунок 5 – Различия в ИС персонала ХМЗ и ЗРИ при ХЗ костно-мышечной системы

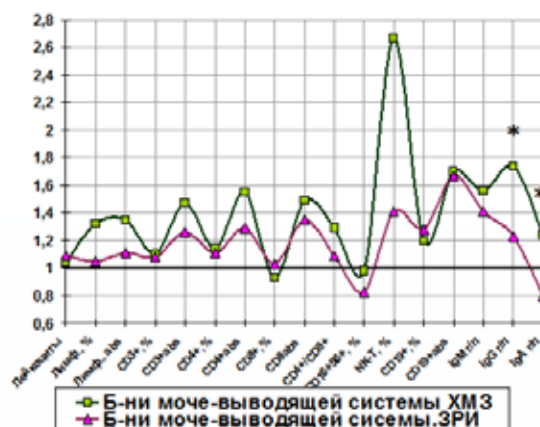


Рисунок 6 – Различия в ИС персонала ХМЗ и ЗРИ при наличии ХЗ мочевыводящей системы

клеточного звена и значительном повышении NK-Т-клеток (рисунок 6).

При наличии грибковых инфекций ИС персонала ХМЗ по отношению к контролю характеризовался достоверным повышением лимфоцитов, абсолютных значений CD3+, CD4+, CD8+-Т-лимфоцитов при тенденции к повышению их процентного содержания, а также NK-Т-клеток, уровня IgG и снижением экспрессии HLA-DR+ (рисунок 7). Наблюдалась диссоциация в показателях клеточного звена и В-лимфоцитов и тенденция к повышению сывороточных IgM, IgA. Показатели IgG были очень высокими. ИС персонала ЗРИ при наличии грибковых инфекций по отношению к контролю отличался достоверным повышением лимфоцитов (%), абсолютных значений CD8+-Т-лимфоцитов, относительных и абсолютных значений В-лимфоцитов, уровня IgM и снижением экспрессии HLA-DR+. Отмечена тенденция к повышению CD3+, CD8+-Т-лимфоцитов (%), NK-Т-клеток, уровня IgG и снижению CD16+56+-NK-клеток (%). Достоверные различия между группами персонала ХМЗ и ЗРИ определялись по показателям В-лимфоцитов (%), которые были достоверно, в 1,65 раза выше у персонала ЗРИ (рисунок 7). В обеих группах наблюдалась тенденция к повышению CD3+-Т-лимфоцитов (76,75%-76,03%) и, кроме того, у персонала ЗРИ – к повышению цитотоксических CD8+-Т-лимфоцитов и снижению CD16+56+-NK-лимфоцитов, NK-Т-клеток и уровня IgG по сравнению с ИС персонала ХМЗ.

При отсутствии ХЗ в ИС персонала ХМЗ по отношению к контролю определялось достоверное повышение относительного содержания В-лимфоцитов, уровня IgG и снижение экспрессии HLA-DR+ (рисунок 8). Наблюдалась тенденция к повышению абсолютных значений CD8+-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-Т-клеток и умеренному повышению CD3+-CD4+-Т-лимфоцитов и индекса иммунорегуляции. Отмечена тенденция к повышению сывороточного IgA, в том числе и без учета выскакивающего параметра (10,6 г/л). И при

отсутствии ХЗ у персонала ХМЗ показатели сывороточного IgG были на высоком уровне. ИС персонала ЗРИ при отсутствии ХЗ по отношению к контролю отличался достоверным повышением количества лейкоцитов, процентного содержания CD3+-Т-лимфоцитов, относительных и абсолютных значений В-лимфоцитов, уровня IgG и снижением CD16+56+-NK-лимфоцитов (%), экспрессии HLA-DR+ и уровня IgA. Наблюдалась тенденция к повышению абсолютных значений Т-клеточного звена, цитотоксических CD8+-Т-лимфоцитов (%), NK-Т-клеток (%) и снижению индекса иммунорегуляции. Достоверные различия в ИС между группами персонала ХМЗ

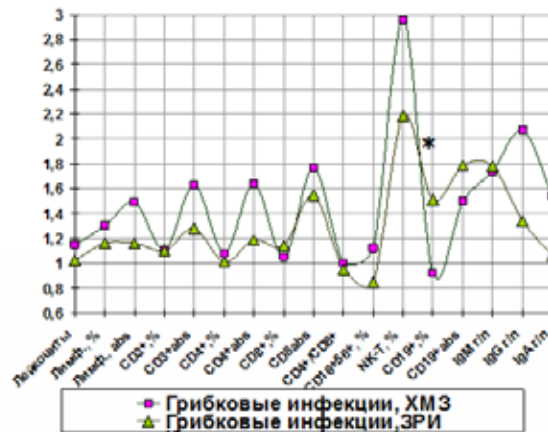


Рисунок 7 – Различия в ИС персонала ХМЗ и ЗРИ при наличии грибковых инфекций



Рисунок 8 – Различия в ИС персонала ХМЗ и ЗРИ при отсутствии хронических заболеваний

и ЗРИ определялись только по показателям лейкоцитов, которые были в 1,3 раза выше персонала ЗРИ. Отмечена диссоциация в показателях клеточного звена ИС и В-лимфоцитов (рисунок 8).

Выраженные различия между группами персонала ХМЗ и ЗРИ при отсутствии ХЗ определялись по показателям CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (%), процентного и абсолютного содержания В-лимфоцитов (↑), уровню IgG (↓), IgM (↑) и NK-Т-клеток (↓). Повышение показателей Т-клеточного звена может указывать на напряженное состояние иммунной системы, о чем еще также свидетельствуют и очень высокие показатели уровня IgG. Антитела IgG при инфекциях, особенно в отношении часто рецидивирующих хронических инфекций, в том числе респираторных, кишечных, урогенитальных, играют одну из ведущих ролей в обеспечении продолжительного иммунитета. Они длительное время сохраняются в организме. IgG участвует в процессе фагоцитоза, в формировании комплекса антиген-антитело. Гиперпродукция IgG в ответ на инфекционный процесс может быть защитным действием организма. При его рецидивах выработка IgG может нарастать. Повышение IgG может наблюдаться при ХЗ печени, грибковых и паразитарных инфекциях, а также при аутоиммунных заболеваниях и онкологических заболеваниях. На повышение уровня IgG влияют стрессы и физические перегрузки.

В предыдущей публикации показано, что сроки развития ХЗ в группе персонала ЗРИ, контактирующего преимущественно с α-облучением, заметно смещены в сторону повышения, кроме ХЗ органов дыхания. Более раннее развитие хронической патологии у персонала ХМЗ, видимо, обусловлено дополнительным влиянием, кроме радиационного, других факторов риска нерадиационной природы (химические вещества, шум, вибрация, повышенная влажность в помещении и др., избыточная масса тела при БСК). В условиях сочетанного

действия на человека вредных факторов различной этиологии могут изменяться не только количественные клинические показатели, но и показатели ИС.

Анализ показателей Т-клеточного звена ИС показал, что в группах персонала ХМЗ и ЗРИ при наличии ХЗ общим было выявление тенденции / достоверного повышения по сравнению с контролем показателей CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов. У персонала ХМЗ большее повышение процентного содержания CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов наблюдалось при ХЗ органов пищеварения (79,44%) и костно-мышечной системы (76,08%); у персонала ЗРИ – при наличии ХЗ костно-мышечной системы (77,46%), органов дыхания (76,99%) и БСК (76,23%). Наибольшее повышение CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов у персонала ХМЗ выявлялось при ХЗ мочевыводящей системы (47,78%) и ХЗ органов пищеварения (46,38%); у персонала ЗРИ – при ХЗ костно-мышечной системы (48,89%) и идентичный уровень – при наличии БСК (46,957%), ХЗ органов дыхания и мочевыводящей системы (по 46,63%). Но при всех ХЗ показатели CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов были выше контрольного уровня. Достоверные различия между группами персонала ХМЗ и ЗРИ определялись только по показателям CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов при наличии ХЗ органов пищеварения. Повышение содержания CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов в обследованных группах может быть следствием активирующего воздействия облучения в малых дозах на Т-клеточное звено ИС [9]. Увеличение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов/ хелперов, кроме облучения в малых дозах, наблюдается также при аутоиммунных и некоторых инфекционных заболеваниях, что свидетельствует о стимуляции иммунной системы на антиген и является подтверждением ее напряженного функционирования.

Отличительной особенностью ИС обследованных групп персонала является высокий уровень сывороточного IgG,

особенно у персонала ХМЗ. Высокая концентрация IgG может наблюдаться при заболеваниях органов дыхания, ЖКТ и мочеполовой системы в острой и хронической форме, при рецидиве заболевания; аутоиммунном и вирусном гепатите, инфекционном мононуклеозе, цитомегаловирусной инфекции; при аутоиммунной патологии, онкологических заболеваниях (хроническом лимфолейкозе, миеломной болезни), при моноклональной гаммапатии. Моноклональная гаммапатия является предраковым состоянием, но может выявляться как случайная лабораторная находка [10]. Наличие дисиммуноглобулинемии с высоким уровнем сывороточного IgG, особенно при недостаточности IgA, является настоятельным фактором в отношении канцерогенеза и риска развития парапротеинемического гемобластоза, ревматоидного артрита с вторичной гаммапатией. Высокий уровень IgG свидетельствует также и о наличии хронического инфицирования. Помимо защитной функции IgG нейтрализуют некоторые токсины бактериального происхождения.

Высокий уровень сывороточного IgG у персонала ХМЗ является следствием не только наличия ХЗ, так как выявлен и при их отсутствии. Он может быть следствием в том числе и токсического влияния различных химических веществ, используемых или образующихся в ходе технологического процесса [11]. Но при всех ХЗ, а также при их отсутствии, уровни IgG были выше у персонала ХМЗ. Возможно, это взаимосвязано и с более ранним у него проявлением хронической патологии, хотя это предположение нуждается в дальнейших исследованиях. Этот персонал для сохранения трудоспособности нуждается в контроле и повышенном диспансерном наблюдении.

В иммунном статусе обследованного персонала ХМЗ и ЗРИ выявлено повышение NK-Т-лимфоцитов по сравнению с контролем, кроме персонала ЗРИ при ХЗ органов дыхания и мочевыводящей системы. Достоверное повышение опре-

делялось у персонала ХМЗ при наличии БСК, еще более высокие показатели при ХЗ органов пищеварения и грибковых инфекциях кожи; у персонала ЗРИ, в целом, средние значения были несколько ниже по сравнению с персоналом ХМЗ. В группе персонала ХМЗ преобладали доли лиц с повышением ( $>10,0$ ) значений  $8,33\% \downarrow - 47,22\% \uparrow$ , у персонала ЗРИ – со снижением –  $35,90\% \downarrow - 28,21\% \uparrow$ . Но в обеих группах наблюдалась тенденция к повышению средних значений NK-Т-лимфоцитов и при отсутствии ХЗ. У стажированного (19 лет) персонала ЗРИ повышение значений выявлялось при дозе внешнего  $\gamma$ -облучения 16,787 мЗв и высокой эквивалентной дозе от  $\alpha$ -источников – 30,479 мЗв; во втором случае 3,508 мЗв – 18,651 мЗв соответственно. У персонала ХМЗ повышенные значения выявлены в единичном случае при стаже 7 лет и дозах облучения 28,248 и 2,883 мЗв. Обе группы с отсутствием ХЗ малочисленны и не позволяют сделать выводы об их зависимости от наличия/отсутствия ХЗ.

NK-Т-лимфоциты имеют свойства и Т-, и NK-клеток и являются дополнительным маркером при наличии острых и хронических заболеваний. Повышение NK-Т-клеток может наблюдаться при воспалительных заболеваниях разной этиологии, при длительном и затяжном их течении, при опухолях и длительной персистенции антигена в организме [12]. Повышение NK-Т-клеток отмечено при диссеминированной меланоме кожи в 33% случаев и рассматривается как фактор повышенного канцерогенного риска. При этом субпопуляции CD3+CD56+ и CD3+CD16+-клеток значительно превышали нормальный уровень ( $16,3 \pm 4,4\%$  и  $15,5 \pm 3,4\%$  соответственно) [12].

Средние значения CD16+56+-NK-лимфоцитов в обеих группах обследованного персонала при наличии ХЗ находились в пределах референс-диапазона, но у персонала ЗРИ отмечена тенденция к снижению по сравнению с контролем и по отношению к группе персонала ХМЗ.



Эта тенденция на одном уровне значений выявлялась при наличии ХЗ органов дыхания, органов пищеварения, ХЗ мочевыводящей системы и грибковых инфекциях, достоверно – при наличии ХЗ костно-мышечной системы и отсутствии ХЗ. В группе персонала ХМЗ тенденция к снижению наблюдалась только при наличии ХЗ органов пищеварения. При других ХЗ они соответствовали контролю или выявляли тенденцию к повышению. Доли лиц со снижением значений CD16+56+-NK-клеток независимо от наличия ХЗ в группах ХМЗ и ЗПИ были сопоставимы (16,67-15,38%), доля лиц с повышением достоверно и в 1,89 раз выше у персонала ХМЗ (19,44-10,26%).

Повышение CD16-NK-клеток может быть при вирусных и бактериальных инфекциях, при аллергических и аутоиммунных заболеваниях, и может быть следствием абсолютного лимфоцитоза. NK-клетки участвуют в ранней фазе иммунного ответа на вирусную инфекцию [13] и способны распознавать самые ранние этапы онкогенной трансформации [14]. С возрастом содержание NK-клеток может как увеличиваться, так и снижаться. К их увеличению ведут воспалительные и другие процессы, требующие напряженной работы цитотоксического звена ИС. Нарастание NK-клеток с увеличением возраста выявлено и у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, что характерно для лиц, подвергавшихся облучению в малых дозах [15]. Тенденция увеличения CD16+56+-NK-лимфоцитов с 40-летнего возраста выявлена и у персонала основного производства Горнохимического комбината г. Железногорск, что указывало на признаки раннего старения иммунной системы [4, 6]. Снижение CD16-NK-клеток отмечено при длительно текущих хронических и паразитарных инфекциях, при врожденных иммунодефицитах, аутоиммунных заболеваниях, при злокачественном росте, облучении, лечении цитостатиками и кортикостероидами, стрессе, а также может быть следствием

лимфопении. Снижение относительного числа (%) CD16+56+-NK-клеток в ИС персонала ЗПИ может быть следствием длительно текущей хронической инфекции, а также хронического психоэмоционального напряжения.

В обследованных в 2017 г. группах персонала ХМЗ и ЗПИ маркер поздней и длительной активации CD3+HLA-DR+ снижен при всех ХЗ, а также при их отсутствии. Активированные Т-лимфоциты с фенотипом CD3+HLA-DR+ являются показателем реактивности состояния иммунитета. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа. Снижение CD3+HLA-DR+, возможно, является характерным для персонала СХЗ, так как и при более ранних обследованиях также был выявлен низкий уровень экспрессии данного показателя [3].

### Выводы

1. Достоверные различия в ИС между персоналом ХМЗ и ЗПИ определялись по уровню сывороточных IgG, IgA и HLA-DR+%, которые были ниже в группе персонала, работающего в условиях преимущественного контакта с  $\alpha$ -облучением и достоверно более низкие доли повышения CD4+-Т-лимфоцитов (%), цитотоксических CD16+/56+-лимфоцитов, NK-Т-клеток и уровня IgG по сравнению с работающими в контакте преимущественно с внешним  $\gamma$ -облучением в малых дозах. Эти данные могут быть использованы для выявления характера облучения в аварийных и нештатных ситуациях.

2. Основные различия в показателях ИС при наличии ХЗ в группах персонала ХМЗ и ЗПИ выявлялись по показателям цитотоксических CD16+/56+- и NK-Т-клеток и уровню сывороточных IgG, IgA, в наличии диссоциации в относительных и абсолютных значениях Т-клеточного звена при БСК, ХЗ органов пищеварения, мочевыводящей системы, грибковых заболеваниях, а также при отсутствии ХЗ, что позволяет их отнести в том числе и к воздействию на ИС факторов профвредности.

3. Наибольшее число достоверных различий между группами ХМЗ и ЗРИ выявлено при наличии ХЗ органов пищеварения. Установлено сходство в характере изменений показателей клеточного звена ИС при наличии ХЗ органов дыхания и пищеварения и достоверном повышении CD3<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов (%) при ХЗ органов пищеварения у персонала ХМЗ и тенденции к повышению при ХЗ органов дыхания у персонала ЗРИ.

### Библиографический список

1. СХК / Реконструкция ТЭЦ СХК завершена, atomsib.ru / 28.03.2010 г.
2. Бекман, И.Н. Уран / И.Н. Бекман М.: Изд-во МГУ, 2009. – 300 с.
3. Изменение показателей иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината в зависимости от дозы внешнего  $\gamma$ -облучения в условиях профессионального контакта / Т.Т. Радзивил [и др.] // Иммунология. – 2016. – № 2. – С. 118-128.
4. Орадовская, И.В. Зависимость изменения показателей иммунного статуса персонала Горно-химического комбината Красноярского края от возраста / И.В. Орадовская, Е.В. Шуватова, М.Ф. Никонова // Медицина экстремальных ситуаций. – 2007. – 1(19). – С. 54-65.
5. Алгоритмы изменения иммунного статуса персонала Сибирского химического комбината при основных иммунопатологических синдромах и иммунозависимых заболеваниях / И.В. Орадовская [и др.] // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. – 2017. – Том 21, №1. – С. 3-31
6. Влияние возрастного фактора на показатели иммунного статуса у персонала ядерно-химического производства / И.В. Орадовская [и др.] // Материалы Межд. научной конф. Радиобиология: «Маяк», Чернобыль, Фукусима. (г. Гомель 24-25 сентября 2015 г.) Минск, 2015. – С. 171-175.
7. Оценка иммунного статуса при массовых обследованиях / Р.В. Петров [и др.] // Метод. рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения. Иммунология – 1992 – №6 – С. 51-62.
8. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 4-6.
9. Орадовская, И.В. Иммунологический мониторинг контингента лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги 10-летнего наблюдения. Концепция радиогенного иммунологического синдрома / И.В. Орадовская // В кн. Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под ред. проф. Е.Б. Бурлаковой – М., 1996. – С. 96-129.
10. Моноклональная гаммапатия: причины, симптомы, диагностика, методы лечения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://fb.ru/article/415876/monoklonalnaya-gammapatiya-prichinyi-simptomyi-diagnostika-metodyi-lecheniya-otzyivyi>.
11. Кудрявцев, И. Ю. Состояние заболеваемости, смертности и онкологической помощи при злокачественных новообразованиях кожи в Навоийской области Респ. Узбекистан / И.Ю. Кудрявцев, Е.М. Аксель, Р.А. Керимов // Современная онкология. – 2006. – № 2, том 8. – С. 4-7.
12. Анализ НК-Т-лимфоцитов больных диссеминированной меланомой кожи при биотерапии / А.А. Борунова [и др.] // Медицинская иммунология. Специальный выпуск. – 2015. – Т. 17. – С. 157.
13. Immunobiology: the immune system in health and disease / С.А. Janeway [et al.] 4th ed. – London: Elsevier Science, 1999 – 635 p.
14. Unni. A.M. Intrinsic sensor of oncogenic transformation induces a signal for innate immunosurveillance / А.М. Unni, Т. Bondar, R. Medzhitov // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 1686-1691.
15. Орадовская, И.В. «Иммунологический мониторинг катастрофы в Чернобыле. Отдаленный период. Итоги многолетних наблюдений / И.В. Орадовская. – М., 2007. – С. 531-602.

I.V. Oradovskaya, T.T. Radzivil

**IMMUNE STATUS OF PERSONNEL OF SIBERIAN CHEMICAL  
PLANT IN THE PRESENCE OF CHRONIC DISEASES**

Results of clinical-immunological inspection of new generation of 2 groups of personnel of the Chemical Steel Works (ChSW) and Plant of Division of Isotopes (PDI) with a total number of 86 people are presented. All personnel were male. The examined groups differed on the nature of radioactive effects: external g-radiation was ChSW prevailing at personnel, the personnel of PDI have an ionizing radiation (IR) from  $\alpha$ -sources. An average experience of contact with radiation the personnel of ChSW had  $14,46 \pm 1,05$  years, at personnel of PDI – is reliable 4,09 years above. Features of changes in IS in the presence of the chronic diseases (CD) are established. At personnel of ChSW the high level of serum IgG which in the absence of CD exceeded indicators in the presence of all CD, except CD of respiratory organs is revealed. Reliable increase / trend to increase in indicators of the T-cellular link of IS in the presence of CD of digestive organs at personnel of ChSW and a bone and muscular system at personnel of PDI is revealed; in the presence of fungal infections in both groups; CD4+ - T-lymphocytes – at CD of a bone and muscular and urinary system. Increase in CD3+, - CD4+ - T-lymphocytes can be caused by the activating impact of radiation in small doses on the T-cellular link of IS.

**Key words:** *Chemical steel works, Plant of division of isotopes, personnel, radiation doses, chronic diseases, immune status*

*Поступила 15.03.2019*

## БЕССИМПТОМНЫЙ СИНДРОМ ЗАПЯСТНОГО КАНАЛА У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

<sup>3</sup>У «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ», г. Гомель, Беларусь;

<sup>4</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Синдром запястного канала представляет собой хроническую компрессионно-ишемическую невропатию срединного нерва, возникающую вследствие его сдавления в области карпального канала у 3-6% населения. Целью настоящего исследования явилось уточнение распространенности бессимптомного синдрома запястного канала у женщин молодого возраста с помощью клинических и электронейромиографических методик. С помощью опросников и электронейромиографии обследована 41 молодая здоровая женщина без клинических проявлений невропатии срединного нерва. Показано, что около 35% обследуемых имеют изменения срединного нерва в запястном канале, которые установлены с помощью электронейромиографической методики пошагового исследования моторного проведения (моторного инчинга). Обследуемые с выявленными изменениями являются контингентом риска развития клинического синдрома запястного канала и требуют проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** синдром запястного канала, электронейромиография

Синдром запястного канала (СЗК) представляет собой хроническую компрессионно-ишемическую невропатию срединного нерва, возникающую вследствие его сдавления в области карпального канала. Он является самым частым видом туннельных синдромов, доля которого насчитывает до 90% от всех невропатий данного генеза.

Запястный канал – это пространство между мелкими костями и поперечной связкой запястья, через которое проходят сухожилия мышц-сгибателей кисти и срединный нерв. Поперечная связка запястья плотно натянута между лучевым и локтевым возвышением запястья и часто подвергается микротравматизации, что приводит к хроническому воспалению и ее уплотнению с повышением давления внутри канала и вызывает гипоксию и ишемию срединного нерва.

Синдром запястного канала поражает 3-6% взрослого населения, а его распространенность составляет до 50 случаев на

1000 человек [1, 2]. При этом у женщин заболевание встречается в 5-8 раз чаще. В основном страдают люди 40-60 лет и только 10% заболевания встречается в возрасте моложе 30 лет [3, 4].

Большинством авторов считается, что СЗК является профессиональным заболеванием у лиц, выполняющих во время работы постоянные сгибательно-разгибательные движения кистью, что приводит к хронической микротравматизации нерва [5]. Также к факторам СЗК относят ежедневную работу на компьютере, однако данная гипотеза поддерживается не всеми авторами [6].

Согласно данным США, в 2008 году СЗК занимал второе место как причина нетрудоспособности среди всех инвалидизирующих заболеваний [5].

К провоцирующим факторам СЗК относят гипергликемию, беременность и прием оральных контрацептивов, ожирение, акромегалию, ревматоидный артрит,

подагру, гипотиреоз, раннюю постменопаузу, низкий рост и наследственную предрасположенность из-за особенностей анатомического строения запястья [2].

Несмотря на значительную распространенность СЗК, его диагностика в клинической практике зачастую затягивается, что приводит к возникновению тяжелого поражения срединного нерва и функциональным нарушениям работы кисти. К клиническим проявлениям СЗК относят онемение, парестезии и боли жгучего характера в области иннервации срединного нерва, которые усиливаются ночью. Пациенты просыпаются и вынуждены трясти рукой, что уменьшить вышеперечисленные симптомы. Часто возникает гипотрофия в области тенара, слабость кисти, нарушается координация мелкой моторики. Для установления диагноза можно использовать различные провокационные пробы (Тинеля, Фалена и другие).

«Золотым» стандартом диагностики СЗК является стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), которая позволяет уточнить не только наличие нарушения проведения импульса по срединному нерву, но и степень изменений, а также точную локализацию места компрессии. Однако стандартная методика ЭНМГ может давать как ложно положительные, так и ложно отрицательные результаты, что затрудняет диагностику СЗК [7]. Поэтому для повышения чувствительности метода предлагается использовать различные разновидности ЭНМГ, такие как: сравнение показателей дистальной латентности и амплитуды пораженной и асимптомной сторон; сравнение дистальных латентностей срединного и локтевого нервов ипсилатеральной стороны; исследование проведения по чувствительной порции срединного нерва в ладонно-запястном сегменте, применение метода коротких сегментов (моторного инчинга) и другие [7-9].

В связи с вышесказанным представляет интерес уточнение повреждения срединного нерва в запястном канале в группе молодых женщин с использованием

клинических и электронейромиографических критериев.

**Цель исследования:** уточнить распространенность бессимптомного синдрома запястного канала у женщин молодого возраста с помощью клинических и электронейромиографических методик.

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

Обследована 41 студентка УО «Гомельский государственный медицинский университет», средний возраст  $21,5 \pm 1,1$  год. На момент осмотра активных жалоб на симптомы повреждения срединного нерва в запястном канале девушки не предъявляли.

Всем студенткам проводилась оценка неврологического статуса, включающего исследование теста Тинеля и Фалена, заполнялись стандартные болевые опросники Мак-Гилловский, PainDetect и DN4.

Тест PainDetect представляет собой совокупный анализ локализации болевых зон в виде картинке совместно с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ) и вопросником на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли. В первой части пациента просили оценить среднесуточную, среднемесячную и текущую интенсивность болевого синдрома по ВАШ, которая представляет собой отрезок прямой длиной 10 мм, на одном конце которого находится точка, обозначающая отсутствие боли, на другом – наиболее сильную боль, которую пациент испытывал когда-либо за всю жизнь (Huskisson E. C., 1974). На этом отрезке пациенту предлагали поставить точку, символизирующую уровень его боли. Этот блок не участвовал в общем подсчете баллов теста.

Во второй части PainDetect пациенту предлагали выбрать наиболее подходящую клиническую картину течения болевого синдрома. В зависимости от выбранного типа течения ответу присваивался балл от -1 до +1. В третьей части тестируемые отмечали на рисунке локализацию боли и обозначали её иррадиацию, при наличии которой также добавляли к результату 2

балла. Четвертый блок представлял собой список симптомов нейропатической боли. При этом пациенту предлагали не только отметить их наличие или отсутствие, но и выраженность по 6-балльной шкале. После заполнения опросника производился подсчет баллов путем суммирования значений по блокам 2-4. Если показатель превышает 19 баллов, то наличие нейропатической боли считается высоко вероятным.

Опросник DN4 направлен на диагностику нейропатической боли и представлял собой список из 4 вопросов, в каждом из которых содержалось несколько пунктов, подразумевающих однозначный ответ («да» или «нет»). Первые два вопроса адресованы непосредственно пациенту и описывали характеристики боли и сопутствующие ощущения. Вторые два вопроса адресованы врачу и выявляют различные виды нарушений чувствительности. При наличии балла опросника 4 и более у пациента диагностировали болевой синдром нейропатического характера.

Мак-Гилловский болевой опросник, который содержит 78 слов-дескрипторов боли, сгруппированных в 3 класса (сенсорный, аффективный, эвалюативный) и 20 подклассов по принципу смыслового значения. При этом оценивался индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД), который представляет собой сумму выбранных слов, и ранговый индекс боли (РИБ) – сумму порядковых номеров дескрипторов в субклассах.

Для уточнения клинических симптомов синдрома запястного канала всем пациенткам выполняли провоцирующие парестезии пробы, которые бывают положительными у большинства пациентов. Тест Фалена (жест, противоположный молитве) – при форсированном сгибании кисти под углом 90° в течение 1 минуты при наличии компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва у пациентов появлялись парестезии в зоне его иннервации. Проба Тинеля представляла собой возникновение парестезий в иннервируемой области при перкуссии в области запястного канала.

С целью объективизации функционирования срединных нервов выполнялась стандартная стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ), включающая исследование моторного и сенсорного проведения по нерву на аппарате «Нейро-МВП 8», компании Нейрософт. Для уточнения нарушений моторного проведения использовался метод пошагового исследования коротких сегментов (моторный инчинг). Моторное проведение характеризовалось следующими показателями: резидуальная латентность (РЛ, мс), амплитуда негативного пика (АНП, мВ), скорость моторного проведения (СРВм, м/с). Чувствительная порция срединного нерва описывалась с помощью следующих параметров: резидуальная латентность (РЛ, мс), амплитуда негативного пика (АНП, мВ), скорость сенсорного проведения (СРВс, м/с). Для определения нормального функционирования срединного нерва использовались следующие нормативные значения:

- Моторное проведение: амплитуда М-ответа (дистальная стимуляция) – не менее 3,5 мВ; разность амплитуд правой и левой сторон – не более 20%; резидуальная латентность – не более 2,5 мс; скорость моторного проведения (СРВм) – не менее 50 м/с;

- Сенсорное проведение: амплитуда сенсорного ответа – от 5 до 30 мкВ; разность амплитуд правой и левой сторон – не более 50 %; скорость сенсорного проведения (СРВс) – не менее 50 м/с.

Оценивались нормы проведения при супрамаксимальной стимуляции в сравнении у пациента с двух сторон, учитывая индивидуальную норму каждого обследуемого. Степень и место нарушения проведения в запястном канале были диагностированы с помощью методики моторного инчинга с определением степени выраженности блока проведения в проценте снижения амплитуды М-ответа: 1 степень – падение М-ответа от 25 до 50%; 2 степень – от 50 до 75%, 3 степень – более 75%.

Были приняты следующие критерии включения в исследование: лица женского

**Таблица 1** – Результаты электронейромиографии моторной порции срединного нерва с двух сторон

Оцениваемый показатель	Правое запястье	Правый локоть	Левое запястье	Левый локоть
РЛ, мс	3,45 (3,05; 3,80)	7,20 (6,70; 7,45)	3,35 (3,05; 3,60)	7,15 (6,80; 7,50)
АНП, мВ	8,99 (7,13; 10,09)	8,81 (7,57; 9,79)	8,36 (7,07; 10,4)	8,91 (6,97; 10,1)
СРВм, м/с		63,2 (59,2; 72,4)		60,3 (55,9; 66,7)

Примечание – РЛ – резидуальная латентность; АНП – амплитуда негативного пика; СРВм – скорость моторного проведения.

пола в возрасте 20-25 лет без соматической патологии; положительное информированное согласие пациента.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы «Statistica 10.0». Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), а при отсутствии соответствия нормальному распределению – в виде медианы ( $Me$ ) и верхнего-нижнего квартилей ( $Q_1$ ;  $Q_3$ ). Для оценки различий количественных признаков между зависимыми показателями использовался тест Вилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

### Результаты исследования

На момент обследования активно жалоб на боли в кистях никто из обследованных девушек не предъявлял. При уточнении наличия болевого синдрома в течение 1 мес и оценки его выраженности по шкале ВАШ у 34 (82,9%) обследуемых боль отсутствовала, 6 студенток (14,5%) отмечали легкий эпизодический болевой синдром в кисти и одна девушка (2,4%) охарактеризовала свою боль как умеренную (4 балла по шкале ВАШ).

Во всех случаях эпизодического болевого синдрома боль носила ноцицептивный характер, что подтверждалось результатами тестирования с помощью опросника DN4 (балл выше 4 зарегистрирован не был) и PainDetect (в 5 случаях балл опросника составил 1-3 и в 1 – достиг 12).

Согласно Мак-Гилловского опросника обследуемые не предъявляли значимых для них жалоб на боль и все индексы сен-

сорной, аффективной и эвалютивной шкал равнялись нулю у всех испытуемых.

При проведении тестов Тинеля и Фалена сенсорные нарушения и болевой синдром у всех студенток отсутствовал.

При проведении ЭНМГ были установлены следующие усредненные показатели моторного и сенсорного проведения по срединным нервам испытуемых (таблица 1 и 2).

Таким образом, усредненные показатели моторной ЭНМГ обследуемых соответствовали нормальным показателям без значимой разницы между сторонами.

Как видно из таблицы, усредненные количественные показатели ЭНМГ обследуемых соответствовали нормальным показателям. При сравнении сенсорной ЭНМГ правого и левого срединного нервов установлена достоверная разница по значениям РЛ сенсорной ( $p=0,01$ ).

Однако при индивидуализированном анализе результатов ЭНМГ с детализацией результатов с помощью моторного инчинга было установлено, что у 14 обследуемых (34,1%) имелось изменение проведения по срединному нерву на правой

**Таблица 2** – Результаты электронейромиографии сенсорной порции срединного нерва с двух сторон

	Правое запястье	Левое запястье
РЛ, мс	2,15 (1,95; 2,5)*	2,35 (2,17; 2,55)*
АНП, мВ	55,2 (43,0; 67,9)	59,8 (45,0; 71,7)
СРВс, м/с	59,9 (50,4; 64,3)	57,2 (49,0; 64,5)

Примечание – РЛ – резидуальная латентность; АНП – амплитуда негативного пика; СРВс – скорость сенсорного проведения; \* – значимая разница сторон,  $p=0,01$ .

руке и у 15 (36,6%) – на левой руке. Детализированные результаты ЭНМГ с использованием пошаговой методики приведены в таблице 3.

Таким образом, детальный индивидуальный анализ показателей электронейромиографии выявил изменения проведения по срединному нерву различного характера одной трети здоровых женщин молодого возраста, которые, вероятнее всего, в будущем манифестируются в клинический синдром запястного канала. Проведение возможных профилактических мероприятий позволит избежать данной проблемы.

### Заключение

Около 35% здоровых женщин молодого возраста имеют изменения срединного нерва в запястном канале, которые установлены с помощью электронейромиографической методики пошагового исследования моторного проведения (моторного инчинга). Обследуемые с выявленными изменениями являются контингентом риска развития клинического синдрома запястного канала.

### Библиографический список

1. Кипервас, И.П. Туннельные синдромы / И.П. Кипервас. – М., 2010. – 520 с.
2. Попелянский, Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: Руководство для врачей. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 366 с.
3. Самарцев, И.Н. Современная стратегия дифференциальной диагностики и лечения компрессионно-ишемической невропатии срединного нерва на уровне карпального канала (клиническое исследование) / И.Н. Самарцев // *Consillium Medicum*. – 2017. – №19. – С. 58-66.
4. Скоромец, А.А. Туннельные компрессионно-ишемические моно- и мультиневропатии / А.А. Скоромец. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. – 400 с.
5. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treat-

**Таблица 3** – Уточненные заключения ЭНМГ с использованием методики моторного инчинга

Результат ЭНМГ	Правый срединный нерв, n (%)	Левый срединный нерв, n (%)
Норма	27 (65,9%)	26 (63,4%)
Блок моторного проведения 1 степени	4 (9,8%)	2 (4,9%)
Блок моторного проведения 2 степени	4 (9,8%)	2 (4,9%)
Блок моторного проведения 2 степени с заинтересованностью сенсорной порции	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Блок сенсо-моторного проведения 2 степени	1 (2,4%)	–
Легкие сенсорные нарушения	1 (2,4%)	2 (4,9%)
Умеренные сенсорные нарушения	–	1 (2,4%)
Легкие моторные нарушения	–	1 (2,4%)
Умеренные моторные нарушения	–	2 (4,9%)
Легкие сенсо-моторные нарушения без блоков проведения	2 (4,9%)	1 (2,4%)
Умеренные сенсо-моторные нарушения без блоков проведения	1 (4,9%)	1 (2,4%)

ment / M. Ghasemi [et al.] // *World Journal of Radiology*. – 2014. – V.6. – P. 284-300.

6. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Recent Literature / I. Ibrahim [et al.] // *Open Orthopedic Journal*. – 2012. – V.6. – P. 69-76.

7. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома / Н.Г. Савицкая [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – №2. – С. 40-45.

8. Николаев, С.Г. Электронейромиография: клинический практикум / С.Г. Николаев. – Иваново: ПресСто, 2013. – 394 с.

9. Николаев, С.Г. Атлас по электронейромиографии / С.Г. Николаев. – 2-е изд., испр. И доп. – Иваново: ПресСто, 2015. – 488 с.



**N.N. Usova, A.N. Tsukanov, T.V. Drobova, A.P. Savostin, V.V. Melnik**

**ASYMPTOMATIC CARPAL TUNNEL SYNDROME IN YOUNG WOMEN**

Carpal tunnel Syndrome is a chronic compression-ischemic neuropathy of the median nerve that occurs as a result of its compression in the area of the carpal canal in 3-6% of the population. The purpose of this study was to clarify the prevalence of asymptomatic carpal tunnel syndrome in young women using clinical and electroneuromiographic techniques. Using questionnaires and electroneuromyography, 41 young healthy women were examined without clinical manifestations of median nerve neuropathy. It is shown that about 35% of the subjects have changes in the median nerve in the carpal canal, which are established using the electroneuromiographic method of step-by-step study of motor conduction (motor inching). Subjects with identified changes are a contingent of the risk of developing clinical carpal tunnel syndrome and require preventive measures.

**Key words:** *carpal tunnel syndrome, electroneuromyography*

*Поступила 02.03.2020*

## КОМПЛЕКСНАЯ ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В Республике Беларусь сформировался комплекс организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, регулируемый рядом нормативно-правовых актов. Однако проведенный популяционно-эпидемиологический анализ первичной заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом в регионах страны показал, что организационные подходы в Гродненской, Брестской, Минской областях и г. Минске отличаются от Витебской, Могилевской и Гомельской. На примере Брестской и Гомельской областей был проведен ретроспективный анализ медицинских карт амбулаторного пациента, который показал существенные различия в оценке лабораторных и инструментальных методов диагностики при установлении диагноза «Аутоиммунный тиреоидит» при отсутствии достоверных различий в объемах выполнения.

**Ключевые слова:** аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, заболеваемость, организационный компонент

### Введение

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (ЩЖ), будучи органоспецифической, а не системной аутоиммунной патологией, тем не менее, согласно результатам публикации сведений Датского регистра, ассоциированы с увеличением показателей временной нетрудоспособности населения, снижением качества жизни, более высокой частотой онкологических и ревматических заболеваний, истощают национальный бюджет [1, 2].

В настоящее время в Республике Беларусь выстроен организационно-медицинский механизм раннего выявления и диспансеризации пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), который регламентируется рядом нормативно-правовых актов:

- Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12 августа 2016 г. № 96 «Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации»;
- Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013

года № 764 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях»;

- Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 августа 2019 г. № 90 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения с эндокринологическими заболеваниями (детское население)»;
- Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 марта 2010 г. № 28 «О порядке организации диспансерного обследования граждан, пострадавших от катастрофы на Чернобыльской АЭС, других радиационных аварий и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и структурного элемента нормативного правового акта».

В то же время проведенные популяционно-эпидемиологические исследования

[3, 4] показали неоднозначность оценок уровней заболеваемости АИТ в регионах Республики Беларусь, которые можно предполагать, как различия организационно-медицинских подходов к ранней диагностики и диспансеризации пациентов.

**Цель исследования** – оценить комплекс проводимых организационно-медицинских мероприятий в Республике Беларусь на примере Гомельской и Брестской областей.

### Материал и методы исследования

Исходным материалом для данного исследования служили данные годовых сводных статистических отчетов учреждений здравоохранения республики о работе лечебно-профилактических учреждений по областям (формы 12, 31, 32). Были проанализированы данные о случаях заболеваний АИТ и первичным гипотиреозом (ПГТ) за период с 1997 по 2017 гг.

Популяционный эпидемиологический анализ заболеваемости проводился с использованием грубых интенсивных и по-возрастным показателей (на 100 000 населения). Статистическая обработка материала проводилась стандартными эпидемиологическими методами: с использованием z-критерия, стандартной ошибки среднего (SE) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), рассчитанных на основе биномиального распределения (95% ДИ) [5]. Динамика заболеваемости характеризовалась показателями среднегодового темпа прироста заболеваемости  $b \pm tSE$  случаев в год (или удельно APC (95% ДИ)% в год).

Ретроспективный анализ выполнения нормативно-правовых документов проводился по данным медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у-07), представленных Учреждением «Брестский областной эндокринологический диспансер» (70 пациентов) и Учреждением «Гомельский областной эндокринологический диспансер» (131 пациент). Критерием отбора медицинских карт амбулаторного пациента являлось наличие, в первую очередь, диагноза «Аутоиммун-

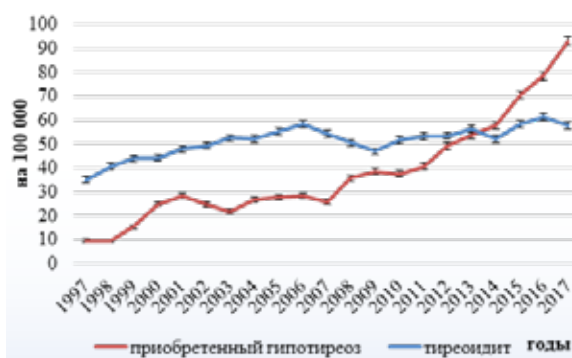
ный тиреоидит (E06.3)», а при его отсутствии «Первичный гипотиреоз (E03.8)» и «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)». Для проведения экспертной оценки учитывалась сопутствующая патология ЩЖ: «Нетоксический диффузный зоб (E04.0)», «Нетоксический одноузловой зоб (E04.1)», «Нетоксический многоузловой зоб (E04.2)».

Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Обработка материала проводилась с использованием MS Excel.

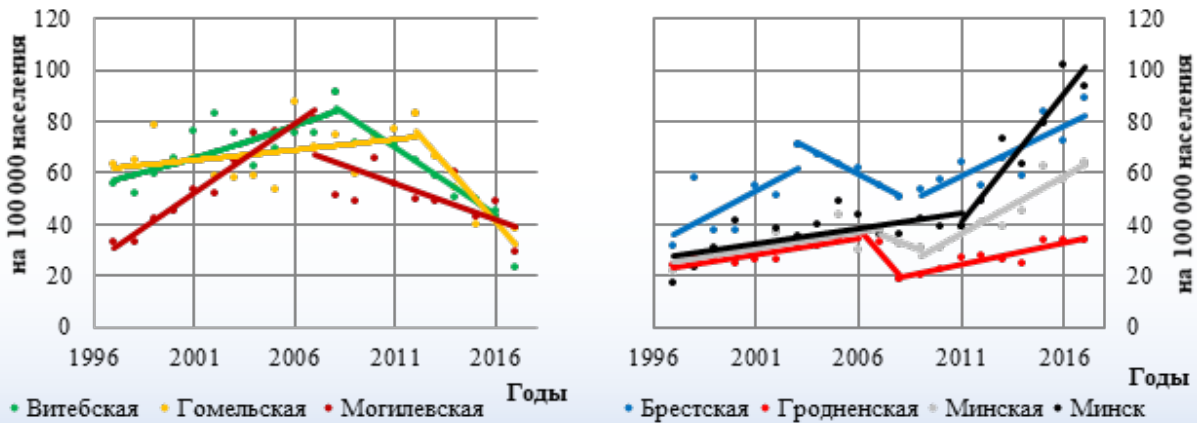
### Результаты исследования

Первичная заболеваемость АИТ населения Республики Беларусь за период с 1997 по 2017 гг. выросла в 1,6 раза (1997 г. –  $35,1 \pm 0,59\%_{0000}$ ; 2017 г. –  $57,7 \pm 0,78\%_{0000}$ ), в то же время первичная заболеваемость ПГТ увеличилась в 10 раз (с  $9,7 \pm 0,31\%_{0000}$  до  $93 \pm 0,99\%_{0000}$ ) и превысила заболеваемость АИТ в 2013 г. Поскольку ПГТ в большинстве случаев является следствием АИТ, данный факт может свидетельствовать о наличии значительного количества недиагностированных случаев АИТ, которые с течением времени вызывают ПГТ (рисунок 1).

Анализ динамики формирования уровней первичной заболеваемости АИТ в регионах Республики Беларусь показал, что при неоднозначности в организационных медицинских подходах практически во всех областях и г. Минске прослеживаются



**Рисунок 1** – Динамика первичной заболеваемости АИТ и ПГТ у населения Республики Беларусь (1997-2017 гг.)

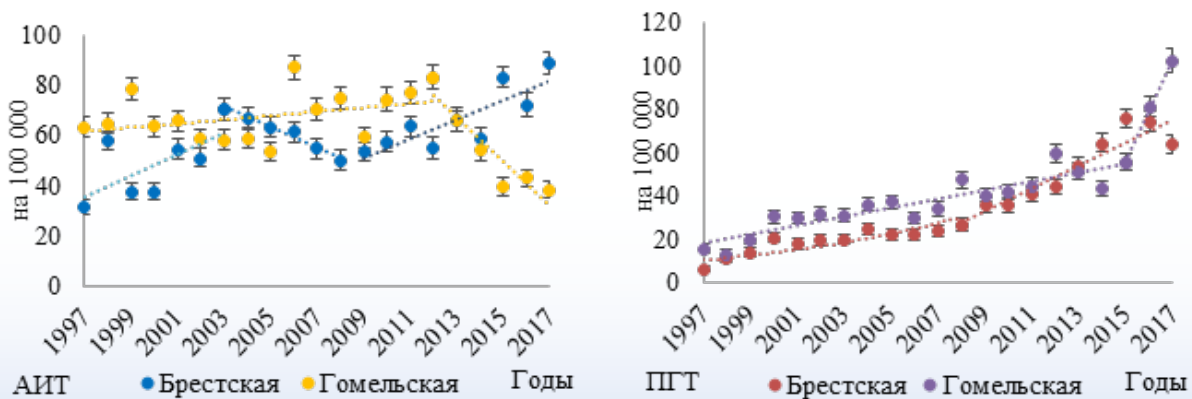


**Рисунок 2** – Линейные тренды динамики первичной заболеваемости АИТ в регионах Республики Беларусь (1997-2017 гг.)

ся определенные схожие между собой тенденции при построении модели линейной регрессии. Как видно из рисунка 2, для Витебской, Гомельской и Могилевской областей характерно два тренда: период умеренного роста и резкого снижения выявляемости АИТ у населения. В то же время Брестская, Гродненская, Минская области и г. Минск характеризуются тремя трендами: период умеренного роста, период резкого снижения и затем период роста. В связи с этим для более детального анализа медико-организационных подходов нами была проанализирована заболеваемость АИТ и ПГТ в Гомельской и Брестской областях, как двух близко расположенных регионах, значительно различающихся по форме динамических рядов (рисунок 2).

Как видно из рисунка 3, у населения Брестской области в период с 1997 по

2004 гг. был отмечен равномерный рост (АРС=9,5 (1,7–17,21)% в год) заболеваемости с  $31,4 \pm 1,45\text{‰}$  до  $67,3 \pm 2,16\text{‰}$ . Снижение уровня первичной заболеваемости наблюдалось в период 2004 – 2008 гг. ((АРС= -7,0 (-9,35–4,75)% в год)). В конце вышеуказанного периода первичная заболеваемость снизилась до  $50,2 \pm 1,89\text{‰}$ . С 2009 года и до конца наблюдаемого периода первичная заболеваемость равномерно росла (АРС=5,6 (3,15–8,11)% в год), достигнув в 2017 г. уровня  $89,1 \pm 2,54\text{‰}$ . В отличие от Брестской, в Гомельской области до 2012 г. выраженного роста уровня заболеваемости не наблюдалось (АРС= 1,2 (-0,41–2,78)% в год): заболеваемость находилась в пределах минимального показателя в 2005 году ( $53,5 \pm 1,9\text{‰}$ ) и максимального в 2006 году ( $87,4 \pm 2,4\text{‰}$ ), но с 2012 г. началось резкое снижение уровня заболеваемости (АРС=



**Рисунок 3** – Линейные тренды заболеваемости АИТ и ПГТ в Гомельской и Брестской областях (1997-2017)

-14,5 (-21,78--7,31)% в год), упав в 2017 г. до уровня  $38,3 \pm 1,64\text{‰}$ .

По общепризнанному мнению причиной развития ПГТ в 70-80% случаев является АИТ, по данным некоторых авторов отмечается высокая склонность перехода АИТ к гипотиреоидному состоянию [6-8]. Кроме того, отношение специалистов к заболеваемости ПГТ более настороженное, чем к АИТ, который как самостоятельная клиническая проблема в мировой практике практически не рассматривается. Как показано на рисунке 3, в Брестской области заболеваемость ПГТ росла равномерно на 10,6 (9,19-12,04)% в год, увеличившись почти в 10 раз с  $6,1 \pm 0,64\text{‰}$  до  $63,6 \pm 2,14\text{‰}$ . В Гомельской области рост заболеваемости ПГТ был сопоставим с Брестской областью в период до 2008 г. (АРС=10,2 (5,75-14,63)% и АРС=9,1 (5,33-12,86)% в год, соответственно), однако, в отличие от Брестской области, в 2015 г. в Гомельской области произошло резкое увеличение темпов роста заболеваемости ПГТ 35,9 (17,38-54,43)% в год, что привело к увеличению заболеваемости в 2017 г. до уровня  $102,4 \pm 2,69$  (рисунок 3). Таким образом, если соотношение показателей заболеваемости ПГТ к АИТ в 1997 г. было практически одинаковым в Брестской (0,19 (0,15-0,24)), Гомельской (0,25 (0,22-0,29)) областях и в Республике Беларусь (0,28 (0,26-0,30)), то в 2017 г. этот показатель вырос в Брестской (до 0,7 (0,65-0,78)), Гомельской (до 2,7 (2,42-2,96)) областях и Республике Беларусь (до 1,6 (1,56-1,67)). Это свидетельствует о гиподиагностике АИТ в Гомельской области по сравнению с Брестской (рисунок 4).

Экспертный анализ 70-ти медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у-07), представленных Учреждением «Брестский областной эндокринологический диспансер» показал, что статистически значимо чаще диагноз АИТ выставлялся в сочетании с другой патологией ЩЖ (как самостоятельный диагноз был выставлен в единственном случае). При этом в структу-

ре сопутствующей патологии ЩЖ 38,57% (27 случаев) занимал диагноз «Первичный гипотиреоз (E03.8)», а нетоксические узловые формы зоба (E04.1, E04.2) 58,57% (41 случай). Сочетание диагнозов АИТ с ПГТ и нетоксическими узловыми формами зоба (E04.1, E04.2) составляло 24,29%. В то же время в целом в анализируемой группе диагноз «Нетоксические узловые формы зоба (E04.1, E04.2)» встречался статистически значимо ( $p < 0,001$ ) чаще (83,0% – 58 случаев) в сравнении с диагнозом «Первичный гипотиреоз (E03.8)» (таблица 1).

Экспертная оценка объемов выполнения лабораторных и инструментальных методов диагностики по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ согласно клинических протоколов диагностики и лечения взрослого населения с заболеваниями эндокринной системы при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях, утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.07.2013 года № 764, показала, что в то время, как обязательным диагностическим объемом установления диагнозов, указанных в таблице 1 («Тиреоидит (E06.3)», «Первичный гипотиреоз (E03.8)», «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)», «Нетоксический диффузный зоб (E04.0)», «Нетоксический одноузловой зоб (E04.1)», «Нетоксический многоузловой зоб (E04.2)»), требуется проведение УЗИ ЩЖ и региональных лимфоузлов,



**Рисунок 4** – Динамика соотношения заболеваемости ПГТ и АИТ по областям Республики Беларусь

**Таблица 1** – Объемы выполнения лабораторно-инструментальных методов диагностики Учреждением «Брестский областной эндокринологический диспансер»

Заболевание	Всего		Т4		ТТГ		АТ к ТПО		УЗИ	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
АИТ	1	1,4%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	100,0%
+E02	1	1,4%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%
+E03.8	9	12,9%	6	66,7%	9	100,0%	1	11,1%	8	88,9%
+E03.8+E04.0	1	1,4%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%	1	100,0%
+E03.8+E04.1	5	7,1%	3	60,0%	5	100,0%	3	60,0%	4	80,0%
+E03.8+E04.2	12	17,1%	7	58,3%	12	100,0%	5	41,7%	11	91,7%
+E04.2	34	48,6%	21	61,8%	33	97,1%	10	29,4%	33	97,1%
+E04.1	7	10,0%	6	85,7%	7	100,0%	2	28,6%	6	85,7%
Итого	70	100,0%	45	64,3%	69	98,6%	23	32,9%	65	92,9%

Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе.

гормональное исследование крови высокочувствительным методом ТТГ и АТ к ТПО, и только дополнительно (по показаниям) предусмотрено определение св. Т4, исполнение составило: УЗИ ЩЖ – 92,86%, определение ТТГ – 98,57% и АТ к ТПО – 32,86%, свТ4 – 48,85%. Обращает внимание, что у пациентов с диагнозами «Первичный гипотиреоз (E03.8)» и «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)» в 90,0% случаев проведено УЗИ ЩЖ и в 20% выполнено исследование крови на АТ к ТПО, т.е. можно предположить высокий уровень оценки врачами картины УЗИ ЩЖ при установлении диагноза АИТ.

В Учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» медицинские карты амбулаторного пациента (форма 025/у-07) с диагнозом «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)» отсутствовали. Ввиду этого был проведен анализ 131-ой медицинской карты амбулаторного пациента с диагнозами «Первичный гипотиреоз (E03.8)» и «Субклинический гипотиреоз

вследствие йодной недостаточности (E02)» на предмет вероятного наличия либо сочетания с диагнозом «Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)».

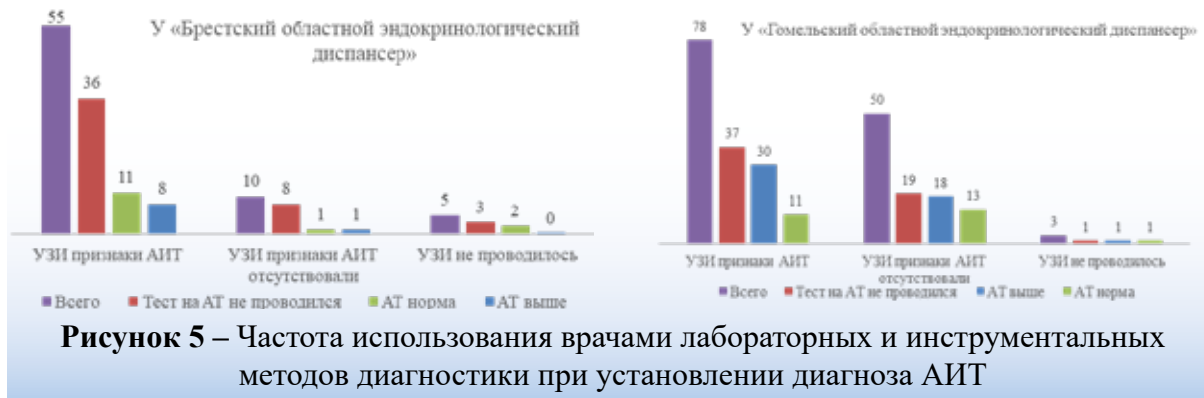
Из представленных в таблице 2 данных видно, что только в 3 случаях (2,73%) ПГТ сочетался с диагнозом «Нетоксический одноузловой зоб (E04.1)», а «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)» протекал самостоятельно. Обязательные объемы выполнения лабораторных и инструментальных методов диагностики составили: УЗИ ЩЖ – 97,7%, определение ТТГ – 100,00% и АТ к ТПО – 56,49%, свТ4 – 48,85%. Диагноз «Нетоксический одноузловой зоб (E04.1)» был подтвержден УЗИ ЩЖ во всех случаях.

Сравнительный анализ объемов выполнения лабораторных и инструментальных методов диагностики между двумя учреждениями показал отсутствие достоверных различий объемов выполнения гормонального исследования на ТТГ (98,6% в Бресте и 100,0% в Гомеле,  $p=0,348$ ) и УЗИ ЩЖ (92,86% по сравнению с 97,7%,  $p=0,13$ ),

**Таблица 2** – Объемы выполнения лабораторно-инструментальных методов диагностики Учреждением «Гомельский областной эндокринологический диспансер»

Заболевание	Всего		Т4		ТТГ		АТ к ТПО		УЗИ	
	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент	Число	Процент
ПГТ	107	81,7%	54	50,5%	107	100,0%	58	54,2%	106	99,1%
+E04.1	3	2,3%	2	66,7%	3	100,0%	3	100,0%	3	100,0%
E02	21	16,0%	8	38,1%	21	100,0%	13	61,9%	19	90,5%
Итого	131	100,0%	64	48,9%	131	100,0%	74	56,5%	128	97,7%

Т4 – свободный тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, АТ к ТПО – антитела к тиреопероксидазе



при этом уровень АТ к ТПО в Учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» выполнялся статистически значимо чаще (56,49% по сравнению с 32,86%,  $p=0,003$ ).

Особый интерес представляет анализ уровня использования лабораторных и инструментальных методов диагностики врачами при установлении диагнозов (рисунок 5).

Как видно из рисунка 5, в Учреждении «Брестский областной эндокринологический диспансер» у 65 из 70 пациентов было выполнено УЗИ ЩЖ, при этом в 84,62% (55 случаев) по данным УЗИ ЩЖ присутствовали ультразвуковые признаки АИТ, в 8 случаях (почти 15%), подтвержденные высоким уровнем АТ к ТПО. У 10 пациентов, когда ультразвуковая картина не соответствовала признакам АИТ, в 1 случае был выявлен высокий уровень АТ к ТПО. Анализ использования врачами лабораторных и инструментальных методов исследования при установлении диагноза АИТ показал, что основным критерием установления диагноза для врачей являлась картина УЗИ ЩЖ, уровень АТ к ТПО и врачебная настороженность.

В то же время в Учреждении «Гомельский областной эндокринологический диспансер» при том, что из 97,7% (128 случаев) проведенных УЗИ ЩЖ в 78 случаях (60,9%) имелись ультразвуковые признаки АИТ, из которых 30 были подтверждены высоким титром АТ к ТПО, а в 50 случаях при отсутствии эхокартины АИТ, у 18 пациентов имелся высокий уровень АТ к ТПО при от-

сутствии в медицинской карте амбулаторного пациента диагноза АИТ, в отличие от Учреждения «Брестский областной эндокринологический диспансер».

Таким образом, проведенный анализ показал отсутствие достоверных различий в объемах выполнения лабораторных и инструментальных методов диагностики при установлении диагнозов согласно действующей нормативно-правовой базы. Однако в Брестской области АИТ рассматривается как самостоятельная нозологическая форма, лежащая в основе развития такой патологии ЩЖ, как: «Первичный гипотиреоз (E03.8)», «Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности (E02)», «Нетоксический диффузный зоб (E04.0)», «Нетоксический одноузловой зоб (E04.1)», «Нетоксический многоузловой зоб (E04.2)», и согласуется с литературными данными. В Гомельской области такая причинно-следственная взаимосвязь отсутствует, что подтверждается низкой значимостью для врачей оценки картины УЗИ и соответствие уровня титра АТ к ТПО при установлении диагноза АИТ.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование показывает, что изменения уровней заболеваемости в областях нельзя объяснить истинным ростом либо снижением естественной заболеваемости АИТ населения. Присутствует организационная компонента (приказы, решения, качество диспансеризации и медицинского наблюдения, кодирование заболеваемости, информированность врачей и др.), которая

требует дополнительного анализа уровня квалификации врачей, их информированности по вопросам критериев установления АИТ и других заболеваний ЩЖ.

### **Библиографический список**

1. Pedersen, C.B. The Danish Civil Registration System / C.B. Pedersen // Scand J Public Health. – 2011. – Vol. 39, No.7. – P. 22-25.
2. Transitions between sickness absence, work, unemployment, and disability in Denmark 2004-2008 / J. Pedersen [et al.] // Scand J Work Environ Health. – 2012. – Vol.38, No.6. – P. 516-526.
3. Особенности формирования первичной заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом в Республике Беларусь / В.А. Рожко [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения – 2019. – №2. – С. 45-51
4. Рожко, В.А. Заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в Республике Беларусь и радиационный фактор / В.А. Рожко, И.В. Вейлкин, Т.М. Шаршакова // Меди-

цинская радиология и радиационная безопасность. – 2020. – Том 65. № 2. – С. 27-33

5. Моисеев, П.И. / Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы / П.И. Моисеев, И.В. Вейлкин, Ю.Е. Демидчик // Руководство по онкологии: учебник / О.Г. Суконко [и др.]; под ред. О.Г. Суконко. – Мн., 2015. – С. 51-82.

6. Colin, M.D. Chronic autoimmune thyroiditis / M.D. Colin, H.D. Gilbert // New Engl. J. Med. – 2016. – No.335. – P. 99-107.

7. Йодный дефицит: где мы теперь? (Эффективность белорусской стратегии ликвидации йодного дефицита: 15-летний опыт) / Т.В. Мохорт и др. // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 66, No. 2. – С. 13-19.

8. Болезни эндокринной системы в Беларуси – статистические и демографические сопоставления. / С.С. Корытко [и др.] // Медицинские новости. – 2013. – No 3. – С. 42-48

**T.M. Sharshakova, V.A. Rozhko, I.V. Veyalkin**

## **INTEGRATED ORGANIZATIONAL AND MEDICAL ESTIMATION OF PRIMARY INCIDENCE RATES OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS**

A complex of organizational and medical measures has been formed in the Republic of Belarus for the early detection and clinical examination of patients with autoimmune thyroiditis, regulated by a number of legal acts. However, a population-epidemiological analysis of the incidence rates of autoimmune thyroiditis in the regions showed that organizational approaches in the Grodno, Brest, Minsk regions and Minsk-city differed from Vitebsk, Mogilev and Gomel. On the example of the Brest and Gomel regions. A retrospective analysis of the medical records of autoimmune thyroiditis patients showed significant differences in the assessment of laboratory and instrumental diagnostic methods for establishing a diagnosis of autoimmune thyroiditis while there were no significant differences in the volume of execution.

**Key words:** *autoimmune thyroiditis, primary hypothyroidism, incidence, organizational component*

*Поступила 02.04.2020*



## СЕМИОТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНОГО ЭПИДУРИТА. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

<sup>3</sup>У «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Беларусь

<sup>4</sup>ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 4», г. Гомель, Беларусь

Гнойный эпидурит представляет собой редкое и трудно диагностируемое заболевание, которое, в случае его не определения в дебюте, приводит к тяжелым последствиям, а иногда и к летальному исходу.

Это послужило основанием к изложению базисных основных вопросов семиотики и диагностики перидурального спинального абсцесса.

Приведены два случая этого заболевания с различными подходами к медикаментозному и оперативному лечению. В обоих случаях результаты были положительными, что позволило сохранить трудоспособность пациентов и их качество жизни.

**Ключевые слова:** гнойный эпидурит, классификация, клиника, современные методы диагностики, лечение

### Введение

Гнойный эпидурит (по МКБ-10 – G06.1) имеет различные названия, принятые в медицине: наружный пахименингит, спинальный эпидемический абсцесс, спинальный или перидуральный абсцесс) и представляет собой заболевание, которое проявляется воспалительным процессом в эпидуральной клетчатке спинного мозга [1, 6]. Для гнойных спинальных эпидуритов нет патогномичных симптомов, что значительно затрудняет диагностику. Заболевание встречается сравнительно редко и составляет 0,22 % от всех заболеваний позвоночника и спинного мозга [2, 4], однако последствия его непредсказуемы и часто лишают пациента возможности самостоятельного передвижения, а в некоторых случаях приводят к летальному исходу.

Известно, что твердая мозговая оболочка отделена от надкостницы, которая изнутри выстилает позвоночный канал, и называется эпидуральным пространством. Оно заполнено рыхлой соединительной тканью, жировой клетчаткой и

венозными сплетениями. Под влиянием эндогенной микрофлоры и различных экзогенных причин это пространство воспаляется и протекает довольно часто с образованием гнойного очага.

При эпидурите поражается рыхлая соединительная ткань в позвоночнике, которая заполняет пространство между позвонками и твердой мозговой оболочкой спинного мозга. Здесь проходят спинномозговые нервы, что приводит к их поражению, и инфекция может распространиться вверх, до головного мозга, и вниз, включая каудальный отдел спинного мозга. Чаще воспалительный процесс локализуется в нижне-грудном и поясничном отделах позвоночника, поражая до трех позвонков.

Гнойный эпидурит в некоторых случаях из-за скопления гноя в одном месте может компримировать мягкие ткани, внутренние органы, позвонки, межпозвоночные диски (МПД) и спинной мозг.

Источником гнойного эпидурита чаще (или почти всегда) является инфекционный процесс в организме пациента. Инфекционный процесс развивается вследствие

попадания возбудителя по кровеносным сосудам, лимфогенным путем или путем проникновения и тесного контакта очага инфекции в эпидуральное пространство. В 20-25 % случаев очаг не выявляется [1, 7].

Различают острый и хронический эпидурит, локальную и диффузную форму заболевания [3, 5].

По течению заболевания выделяют острое, подострое и хроническое. По степени формирования патологического процесса определяют периоды: острый, продуктивный, слипчивый, хронический и рубцово-спаечный абсцесс [2, 8, 12].

В настоящее время чаще применяется следующая рабочая *классификация* гнойного спинального эпидурита [7]:

- этиология – первичная (после медицинских вмешательств), вторичная (гнойный очаг в организме);
- локализация: шейный, грудной, поясничный отделы позвоночника;
- протяженность: ограниченная (на уровне 2-3-х позвонков), распространенная (3-4 и более позвонков);
- скорость развития: инсультообразное, острое, подострое, хроническое;
- стадия клинических проявлений: гнойно-резорбтивная, лихорадка, локальная боль, корешковая боль, парезы, параличи, восстановительные функции;
- характер изменения эпидуральных тканей: гнойная инфильтрация, некроз и гнойное расплавление, пролиферация.

По видам эпидурита предлагают следующую классификацию [5].

- По распространенности процесса:
  - ограниченный (реактивный);
  - распространенный односторонний;
  - распространенный двусторонний;
  - разлитой;
  - диффузный.
- По воспалительным сегментам:
  - восходящий;
  - нисходящий.

По характеру воспалительного процесса различают серозный негнойный и гнойный, гиперпластический, гнойно-геморрагический, серозно-фибринозный.

Иргер И.М. с соавт. выделяет следующие фазы заболевания с учетом классификации по Neusney: I – спинальная боль; II – корешковая боль; III – это стадия быстрого прогрессирования неврологической симптоматики: слабость произвольной мускулатуры и сфинктеров, нарушение чувствительности; IV – развитие параличей [5].

Наш опыт свидетельствует о том, что необходимо выделить V стадию с развитием сепсиса и очагового гнойного менингита, и возможно, с летальным исходом.

*Причиной* развития гнойного эпидурита могут быть чаще очаги во внутренних органах, реже – внешние воздействия [4, 8]:

- заболевания позвонков (туберкулез, остеомиелит); спондилит;
- болезни суставов; болезнь Бехтерева; болезни костных и мягких структур позвоночного столба; паравертебральный абсцесс;
- гнойные процессы в организме: гнойные ангины; аллергия; абсцесс легких; гинекологическая или урологическая патология; задний медиастенит; фурункулез; гнойный стоматит, парадонтит;
- травма позвоночника;
- МПД и др.

Ряд авторов отмечает случай послеоперационных абсцессов и дисцитов (после дискэктомии) [5, 13] и случаи после люмбальной пункции [6].

Ограниченный (реактивный) асептический эпидурит с локализацией вокруг грыжи МПД обусловлен аутоиммунным процессом, так как диск относится к забарьерным органам, не контактирующим с иммунной системой, и часто протекает без участия инфекции. Процесс может носить одно- или двусторонний характер [8].

Основным инфекционно-аллергическим агентом гнойного процесса является стафилококк, реже стрептококк.

Форма течения гнойного эпидурита: локальный гнойный процесс в эпидуральных тканях с синдромом гнойно-резорбтивной лихорадки; генерализованный процесс – сепсис (септицемия, септикопиемия).

Осложнения при эпидуральном процессе проявляются менингитом (серозный, серозно-гнойный, гнойный); абсцессом спинного мозга, миелитом; остеомиелитом; абсцессом паравerteбральных мягких тканей; уроинфекцией; трофическими нарушениями; сепсисом.

*Клиника гнойного эпидурита:* повышение температуры до 39-40°; боли интенсивные, иррадиирующие в плечо, больше с локализацией в правой стороне шеи, усиливающиеся при кашле, чихании, глубоком вдохе и выдохе, при опорожнении кишечника, при повороте головы, при движении правой руки; ригидность мышц в области затылка или поясничной области; резкие боли в коленях при попытке их выпрямить в положении лежа на спине, при локализации гнойного процесса в поясничном отделе [11].

У пациентов может отмечаться фото- и акустикофобия, особенно на фоне повышенной температуры, которая всегда присутствует при гнойном процессе в позвоночнике; головная боль; гипергидроз; резко выраженная сначала локальная боль, временно купирующаяся анальгетиками, а затем резко выраженная боль в позвоночнике, что требует назначения наркотических препаратов; общая слабость; озноб; неврологические симптомы менингита; выраженные воспалительные изменения крови (лейкоцитоз, снижение содержания гемоглобина, лимфоцитов, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка и др.). В последующем присоединяется нарушение функции тазовых органов; нередко развитие сепсиса и комы [6].

Диагностика гнойного спинального эпидурита, несмотря на разнообразие клинических проявлений, свидетельствует о приоритете клинического мышления врача. Прежде всего проводится правильная оценка результатов неврологического статуса и магнитно-резонансной томографии (МРТ), так как компьютерная томография (КТ) часто очаг не диагностирует [1, 10]. Диагностическая ценность ультразвукового исследования также относительна, как и лабораторные данные. Всегда необходимо про-

верить в сыворотке крови чувствительность инфекции к антибиотикам. Люмбальная пункция при этом, по нашему мнению, не всегда показана, так как не исключает занос инфекции в субдуральное пространство.

Противопоказания к люмбальной пункции обусловлены тем, что при гнойном эпидурите гнойное содержимое находится за твердой мозговой оболочкой. При уколе гной может попасть и в субдуральное, и в субарахноидальное пространство и вызвать гнойный менингит. Кроме того, при тяжелом гнойном эпидурите у пациента может быть окклюзионная гидроцефалия, отек мозга, что может при люмбальной пункции вызвать ирритацию ствола мозга в большое затылочное отверстие с летальным исходом «на игле». Не часто выполняют и субокципитальную пункцию.

*Дифференциальную диагностику* гнойного эпидурита необходимо проводить с причинными заболеваниями, в основном [9, 10]:

- с гнойным спондилитом;
- абсцессом легкого;
- менингитом;
- туберкулезным спондилитом;
- миозитом шейных мышц;
- остеомиелитом.

*Лечение* таких пациентов проводится в боксе интенсивной терапии стационара или в реанимационном отделении лечебного учреждения.

Консервативное лечение включает воздействие на первичный очаг, если такой определен, и на уничтожение инфекционного возбудителя, вызвавшего воспалительный процесс в эпидуральном пространстве с назначением антибиотиков III и IV поколения (бензил-пенициллин, ампициллин и др.), глюкокортикоидов, дегидрационных и вазоактивных препаратов.

Для купирования мышечного спазма назначают баклофен, мидокалм, флексен. В последующем – гентамицин, пенициллин, кефазол, детралекс, дексаметазон, глюкокортикостероиды.

Важным фактором лечения таких пациентов является купирование резко выраженного болевого синдрома нестероидными

противовоспалительными препаратами, а чаще – наркотическими средствами. Блокады оказывают лишь кратковременное воздействие, а физиопроцедуры противопоказаны.

Многие авторы рекомендуют при гнойном эпидурите выполнять хирургическое вмешательство, однако наш опыт свидетельствует о том, что даже при гнойном эпидурите на всех уровнях позвоночника вовремя проведенное правильное лечение позволяет избежать хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение гнойного эпидурита включает в начале – дренирование эпидурального пространства, затем ламинэктомию.

В нашей практике наблюдалось 9 пациентов, из них у 3-х проведена медикаментозная терапия, у 6 – оперативное вмешательство.

Представлены два случая личного наблюдения авторов за пациентами с очаговым (локальным) гнойным эпидуритом на поясничном уровне и с генерализованным гнойным эпидуритом на трех уровнях (шейном, грудном и поясничном).

В первом случае заболевание было своевременно диагностировано и после МРТ с установленным диагнозом (спинальный гнойный эпидурит на поясничном уровне) пациент был направлен во 2-е нейрохирургическое отделение Гомельской областной клинической больницы (ГОКБ) и прооперирован.

У второго пациента сразу же после определения на МРТ гнойного спинального эпидурита на трех уровнях консервативное лечение было проведено успешно в реанимационном, затем во 2 нейрохирургическом отделении этой больницы без оперативного вмешательства.

Приводим выписки из историй болезни обследованных пациентов.

**Пациент В.**, 1960 года рождения, история болезни № 6309, не работает, поступил 06.09.2017 г. в неврологическое отделение ГУЗ «ГГКБ № 4» с диагнозом: Вертеброгенная двусторонняя люмбоишиалгия с резко выраженным болевым синдромом при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника.

В день госпитализации вечером у пациента поднялась температура до 39°. Накануне, работая на даче, переохладился.

При поступлении жалобы на острую выраженную боль в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующую в крестец, затрудненную ходьбу.

Анамнез заболевания: накануне перенес ОРВИ с повышением температуры тела до 37,2-37,5°, кашлем, насморком. Через 2 дня от начала заболевания появились сильные боли в поясничном отделе позвоночника на фоне повышенной температуры тела 39,6°.

При осмотре неврологом был оценен ортопедо-неврологический статус: походка затруднена, шадящая. Болезненность и дефанс мышц при пальпации паравертебральных точек ниже-грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника. Симптом Ласега резко выражен с двух сторон. Глубокие рефлексy D=S. Чувствительных нарушений не выявлено. Функция тазовых органов сохранена.

Лабораторные данные:

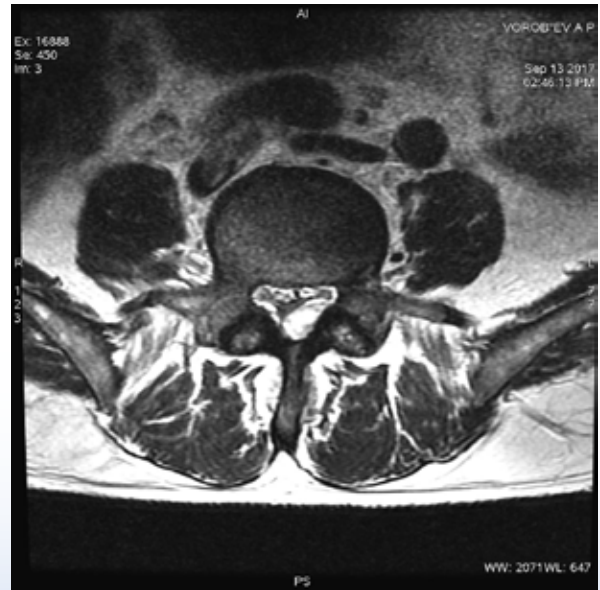
- ОАК (07.09.17): лейкоциты  $11,13 \times 10^9$ ; эритроциты  $4,54 \times 10^{12}$ ; гемоглобин 141 г/л; тромбоциты  $437 \times 10^9$ ; эозинофилы 1%; нейтрофилы палочкоядерные 8%; нейтрофилы сегментоядерные 6%; лимфоциты 1%; моноциты 1%; СОЭ 18 мм/ч.
- БАК (08.09.17): СРВ 90,6. ЭКГ без патологии. РМП отрицательная.
- УЗИ органов брюшной полости и почек (08.09.17): гепатомегалия.
- ОАК (12.09.17): лейкоциты  $18,26 \times 10^9$ ; эритроциты  $4,30 \times 10^{12}$ ; гемоглобин 130 г/л; тромбоциты  $478 \times 10^9$ ; эозинофилы 1%; нейтрофилы палочкоядерные 7%; нейтрофилы сегментоядерные 75%; лимфоциты 10%; моноциты 7%; СОЭ 44 мм/ч.
- МРТ (13.09.17): спондилодисцит LV-SI, эпидуральный абсцесс (рисунок 1).

Проведено лечение: анальгин, цефотаксим, хлорпромазин, димедрол, эуфиллин, преднизолон, новокаин, фуросемид, кеторолак, папаверин, витамин В6, витамин В12, спазматон, трамадол, диазепам, морфина гидрохлорид, ибупрофен, омепразол, карбамазепин, сонакс.

Динамика заболевания: состояние пациента прогрессивно ухудшалось, болевой синдром усилился на фоне повышения температуры тела до 39°.



а) Sag T2



б) Ax T2

**Рисунок 1** – МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента В.

Консилиум 13.09.17: д-з: эпидуральный абсцесс. Заключение: на основании результатов МРТ ниже-грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, консультация нейрохирурга-вертебролога.

Пациент переведен в нейрохирургическое отделение № 2 ГОКБ для оперативного лечения с диагнозом: Спондилодисцит LV-SI, эпидуральный абсцесс, резко выраженный болевой синдром. 14.09.17 проведена операция: интерляминэктомия LV слева: вскрытие и дренирование абсцесса на поясничном уровне, что позволило достичь выздоровления и сохранить пациенту его качество жизни.

Проведенное лечение после операции: кеторолак, омепразол, триксоцеф, амикацин, парацетамол, фраксипарин, преднизолон, амитриптилин, левофлоксацин.

29.09.17 г. выписан под наблюдение хирурга, невролога по месту жительства.

**Пациент 3.**, 1983 года рождения. Поступил 25.01.19 г. в неврологическое отделение ГУЗ «ГГКБ № 4» с диагнозом: Вертеброгенная люмбоишиалгия с резко выраженным болевым и мышечно-тоническим синдромом на фоне остеохондроза поясничного отдела позвоночника.

Анамнез заболевания: за месяц до заболевания проходил лечение у стоматолога по поводу гнойного стоматита. 20.01.19 г.

Появилась выраженная боль в поясничном отделе позвоночника.

Обращался в ГУЗ «ГГКБ СМП» 24.01.19, исключена патология почек. 25.01.19 г. осмотрен неврологом поликлиники на дому, в экстренном порядке направлен на госпитализацию в неврологическое отделение ГГКБ № 4.

Проводимое лечение, включая 3 блокады, эффекта не дало. На 3-и сутки пребывания появились боли в шейном отделе позвоночника, иррадиирующие в затылочную область, повышение температуры до 38°.

Ортопедо-неврологический статус при поступлении: походка затруднена, шадящая. Болезненность при пальпации паравертебральных точек ниже-грудного и пояснично-крестцового отдела позвоночника. Объем движений резко ограничен в поясничном отделе. Дефанс паравертебральных мышц в грудном и поясничном отделе. Симптом Ласега резко выражен с двух сторон. Глубокие рефлексы D=S. Чувствительных нарушений не выявлено.

Лабораторные данные:

- 26.01.19 – ОАК: эритроциты  $4,16 \times 10^{12}$ ; гемоглобин 115 г/л; гематокрит 33,3; тромбоциты  $249 \times 10^9$ ; лейкоциты  $22,2 \times 10^9$ ; эозинофилы 1%; нейтрофилы палочкоядерные 15%; нейтрофилы сегментоядерные 69%; лимфоциты 9%;



а) Sag T2



б) Ax T2

**Рисунок 2 – МРТ шейного отдела позвоночника пациента 3**

моноциты 7%; СОЭ 46 мм/ч; глюкоза 8,2 ммоль/л.

- 30.01.19 – ОАК: эритроциты  $4,47 \times 10^{12}$ ; гемоглобин 132 г/л; гематокрит 35,7; тромбоциты  $280 \times 10^9$ ; лейкоциты  $22,4 \times 10^9$ ; эозинофилы 7%; нейтрофилы палочкоядерные 24% нейтрофилы сегментоядерные 60%; лимфоциты 6%; моноциты 3%; СОЭ 55 мм/ч.
- 31.01.19 – БАК: общий белок 57,9 г/л; мочевины 10,3 ммоль/л; С-реатинин 62,7 ммоль/л; ревмофактор 30,0; С-реактивный белок 137,0; АсАТ 242,0; АлАТ 273,1.
- 30.01.19 – УЗИ органов брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия. Нефрит почек.
- 30.01.19 – рентгенограмма легких, УЗИ плевральных полостей – без патологии.

Динамика заболевания: состояние пациента прогрессирующе ухудшалось, появились боли и ограничение движений в шейном отделе позвоночника на фоне повышения температуры до  $38,5^\circ$ .

31.01.19. Консилиум: рекомендовано проведение УЗИ плевральных полостей, МРТ шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника.

01.02.19 МРТ шейного отдела позвоночника: данные в пользу эпидурального

абсцесса на уровне CV-ThV, миозит. Дегенеративные изменения шейного отдела позвоночника (рисунок 2).

01.02.19 МРТ ПКОП: признаки эпидурального абсцесса на уровне ThXII-LIV и эпидурального абсцесса на уровне LI-LIII. Увеличение левой почки (рисунок 3).

После МРТ пациент 01.02.19 переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации ГОКБ с диагнозом: Гнойный эпидурит шейно-грудного и поясничного отделов позвоночника, где находился до 03.02.19.

После консервативного лечения состояние улучшилось и пациент 03.02.19 переведен во второе нейрохирургическое отделение ГОКБ для оперативного лечения, однако пациент не был оперирован, а назначено следующее медикаментозное лечение: меропенем, ванкомицин, флуконазол, лансазол, карбамазепин, фраксипарин, amitриптилин, промедол, L-лизина эсцинат, эмоксипин, парацетамол, фентанил, омепразол, кеторолак, промедол, кларитромицин.

Согласно дневника врачебных наблюдений, болевой синдром в шейном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника уменьшился после лечения уже через 5-6 дней.

При обследовании и врачебном наблюдении пациент стал довольно активен, садится в постели, встает, ходит в туалет самостоя-



а) Sag T2



б) Ax T2

**Рисунок 3 – МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника пациента 3.**

тельно. При этом движения в шейном отделе несколько ограничены из-за болевого синдрома. Пальпация паравертебральных точек в нижне-шейном, грудном и поясничном отделе незначительно болезненна, в основном проекции LIII-LV, больше справа. Движения несколько ограничены из-за боли. В неврологическом статусе: глубокие рефлексy (коленные и ахилловы живые, чувствительность не нарушена, функция тазовых органов сохранена). Регулярно получал лечение согласно листа назначения.

Анализируя дневник врачебного наблюдения и лист назначений, следует отметить быстрое улучшение состояния здоровья пациента. Уже на 10-й день пребывания во 2-м нейрохирургическом отделении его состояние значительно улучшилось и в динамике наблюдения отмечено, что 22.02.19 жалобы пациента были только на незначительные боли в шейном отделе.

В связи с улучшением пациент выписан.

Диагноз: Гнойный эпидурит на уровне CV-ThV, ThXII-LV позвонков с флегмоной затылочных мышц и разгибателей спины на уровне LII-LIII.

Сопутствующий диагноз: Гепатомегалия. Гепатит С.

Пациент направлен на амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации.

Лист временной нетрудоспособности с 01.02.19 по 26.02.19.

Согласно Приказа Минздрава Республики Беларусь от 10.12.2014 г. №1300 «О порядке оказания медицинской реабилитации в амбулаторных, стационарных условиях, условиях дневного пребывания, а также вне организаций здравоохранения» и Закона Республики Беларусь от 23.07.2008 г. «О предупреждении инвалидности и реабилитации» оба пациента направлены на амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации.

### **Заключение**

Спинальный эпидуральный абсцесс следует подозревать у пациента чаще с болью в грудном отделе позвоночника, с высокой температурой, лихорадкой, ознобом, профузным потоотделением на фоне продолжительного инфекционного процесса с лейкоцитозом и повышенной СОЭ. Люмбальная пункция при этом не рекомендуется.

При своевременном выявлении абсцесса на МРТ, реже – на КТ, возможно медикаментозное купирование очага.

### **Библиографический список**

1. Ближайшие результаты лечения гнойных неспецифических заболеваний по-

- звоночника / М.Ю. Гончаров [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 2. – С. 70-72.
2. Вишневский, В.А. Спинной мозг / В.А. Вишневский, Н.В. Шулешова. – СПб.: Фолиант, 2014. – 744 с.
3. Ближайшие результаты лечения гнойных неспецифических заболеваний позвоночника / М.Ю. Гончаров [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2005. – № 2. – С. 70-72.
4. Ринберг, М.С. Нейрохирургия: руководство, пер. с англ. / М.С. Гинберг. – М.: МЕД-пресс-информ. – 2010. – 1008 с.
5. Иргер, И.М. Спинальные эпидуральные абсцессы / И.М. Иргер, М.А. Равикович, П.Л. Кальянджи. – М.: Медицина, 1988. – 152 с.
6. Эпидуральные абсцессы позвоночника как осложнение спондилодисцита. Ретроспективное одноцентровое исследование / Б.Д. Китов [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 103-109.
7. Норов, А.У. Клиника, диагностика и лечение послеоперационных дисцитов / А.У. Норов, Ж.Ж. Марданов // Вест. экстрен. хирургии. – 2016. – № 9 (4). – С. 19-20.
8. Особенности диагностики и лечения гнойных спинальных эпидуритов / С.В. Снопко [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2015. – № 12 (4). – С. 84-87.
9. Протас, Р.Н. Трудности диагностики спинальных эпидуритов / Р.Н. Протас, К.М. Кубраков, А.В. Рихтер // Вест. Витеб. Гос. Мед. Ун-та. – 2004. – № 2. – С. 95-97.
10. Особенности диагностики и лечения гнойных спинальных эпидуритов / С.В. Снопко [и др.] // Хирургия позвоночника. – 2015. – № 12 (4). – С. 84-87.
11. Фадеев, Б.П. Диагностика и лечение гнойных спинальных эпидуритов: учеб. пособие / Б.П. Фадеев, И.Ш. Карабаев. – СПб.: ВМедА, 2004. – 25 с.
12. Гнойные спинальные эпидуриты: скрытая угроза / С.А. Фирсов [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. – 2015. – № 4. – С. 92-94.
13. Davis, D.P. The clinical presentation and impact of diagnostic delays on emergency department patients with spinal epidural abscess / D.P. Davis // F. emerg. Med. – 2004. – Vol. 26. – P. 285-291.

V.Ya. Latsysheva, A.E. Filustin, N.V. Yurashkevich, V.V. Rozhin, G.V. Kovalchuk, A.A. Lapeko

### SEMIOTICS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PURULENT EPIDURITIS. CLINICAL CASES

Purulent epiduritis is a rare disease difficult for diagnosing, which, if not defined in the onset, leads to serious consequences, and sometimes to death.

This served as the basis for the presentation of the basic issues of semiotics and the diagnosis of epidural spinal abscess.

We present two cases of this disease with different approaches to medical and surgery treatment. In both cases the results were positive which made it possible to preserve the patients working ability and their quality of life.

**Key words:** purulent epiduritis, classification, clinical picture, modern diagnostic methods, treatment

Поступила 23.03.2020



**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО  
РЕЗУЛЬТАТАМ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ СОТРУДНИКОВ ГУ «РНПЦ  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

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

Проведен анализ результатов диспансеризации сотрудников ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», благодаря которому определены основные нозологические формы, являющиеся причиной заболеваемости, временной нетрудоспособности и инвалидности. Выявлен высокий удельный вес сотрудников, имеющих факторы риска неинфекционных заболеваний, не смотря на молодой средний возраст обследованных. Болезни мочеполовой системы явились основной причиной заболеваемости, болезни органов дыхания – основной причиной временной нетрудоспособности сотрудников. Полученные результаты позволят выделить группы риска среди сотрудников с целью модификации поведенческих факторов риска и профилактики хронических неинфекционных заболеваний

**Ключевые слова:** хронические заболевания, диспансеризация, временная нетрудоспособность

**Введение**

Хронические неинфекционные заболевания (НИЗ) – болезни системы кровообращения (БСК – 48% случаев НИЗ), онкология (21% НИЗ), хронические респираторные заболевания (12% НИЗ) и сахарный диабет (СД – 3,5% НИЗ) – являются основными причинами смерти населения всего мира. Ежегодно от НИЗ умирает более 36 млн человек (63% случаев смерти в мире), из которых 14 млн умирают преждевременно, то есть в возрасте до 70 лет. Бремя НИЗ в Беларуси – одно из самых высоких в Европейском регионе ВОЗ – 63% смертности населения обусловлено БСК, показатель преждевременной смертности от БСК среди мужчин в шесть раз выше, чем среди женщин (245,3 и 43,6 на 100 000 человек, соответственно). Ожидаемая продолжительность жизни при рождении для мужчин составляет 68 лет, а для женщин – 79 лет [1].

Глобальный план действий ВОЗ направлен на снижение к 2025 г. на 25% преждевременной смертности от НИЗ. В целях реализации формирования ЗОЖ и профилактики НИЗ среди населения здраво-

охранением нашей страны предусмотрена система профилактических мероприятий, вовлекающая в профилактическую работу организации здравоохранения всех уровней. Одной из задач Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016 – 2020 годы является обеспечение профилактики НИЗ на протяжении всего жизненного цикла посредством всеобщего и доступного охвата населения услугами первичной медицинской помощи [2].

В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» много лет функционирует система оказания всех видов медицинской помощи сотрудникам с целью снижения заболеваемости и профилактики временной и стойкой нетрудоспособности. Данная функция внесена в Коллективный договор, назначены ответственные лица, проводится системный анализ.

**Целью** данного исследования было проанализировать распространенность хронических заболеваний среди сотрудников ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

### Материал и методы исследования

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование состояния здоровья сотрудников ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» по результатам проведения диспансеризации в 2019 году.

На 31.12.2019 в учреждении работало 1058 человек в возрасте от 18 до 70 лет. Удельный вес женщин составлял 88%, мужчин 12%. Возрастная категория до 30 лет – 124 человека (12%), 30-49 лет – 609 человек (58%), 50-54 лет – 139 человек (13%), 55 лет и старше – 186 человек (17%). Удельный вес работников до 40 лет составил 41,1% (435 человек).

Перечень обследований соответствовал требованиям инструкции о порядке проведения диспансеризации, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения от 12 августа 2016 года №96 [3].

Всего проведена диспансеризация 923 сотрудников, из них – 138 мужчин (15,0%), 785 – женщин (85,0%), средний возраст сотрудников, прошедших диспансерное обследование, в целом составил 44,03 года: средний возраст мужчин 44,19, женщин – 44,34 лет. Сравнение возрастных различий проводили с использованием критерия Манна-Уитни

### Результаты исследования

Среди всех обследованных по результатам диспансеризации к группе Д (I) – условно здоровые лица без факторов риска (ФР) – были отнесены 38 человек (4,1%), медиана их возраста составила 36,68 лет; среди них было 23 женщины (60,5%), медиана возраста которых – 37,11 лет, и 15 мужчин (39,5%), медиана возраста которых – 35,43 лет (рисунок 1).

К группе Д (II) – часто и длительно болеющие, не имеющие хронических заболеваний, но имеющие ФР – по результатам диспансеризации были отнесены 346 человек (38,0%), медиана их возраста составила 39,90 лет; среди них было 304 женщины (87,9%), медиана возраста которых была 39,65 лет, и 42 мужчины (12,1%), медиана возраста которых – 41,02 лет.

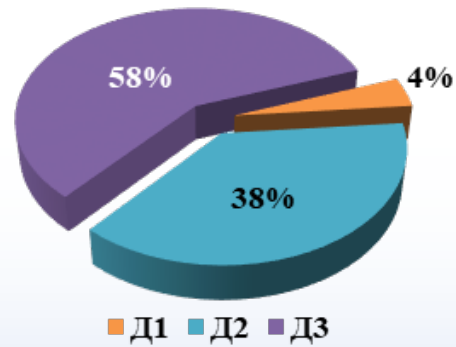


Рисунок 1 – Структура групп диспансерного осмотра по результатам диспансеризации сотрудников

К группе Д (III) – лица с хроническими заболеваниями – по результатам диспансеризации были отнесены 532 человека (57,6%), медиана их возраста составила 47,85 лет; среди них было 452 женщины (85,0%), медиана возраста которых – 48,64 лет, и 80 мужчин (15,0%), медиана возраста которых – 44,32 лет.

По результатам диспансеризации 7 человек не были отнесены к той или иной группе диспансерного учета ввиду отсутствия возможности дополнительного обследования: 1 мужчина и 6 женщин.

При сравнении группы диспансерного наблюдения Д (I) с Д (II) и Д (III) в целом получены статистически значимые различия медианы возраста сотрудников, которые прослеживаются в группах мужчин и женщин, за исключением групп Д (I) и Д (II) у женщин (таблица 1).

Во всех группах диспансерного наблюдения между мужчинами и женщинами не было получено статистически значимых различий медианы возраста сотрудников.

Таким образом, представителями группы Д (I) являются более молодые сотрудники в сравнении с группами Д (II) и Д (III), и данные различия не зависят от пола.

В структуре общей заболеваемости сотрудников по данным проведенных диспансерных осмотров ранее и в 2019 году наибольший удельный вес (26,0%) заняли болезни мочеполовой системы (N00-N99), болезни костно-мышечной системы и со-

**Таблица 1** – Различия медиан возраста сотрудников групп диспансерного наблюдения

Категории	Все	Д (I)	Д (II)	Д (III)
ВСЕ	44,03 (36,52;52,99)	36,68 (32,06; 40,85)	39,90 (33,35; 47,21) p=0,02/ДI	47,85 (39,76; 55,53) p<0,001/ДI
Мужчины	42,19 (35,43; 51,82)	35,43 (29,33; 38,99)	41,02 (35,72; 50,16) p=0,02/ДI	44,32 (37,79; 54,78) p<0,001/ДI
Женщины	44,34 (36,79; 53,14)	37,11 (32,81; 41,00)	39,65 (33,32; 46,42) p=0,14/ДI	48,64 (40,32; 56,66) p<0,001/ДI
Сравнение муж/жен	p=0,25	p=0,53	p=0,20	p=0,10

единительной ткани (M00-M99) зарегистрированы в 13,8% случаев, болезни органов дыхания (J00-J99) – в 11,2% случаев, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90) – в 10,0% случаев, БСК (I00-I99) – в 9,7% случаев, болезни органов пищеварения (K00-K93) – в 9,3% случаев (рисунок 2).

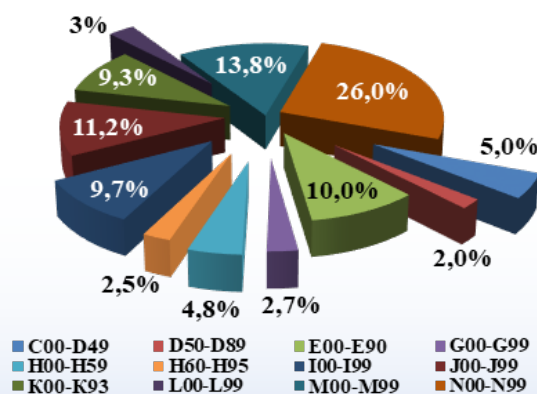
У 24 сотрудников на момент проведения диспансерного осмотра имелась группа инвалидности (2,6%), из них 3 группа инвалидности у 21 человека, 2 группа – у 3 человек. Средний возраст сотрудников, имеющих группу инвалидности, составил 47,2 лет.

Наибольший удельный вес среди причин инвалидности заняла «Общее заболевание» – 10 случаев, несколько меньше – 9 случаев по причине рака щитовидной железы, по 2 случая – рак яичников и СД 1 типа и 1 случай рака молочной железы (рисунок 3).

Несмотря на то, что онкологическая заболеваемость вносит весомый вклад в формирование инвалидности среди сотрудников, провести адекватный анализ структуры не представляется возможным.

Среди сотрудников, у которых зафиксирована какая-либо хроническая патология, одно хроническое заболевание имели 28 человек (5,3%), от двух до трех хронических заболеваний имели 135 человек (25,4%), четыре и более хронических заболеваний имели наибольшее количество сотрудников – 369 человек (69,3%).

По результатам диспансеризации врачом-терапевтом по совокупности имеющихся заболеваний была определена ведущая (наиболее сложная) и сопутствующие нозологические формы, по которым сотрудникам

**Рисунок 2** – Структура хронических заболеваний у сотрудников по результатам диспансеризации**Рисунок 3** – Распределение сотрудников в зависимости от причины инвалидности

проводилось диспансерное наблюдение у врачей-специалистов – группа учета Д(III).

В структуре хронических заболеваний, являющихся причиной диспансерного наблюдения, преобладали БСК (I00-I99) – 58,3%, второе место поровну (по 11,3%) разделили 3 нозологические группы: болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90), болезни мочеполовой системы (N00-N99) и болезни органов пищеварения (K00-K93) (рисунок 4).

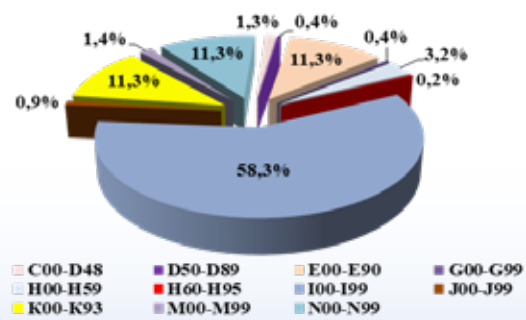
В структуре БСК преобладала патология, сопровождающаяся повышенным артериаль-

ным давлением (I10-I15 – 82,9%), 5,5% составила ишемическая болезнь сердца (ИБС – I20-I25), 11,6% – прочая патология, включающая в том числе хронические ревматические болезни сердца, цереброваскулярные болезни, болезни артерий, артериол и капилляров, болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках (рисунок 5).

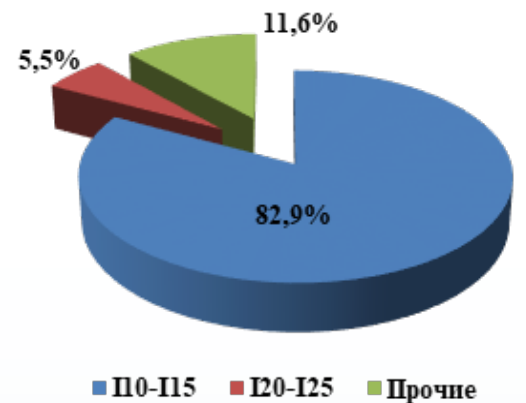
Среди болезней мочеполовой системы (N00-N99), являющихся причиной диспансерного наблюдения врачом-гинекологом, преобладали болезни молочной железы (N60-N64) – 50,8%, включающие в себя доброкачественные дисплазии молочной железы или фибрознокистозные мастопатии. Невоспалительные болезни женских половых органов (N80-N98) составили 27,0%, среди которых эндометриоз, кисты яичников, полипы женских половых органов, эрозии и дисплазии шейки матки. Тубулоинтерстициальные болезни почек (N10-N15) составили 14,3%, мочекаменная болезнь (N20-N23) – 3,2%.

Среди заболеваний эндокринной системы, являющихся причиной диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом, отмечено наибольшее количество случаев патологии щитовидной железы (49,2%), в том числе 46,0% – гипотиреоз, 1,6% – узловая патология щитовидной железы, 1,6% – тиреоидит (рисунок 6). СД 2 типа зарегистрирован в 14,3% случаев, в 4,8% – ожирение. Прочая патология эндокринной системы (31,7%) включала 4 случая СД 1 типа (E10), 10 случаев послеоперационного гипотиреоза (E89). В структуре заболеваний эндокринной системы не зарегистрировано ни одного случая диспансерного наблюдения по причине гипертиреоза (E05), гипопаратиреоза (E20) и гиперпаратиреоза (E21).

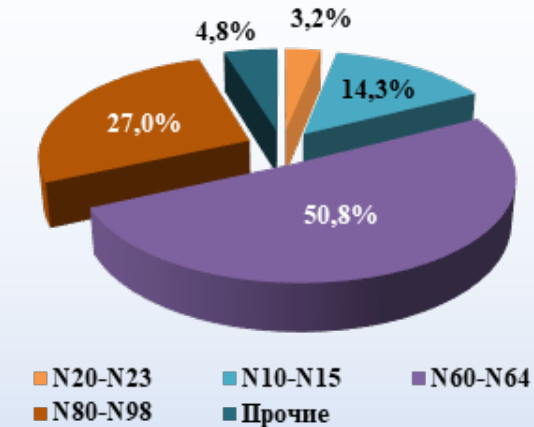
В структуре болезней органов пищеварения (K00-K93) основной удельный вес (87,3%) составили заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20-K31). Остальная патология (12,7%) представлена болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей, грыжами и неалкогольной жировой болезнью печени (рисунок 6).



**Рисунок 4** – Структура хронических заболеваний у сотрудников как причине диспансерного наблюдения



Болезни системы кровообращения



Болезни мочеполовой системы

**Рисунок 5** – Структура наиболее часто встречающейся патологии в классах болезней системы кровообращения и болезней мочеполовой системы

По результатам проведенной диспансеризации в 2019 году было впервые установлено 309 заболеваний, подлежащих диспансерному наблюдению. Наибольшее количество среди впервые установленной патологии зарегистрировано для болезней мочеполовой системы (21,2%, преобладали заболе-

вания молочной железы и невоспалительные заболевания половых органов у женщин), на втором месте болезни эндокринной системы (20,9%, узловая патология щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит), на третьем – болезни системы кровообращения (16,3%, преимущественно артериальная гипертензия (АГ)), а также заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (рисунок 7). Средний возраст сотрудников с БСК составил 50,3 лет, с болезнями органов пищеварения – 44,7 лет, эндокринной системы – 43,3 лет, мочеполовой системы – 38,9 лет.

Ввиду недостаточного количества лиц с впервые установленной патологией сравнение медиан возрастов сотрудников проведено по данным структуры общей заболеваемости хронической патологией (таблицы 2 и 3).

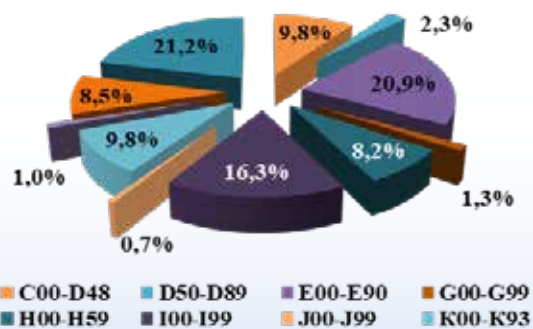
Как видно из таблицы 2, медианы возраста мужчин и женщин, имеющих узловую патологию щитовидной железы (E04.1 и E04.2) и аутоиммунный тиреоидит (E06.3), статистически значимо не различались. В то же время обращает на себя внимание группа диспансерного наблюдения с гипотиреозом, медиана возраста которой – 45,67 (40,31;53,50) значимо ниже, чем в группе с послеоперационным гипотиреозом ( $p=0,004$ ).

У мужчин с АГ медиана возраста составила 45,61 (40,47; 55,28), что значимо ниже, чем у женщин – 53,40 (47,39;58,27). Сотрудники, имеющие ожирение, статистически значимо не различались по полу и в сравнении с группами, имеющими АГ. Хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки верифицированы у более молодых сотрудников – 45,17 (37,18;52,99) в сравнении с АГ (52,89 (43,99;58,13);  $z=2,07$ ;  $p<0,04$ ) и ожирением (52,73 (42,21;56,89);  $z=4,00$ ;  $p<0,001$ ).

В 2019 году среди сотрудников ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» зарегистрировано 1006 случаев временной нетрудоспособности (ВН). Наибольший удельный вес в структуре причин ВН составил «уход за больным членом семьи» (45,9%), медиана длительности которого по итогам года –



**Рисунок 6** – Структура наиболее часто встречающейся патологии в классах болезней эндокринной системы и болезней органов пищеварения



**Рисунок 7** – Структура впервые установленной патологии по результатам диспансеризации 2019 года

7,6 дней. Удельный вес «отпуска по беременности и родам» составил 2,9%, медиана продолжительности – 149,1 дней. Среди сотрудников зарегистрировано в 2019 году 533 случая ВН по причине «заболевание», медиана длительности которых состави-

**Таблица 2** – Медиана возраста сотрудников с эндокринной патологией

Категории	E04.1+04.2	E06.3	E03.8	E89.0
ВСЕ	50,59 (40,58; 57,32)	51,82 (40,58; 57,61)	45,67 (40,31; 53,50) p<0,05/E89,0	52,42 (44,71; 55,97)
Мужчины	50,50 (41,65; 57,21)	51,42 (40,74; 57,47)	отсутствуют	отсутствуют
Женщины	53,05 (38,62; 62,83)	53,05 (38,62; 62,83)	45,67 (40,31; 53,50)	52,42 (44,71; 55,97)
Сравнение муж/жен	p=0,82	p=0,53	-	-

**Таблица 3** – Медиана возраста сотрудников с артериальной гипертензией, ожирением, заболеваниями желудка и 12-перстной кишки

Категории	I 10	E66	K20-31
Все	52,89 (43,99; 58,13) p<0,04/K20-31	52,73 (42,21; 56,89) p<0,001/K20-31	45,17 (37,18; 52,99)
Мужчины	45,61 (40,47; 55,28)	53,28 (43,09; 57,07)	45,54 (37,61; 52,50)
Женщины	53,40 (47,39; 58,27)	50,11 (38,95; 55,44)	40,79 (35,10; 54,87)
Сравнение муж/жен	p=0,004	p=0,61	p=0,76

ла 13,1 дня. В структуре нозологических форм первое ранговое место причин ВН заняли болезни органов дыхания (J00-J99) – 34,5%, второе – костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99) – 11,1%, мочеполовой системы (N00-N99) – 10,7%, новообразования (C00-D48) и БСК (I00-I99) – по 7,5%; травмы и отравления (S00-T98) – 7,3% (рисунок 8).

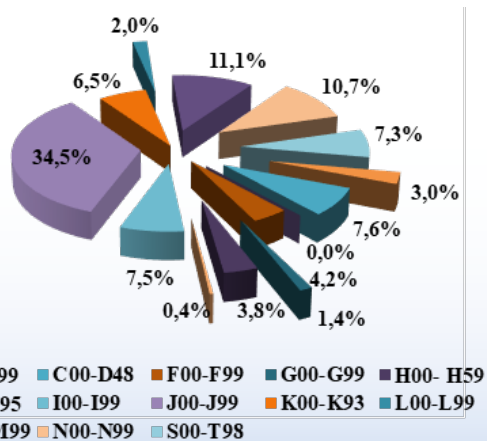
Средняя длительность ВН по учреждению составила 10,71 дней. В структуре групп заболеваний наибольшая средняя длительность ВН отмечена при болезнях крови и кроветворных органов (19,00 дней), новообразованиях (18,3 дней), болезнях костно-мышечной системы и со-

единительной ткани (18,1 дней) и болезнях органов пищеварения (15,0 дней).

В структуре непосредственных причин ВН наибольшая средняя длительность отмечена при травмах в быту: 1 случай перелома бедра – 244,0 дня, 1 случай перелома позвоночника – 80,0 дней; 1 случай перелома стопы – 81,0 день; 1 случай перелома голени – 140,0 дней, 1 случай повреждения коленного сустава – 90,0 дней. Кроме этого высокая длительность ВН отмечена по случаю инфаркта миокарда – 57,0 дней, инфаркта головного мозга – 51,0 день, злокачественного новообразования – 37,0 дней.

Обращают на себя внимание болезни органов пищеварения (K00-K93), являющиеся причиной высокого удельного веса как случаев ВН (6,5%), так и средней длительности ВН (6,68 дней), причем средняя продолжительность ВН по причине 2 случаев заболевания желудка (K29) составила 30,0 дней, 1 случая заболевания кишечника (K55-K58) – 12,0 дней, 2 случая заболеваний прямой кишки (K60-K63) – 24,0 дня, 1 случай болезни печени (K70-K76) – 13,0 дней.

Средняя длительность ВН по классу болезней органов дыхания (J00-J99) составила 8,49 дней, наибольшая длительность регистрировалась у пациентов с хроническим бронхитом (J40-J42) и бронхиальной астмой (J45-J46).



**Рисунок 8** – Структура причин временной нетрудоспособности за 2019 год

### **Заключение**

Результаты проведения диспансеризации в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» показали, что, не смотря на молодой возраст коллектива (43,6 лет), только незначительное количество (4,1%) отнесено к категории условно здоровых, 38,0% – имеют факторы риска неинфекционных заболеваний, абсолютное большинство (57,6%) – одно и более хронических заболеваний, требующих постоянного диспансерного наблюдения.

Наибольший удельный вес в структуре заболеваемости сотрудников ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» занимают болезни мочеполовой системы (26,0%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (13,8%), органов дыхания (11,2%), эндокринной системы (10,0%), системы кровообращения (9,7%) и органов пищеварения (9,3%), составляя в целом 80%.

Формирование структуры заболеваемости сотрудников находится под влиянием возрастно-половых особенностей (удельный вес лиц активного трудоспособного возраста от 30 до 54 лет – 71%; преобладание лиц женского пола), поэтому наиболее часто встречающейся патологией среди сотрудников ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» явились невоспалительные заболевания женских половых органов, артериальная гипертензия, узловатая патология щитовидной железы, па-

тология молочных желез, болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Основной причиной временной нетрудоспособности сотрудников (34,5%) являются болезни органов дыхания, в то же время длительная нетрудоспособность обусловлена бытовыми травмами.

Молодой средний возраст мужчин с артериальной гипертензией, женщин с аутоиммунным тиреоидитом, сотрудников с болезнями органов пищеварения указывают на необходимость выделения групп риска по данным заболеваниям с комплексным изучением причин заболеваемости и возможностей устранения факторов риска.

### **Библиографический список**

1. WHO, 2018 г. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/367563/bizz-case-bel-rus.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/367563/bizz-case-bel-rus.pdf?ua=1);
2. Постановление Совета Министров Республики Беларусь 14.03.2016 № 200 Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016-2020 годы;
3. Об утверждении инструкции о порядке проведения диспансеризации: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 12.08.2016 г., № 96. [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2016.

**M.G. Rusalenko, V.V. Sukristy, I.G. Savasteeva, S.V. Pankova**

### **THE PREVALENCE OF CHRONIC DISEASES BASED ON THE RESULTS OF DISPENSARY EXAMINATION OF EMPLOYEES OF THE REPUBLICAN RESEARCH CENTER FOR RADIATION MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY**

The analysis of the results of the dispensary examination of the staff of the RRCRM&HE has been carried out, due to which we have identified the main nosological forms that are the cause of morbidity, temporary and permanent disability. A high proportion of employees with risk factors for non-contagious diseases was revealed, although the average age of the examined was young. Diseases of the genitourinary system were the main cause of morbidity, respiratory diseases were the main cause of temporary disability of employees. The obtained results will allow us to identify risk groups within employees in order to modify behavioral risk factors and prevent chronic non-contagious diseases.

**Key words:** *chronic diseases, dispensary examination, temporary disability*

*Поступила 02.04.2020*

## СПОСОБ КУЛЬТИВАЦИИ *TOXOPLASMA GONDII* НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ *IN VIVO*

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Беларусь

Статья содержит подробное описание способа культивации *Toxoplasma gondii in vivo* для лабораторных исследований биологического и медицинского профиля. Способ культивации *Toxoplasma gondii* на мышинной модели *in vivo* является результатом авторской разработки.

Предлагаемый способ позволяет поддерживать культуру токсоплазм в оптимальном количественном соотношении за счет соблюдения естественных условий развития паразита *in vivo*. Способ является финансово доступным и реально выполнимым в условиях лаборатории, оснащенной для работы с простейшими первой группы риска и при наличии вивария.

Токсоплазма, культивируемая с применением предложенного способа, может быть использована для научной работы, практических занятий студентов, аспирантов, докторантов.

**Ключевые слова:** способ, мышь, *Toxoplasma gondii*

### Введение

Известно, что токсоплазма может поражать как животных, так и людей. Исходя из результатов генотипирования и изоэнзимного анализа, штаммы *Toxoplasma gondii* делятся на три группы: 1 группа – высоко-вирулентна для мышей (летальная доза заражения – менее 10 токсоплазм), выделяется у животных и связана с врожденным токсоплазмозом. Паразитов 2 группы в 70% случаев обнаруживают у человека (исследования у больных ВИЧ-инфекцией). Третья группа штаммов характерна для 30-45% случаев клинически манифестного токсоплазмоза человека [1, 2].

В зависимости от механизма инвазирования различают приобретенный и врожденный токсоплазмоз. В связи с трудностью диагностики и возможных тяжелых последствий заболевания врожденный токсоплазмоз требует к себе особого внимания. Он опасен своими поздними проявлениями: симптомы хориоретинита или неврологические признаки регистрируются в 80-90% случаев [3, 4].

В связи с многообразием форм токсоплазмоза, полиморфизмом клинических проявлений, формированием врожденных

патологий у детей, проблематичностью в установлении фазы инвазионного процесса, а также своевременной оценкой рисков у беременных и пациентов с ВИЧ-инфекцией, СПИДом, определено, на данный момент, необходимо совершенствовать уже существующие методологии с дальнейшей разработкой новых, доступных лабораторных методов.

Для этого в условиях лаборатории и вивария необходимо иметь постоянный доступ к культуре паразита. Однако поиск инвазионного материала в краткие сроки может быть весьма проблематичен. В естественных условиях цисты токсоплазм можно найти в фекалиях семейства кошачьих методом флотации или в мясе заболевших животных. Даже при хорошем стечении обстоятельств необходимо найти правильный подход к полученному материалу для его сохранения в условиях стерильности. Вышеуказанная методика направлена на поддержание штамма токсоплазм в его естественных условиях с помощью перевивки мышевидным грызунам.

**Цель** – разработать способ культивации *Toxoplasma gondii* на мышинной модели *in vivo*.



### Материал и методы исследования

Разработку способа культивации *Toxoplasma gondii* на мышинной модели *in vivo* выполняли с использованием беспородных самок мышей массой 18-20 г. За две недели до начала опыта подопытные животные проходили карантин и содержались на стандартном рационе в сухом помещении с искусственным освещением.

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директиве Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 и методическими указаниями «Положение о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе УО «Витебский государственный медицинский университет» и мерами по реализации требований биомедицинской этики (2010).

Перед работой надевали защитный костюм, маску, очки и перчатки. Дезсредством обрабатывали рабочую поверхность ламинарного бокса, а 0,9%-й раствор хлорида натрия подогрели до 37°C.

Культуру *Toxoplasma gondii*, используемую в эксперименте, получали методом флотации кошачьих фекалий. Цисты токсоплазм при 1500 об/мин отмывали трехкратно в 0,9%-ом водном растворе хлорида натрия с использованием центрифуги. Образовавшуюся надосадочную жидкость убирала аспиратором с колбой-ловушкой и оставляли не менее 1 мл осадка. Осадок встряхивали для получения гомогената. Полученный гомогенат помещали в сте-

рильную ёмкость. Затем 10 мкл гомогената наносили на предметное стекло, делали мазок, который окрашивали раствором Гимза (0,5 мкл) и накрывали покровным стеклом. Препарат оставляли на 5-10 минут для равномерного окрашивания, после чего осуществляли анализ путем микрокопии с применением иммерсионного масла (100×). В процессе микрокопии визуально фиксировали спорозиты характерной формы с четко окрашенным ядром.

Инвазию животным проводили в дозе 5000 спорозитов на 1 г массы тела животного (мышь, 18-20 г) [5]. Выбранной концентрации токсоплазм достигали с помощью 0,9%-го водного раствора хлорида натрия. Перед процессом инвазирования мышей паразитарную суспензию ставили на магнитную мешалку. Затем суспензию набирали в шприцы для внутривентрального введения животным.

Для этого животное фиксировали вручную, место прокола смазывали дезинфицирующим средством. Затем мышь опускали головой вниз, пальцами стенку нижней трети живота брали в складку и делали прокол. После прокола иглу направляли по ходу складки и вводили паразитарную суспензию (максимальный объем не должен превышать 2 мл).

После проведенных манипуляций животных содержали в виварии на стандартном рационе с искусственным освещением, с ежедневным контролем над их состоянием.

Через 3-4 суток наблюдали снижение двигательной активности мышей, аппетита, изменение состояния шерсти (желтоватый оттенок и «влажный» вид). На 5-7-е сутки состояние животных резко ухудшалось, фиксировался падеж. Падших животных в получении культуры токсоплазм не использовали.

На 5-7 сутки мы получали внутривентральный экссудат и смыв. Выведение животных из эксперимента осуществляли под воздействием эфирного наркоза или хлороформа. Затем мышь фиксировали на подложке с помощью препаровальных игл и дезинфицировали шерстный покров тела. Удерживая пинцетом кожу в области

живота, ее срезали с помощью ножниц, не повреждая брюшину. Оголившуюся брюшину обрабатывали дезсредством. Оттягивая пинцетом брюшину, шприцем с иглой аккуратно вводили 3 мл раствора хлорида натрия в брюшную полость животного, не задевая внутренние органы.

После этого шприц с иглой извлекали и пальцами массировали брюшную стенку для равномерного распределения введенного физиологического раствора. Образовавшийся экссудат забирали стерильным шприцем с иглой путем прокола брюшины и переносили его в стерильную посуду.

Для получения максимального количества тахизоитов токсоплазм брюшину вскрывали и получали смыв из брюшной полости следующим образом: в стерильный шприц набирали 5 мл 0,9%-го водного раствора хлорида натрия, фиксировали мышью рукой над стерильной емкостью и промывали брюшную полость с внутренними органами, смывая остатки экссудата. Смыв, содержащий паразита, фильтровали через стерильный марлевый отрез и помещали в стерильную посуду.

Полученный материал анализировали для расчёта дозы и проведения перевивки здоровым животным по вышеописанной схеме. В случае обнаружения во время микроскопического анализа патогенной флоры в экссудате или смыве, перед перевивкой, добавляли антибиотик и антимикотик в следующих пропорциях: на 1 мл суспензии 0,2 мл Гентамицина сульфат (40 мг/мл) и Флуконазол (раствор для инфузий, 2 мг/мл) в равнозначной пропорции.

Нами отмечено, что соблюдение правил асептики, проведение всех пунктов в соответствии с описанной схемой позволит сохранить сроки развития токсоплазм. В свою очередь, уменьшение дозы введения паразита приводит к росту срока развития паразитоза или к отсутствию реакции на инвазию (иммунизация животных малой дозой). При отсутствии достаточного количества культуры паразита, для подавления иммунной реакции подопытным грызунам однократно внутримышечно вводят Гидро-

кортизона ацетат (суспензия для инъекций 25 мг/мл) в дозе 0,05 мг на 1 г массы тела мыши непосредственно после внутрибрюшинной инвазии или за сутки до нее.

Необходимо подчеркнуть, что для данной методики необходимо тщательное соблюдение следующих условий: правила антисептики и работы с простейшими первой группы риска; здоровые животные в нужном количестве; достаточный объем паразитарной инвазионной культуры; качественные реактивы и стерильные условия.

### **Результаты исследования**

Таким образом, разработанный нами способ представлен впервые. С применением предложенного способа возможно сохранение, размножение и поддержание инвазионной культуры *Toxoplasma gondii in vivo*.

### **Заключение**

Разработка способа культивации токсоплазм *in vivo* в лабораторных условиях позволит иметь постоянный доступ к инвазионной культуре для последующей постановки экспериментов медико-биологического профиля, направленных на изучение острого, хронического и врожденного токсоплазмоза.

### **Библиографический список**

1. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2005. – Т. 1. – С. 51-54.
2. Сарсекеева, Н.Е. ВИЧ-инфекция и токсоплазмоз / Н.Е. Сарсекеева // Fundamental research. – 2014. – Т. 10. – С. 1976-1978.
3. Грачева, Л.И. Эпидемиология, клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза / Л.И. Грачева, Д.Б. Гончаров // Методические рекомендации. – 1996. – С. 16.
4. Васильев, В.В. Современная диагностика токсоплазмоза у детей / В.В. Васильев, В.Н. Тимченко, И. С. Васильева // Детские инфекции. – 2004. – Т. 1. – С. 63-66.

5. Черкасова, Е.И. Работа с культурами клеток: учебно-метод. пособие / Е.И. Черкасова, А.А. Брилкина. – Нижний Новгород: Изд. Нижегородского ун-та. – 2015. – 57 с.

**E.S. Pashinskaya**

**THE METHOD OF CULTIVATION OF *TOXOPLASMA GONDII* IN A MOUSE MODEL *IN VIVO***

The article contains a detailed description of the method of cultivation of *Toxoplasma gondii in vivo* for laboratory studies of biological and medical profile. The method of cultivation of *Toxoplasma gondii* in a mouse model *in vivo* is the result of the author's development.

The proposed method allows you to maintain a culture of *Toxoplasma* in the optimal quantitative ratio due to the observance of the natural conditions of the parasite *in vivo*. The method is financially affordable and feasible in a laboratory equipped to work with the protozoa of the first risk group and in the presence of a vivarium.

*Toxoplasma*, cultivated using the proposed method, can be used for scientific work, practical training of students, graduate students, doctoral students.

**Key words:** *method, mouse, Toxoplasma gondii*

Поступила 21.08.2019

## **ЗАХАРЧЕНКО МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ (К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

24 января 2020 года исполнилось 70 лет со дня рождения, 47 лет научно-педагогической и общественной деятельности, известного отечественного педагога и ученого в области профилактической медицины, медицинской науки и организации здравоохранения, академика Петровской академии наук и искусств, академика Международной академии наук экологии, безопасности человека и природы, академика Белорусского научного общества иммунологов и аллергологов, доктора медицинских наук, профессора Захарченко Михаила Петровича – Главного специалиста Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по формированию здорового образа жизни, Главного редактора журнала «Донозология и здоровый образ жизни», эксперта секции медико-биологических проблем Обороны Экспертного Совета Комитета Государственной Думы Российской Федерации по Обороне, директора Санкт-Петербургского института экологии и здоровья, Президента Международной Ассоциации специалистов по гигиенической донозологической диагностике.

Михаил Петрович родился 24 января 1950 г., все его детские и юношеские годы связаны с г. Гомелем, где в 1966 г. он успешно закончил 10 классов 16 СШ г. Гомеля, после окончания которой поступает в Витебский Государственный медицинский институт (ВГМИ). С пятого курса ВГМИ Захарченко М.П. был рекомендован для продолжения дальнейшей учебы на Военно-медицинский факультет (ВМФ) Куйбышевского медицинского института им. Д.И. Ульянова, который закончил с отличием в 1973 г. После окончания ВМФ Юбиляр был распределен для прохождения дальнейшей службы в Группу Советских Войск в Германии (ГСВГ), поэтапно занимал должности начальника войскового лазарета и врача-специалиста-гигиениста армейского санитарно-эпидемиологического отряда (СЭО). В 1976 г. Ми-

хаил Петрович поступил в адъюнктуру на кафедре общей и военной гигиены Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, после окончания которой (1979 г.) успешно защитил кандидатскую диссертацию и был оставлен преподавателем. За годы военной службы на кафедре (1976-1990 гг.) проводил занятия и читал лекции на факультетах подготовки врачей для сухопутных войск, военно-воздушных сил, факультете руководящего медицинского состава, факультете подготовки иностранных военнослужащих, на протяжении четырехлетнего периода являлся начальником учебной части кафедры.

В 1984 г. Захарченко М.П. в составе группы специалистов Центрального военно-медицинского Управления (ЦВМУ) МО СССР направляется для выполнения интернационального долга в Республику Афганистан, где в сложной боевой обстановке, не раз рискуя жизнью, он облетал и объехал все гарнизоны Советских войск, в которых обеспечивал выполнение медико-профилактических требований в местах дислокации военнослужащих и при проведении боевых операций. После возвращения из Республики Афганистан 26 апреля 1986 г. случилась крупномасштабная авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), для ликвидации последствий которой Михаил Петрович был командирован как высокопрофессиональный специалист. Выполнял задачи, связанные с обеспечением индивидуального дозиметрического контроля военнослужащих, проведением дезактивационных работ в зонах радиоактивной контаминации, получил значительную дозу радиоактивного облучения.

В 1987 г. Юбиляр, под руководством директора института академика АМН СССР (РАМН) профессора Сидоренко Г.И., защитил докторскую диссертацию, посвященную оценке и прогнозированию состояния здоровья людей в экстремальных услови-

ях, в ведущем учреждении Советского Союза – научно-исследовательском институте (НИИ) общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина АМН СССР (затем – НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН, ныне – ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» МЗ РФ).

После избрания профессора Захарченко М.П. в 1990 г. заведующим кафедрой коммунальной гигиены (впоследствии – экологии человека и гигиены окружающей среды) в Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт – ЛСГМИ, (позднее – Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, затем – Северо-Западный Государственный медицинский Университет им. И.И. Мечникова), был уволен в запас из рядов Вооружённых Сил. Полковник медицинской службы в отставке.

Возглавив ведущую в ЛСГМИ кафедру (1990-2002 гг.), Юбиляр, как руководитель выпускающей кафедры, блестяще, при всегда переполненных аудиториях, читал лекции, поскольку они содержали самые новые и перспективные материалы по многочисленным направлениям предмета, выпустил около четырех тысяч учеников, ныне работающих на различных должностях как в России, так и за рубежом. За период заведования кафедрой под его руководством защищено 5 докторских и 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. С 1990 г. профессор Захарченко М.П. являлся членом экспертного докторского Совета ЛСГМИ, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, членом Ученого Совета ЛСГМИ, членом Совета медико-профилактического факультета ЛСГМИ, заместителем Председателя методической комиссии по проведению научно-исследовательской работы, заместителем Председателя методической комиссии по эколого-гигиеническим дисциплинам ЛСГМИ.

Значителен вклад профессора Захарченко М.П. в теоретические и фундамен-

тальные основы медицинской науки и практики, поскольку он является основоположником новой концепции первичной профилактики соматических и инфекционных заболеваний – гигиенической донозологической диагностики (ГДД). Впервые в Советском Союзе (1989 г.), по его инициативе была организована Всесоюзная научная конференция «Проблемы донозологической гигиенической диагностики», где поставлен вопрос о концептуальной основе развития профилактической медицины на ближайшую перспективу – диагностике донозологических состояний (ДС) с упором на оценку и прогнозирование состояния здоровья людей при воздействии факторов риска (Проблемы донозологической гигиенической диагностики. – Л.: Наука, 1989. – 341 с.). В 1992 г. под его руководством проходит Всесоюзная научная конференция «Методологические и методические проблемы оценки состояния здоровья населения», на которой было принято решение о необходимости перехода работы всех медико-профилактических учреждений страны на оценку и прогнозирование состояния здоровья людей на донозологическом уровне (Методологические и методические проблемы оценки состояния здоровья населения. – СПб.: Наука, 1992. – 432 с.). Несмотря на трудные для российской науки времена, Михаил Петрович с 2005 г. проводит в Санкт-Петербурге ежегодные Международные (Евразийские) научные конференции, связанные с теоретическим и практическим обоснованием ГДД, которые пользуются значительным успехом в России, ближнем и дальнем зарубежье. На сегодняшний день им организовано и проведено 14 названных конференций, на которых обсуждались многочисленные проблемные вопросы профилактической медицины с участием известных ученых из всех регионов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья, общий объем изданных материалов, в виде сборников тезисов докладов, составляет около шести тысяч страниц. Результатом принятых на указанных конференциях решений

является создание в Российской Федерации Центров здоровья, суть работы которых состоит в проведении ГДД всего населения Российской Федерации с целью обнаружения донозологических состояний, их коррекции, предупреждения возникновения и развития различных заболеваний, что является основой увеличения средней продолжительности жизни людей, их активного физического и интеллектуального долголетия. На сегодняшний день по Российской Федерации их организовано около 700.

В 2007 г. Юбилляр организовал в Санкт-Петербурге издание научно-практического журнала «Донозология и здоровый образ жизни» (является его Главным редактором с момента основания), который пользуется заслуженным авторитетом не только в Российской Федерации, но и за рубежом, где публикуются фундаментальные статьи по гигиенической диагностике (ГД), ГДД, эндоэкологическому статусу (ЭЭС) и др.

Профессор Захарченко М.П. является известным специалистом в области ГД влияния факторов окружающей среды (ФОС) на состояние здоровья людей на донозологическом уровне, медико-экологического мониторинга, коррекции ДС, эколого-гигиенического нормирования среды обитания, включая экстремальные условия, разработки комплексных медико-профилактических программ по снижению заболеваемости населения. Михаил Петрович обосновал роль (место) ГД в современной медицине и её значимость при организации первичной профилактики болезней, им впервые разработан алгоритм проведения ГДД, предложены методологические и методические подходы к диагностике ДС, методы их обнаружения. Автор нового научного направления в профилактической медицине – диагностика ЭЭС организма человека при воздействии ФОС. Научно обосновал и обеспечил внедрение в профилактическую медицину термина «экогигиена», предложил дисбиотическую теорию возникновения и развития атеросклероза и рака, разработал систему донозологической коррекции состояния здоровья в экстремальных услови-

ях. Под его научным руководством и при непосредственном участии обоснованы и внедрены эколого-гигиенические нормативы содержания десятков новых ксенобиотиков в водной среде. Создатель научной школы по ГДД ЭЭС и его коррекции с помощью различных методов и средств.

На протяжении 1991-1996 гг. Юбилляр являлся Главным Учёным секретарём Всероссийского научного медицинского общества гигиенистов и санитарных врачей, в 1989-1997 гг. исполнял обязанности Учёного Секретаря Санкт-Петербургского городского отделения Всероссийского научного медицинского общества гигиенистов и санитарных врачей, действительный член Санкт-Петербургского Союза научных и инженерных обществ, член Президентского Совета, действительный член Географического общества России, член Координационного учебно-методического Совета Минздрава РФ по экологическому образованию в медицинских и фармацевтических ВУЗах РФ. С июня месяца 2017 г. профессор Захарченко М.П. входит в состав секции медико-биологических проблем Обороны Экспертного Совета Комитета Государственной Думы Российской Федерации по Обороне, являясь экспертом в области военной профилактической медицины. На протяжении длительного времени был членом научного Совета по экологии человека и гигиене окружающей среды в НИИ общей и коммунальной гигиены им. А.Н. Сысина АМН СССР (затем – НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН, ныне – ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» МЗ РФ), членом проблемной комиссии Роспотребнадзора по гигиене и токсикологии пестицидов. Член редакционных Советов журналов «Донозология и здоровый образ жизни», «Медицинский журнал» (Беларусь), «Вопросы реабилитации», «Здоровье и экология» (Беларусь), «Медико-биологические проблемы жизнедеятельности» (Беларусь), «Восточно-европейский журнал общественного здоровья» (Украина), «Geographia Medica»

(Венгрия), «Управление здравоохранением – Health Care Managment» (Украина), «Управление качеством медицинской помощи» (Украина).

Автор (соавтор) более 600 научных работ, из них 30 монографий, 1 учебника, 32 учебно-методических пособий, методических указаний и рекомендаций по различным направлениям медицинской науки и практики. Широко известны такие его фундаментальные монографические работы, как «Эколого-гигиенические проблемы исследования иммунного статуса человека и популяции», «Современные проблемы экогигиены» (два издания), «Гигиеническая диагностика в экстремальных условиях», «Проблемы гигиенической диагностики на современном этапе», «Гигиеническая диагностика водной среды», «Диагностика в профилактической медицине», «Электромагнитные излучения и здоровье», «Гигиеническая диагностика больничной среды», «Тепловые поражения», «Ионизация воздушной среды и здоровье», «Радиация, экология, здоровье» (три издания), «Медицина и здоровье в экстремальных условиях». В 2013-2015 гг. профессор Захарченко М.П. издал четырехтомное «Руководство по профилактической медицине», аналогов которому нет в мировой практике, являющееся базисом для обучения студентов в медицинских ВУЗах, настольной книгой как для практических врачей, так и ученых, работающих в области гигиены, эпидемиологии, токсикологии и микробиологии. В 2019 г., к 30-летию вывода Советских войск из Афганистана, вышло в свет второе (дополненное и переработанное) издание монографии «Медицина и здоровье в экстремальных условиях» (в соавторстве с участниками боевых действий в Афганистане профессорами Косачевым И.Д., Мельниченко П.И., Новицким А.А.) и издана монография «Проблемы профилактической медицины», в которой излагаются узловые вопросы профилактики заболеваний в современных условиях.

Юбиляр награждён Орденом Мужества, медалью Правительства Республики Афганистан, многими медалями Советского Союза и Российской Федерации. Михаил Петрович является единственным доктором медицинских наук, профессором на постсоветском пространстве – участником боевых действий в Афганистане, ликвидатором аварии на ЧАЭС в 1986 г., награжденным за успешное выполнение заданий Родины высокой Государственной наградой – орденом Мужества.

Профессора Захарченко М.П. отличает логичность суждений, четкость изложения своей позиции, доброжелательность, отзывчивость, смелость, умение давать правдивые, корректные оценки по многочисленным проблемным вопросам развития медицинской науки и практики, панорамность мышления, скромность, удивительная работоспособность, трудолюбие, способность сопереживать трудности своих учеников, близких людей и оказывать им бескорыстную помощь, порядочность в отношениях с сотрудниками и коллегами.

У Михаила Петровича крепкая, дружная семья. Его жена, Галина Владимировна, уже 43 года идет по жизни с Юбиларом, прошла с ним трудности военной службы, связанной с Афганистаном и Чернобылем, создавая домашний комфорт и уют для семейного счастья. Два сына, Михаил (1977 г.р.) и Валентин (1979 г.р.), с отличием закончили Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, являются кандидатами медицинских наук, трудятся в крупных медицинских компаниях. В его большой, дружной семье – пять внуков, которые приносят Юбилару много радости, дают большие стимулы в труде и жизни.

Редакционный Совет и редакционная Коллегия журнала «Донozoлогия и здоровый образ жизни», многочисленные ученики и коллеги сердечно поздравляют Михаила Петровича Захарченко с 70-летием, желают ему крепкого здоровья, долгих лет жизни, новых творческих успехов.



## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»

Образовательные программы  
повышения квалификации  
(лицензия №02100/560, выданная  
на основании решения  
Минобразования от 28.10.2016 г.  
№859) по следующим  
направлениям в 2019 г.



### ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ

- КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ
- КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ
- СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В РАМКАХ БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
- КЛИНИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ
- ОСНОВЫ ГЕМАТОЛОГИИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ
- ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ
- МИКРОБИОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
- КЛИНИЧЕСКАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ
- СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ В КЛИНИКЕ НЕРВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
- ФИЗИОТЕРАПИЯ С ОСНОВАМИ КУРОРТОЛОГИИ
- ПРАКТИЧЕСКАЯ ЭНДОСКОПИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



[rcrm@tut.by](mailto:rcrm@tut.by)  
[www.rcrm.by](http://www.rcrm.by)  
[facebook.com/radiationcenter](https://facebook.com/radiationcenter)  
[ok.ru/radiationcenter](https://ok.ru/radiationcenter)  
[vk.com/radiationcenter](https://vk.com/radiationcenter)



246040, г. Гомель,  
ул. Ильича, 290



+375 232 38 97 34  
+375 232 38 95 24  
+375 232 38 99 09  
+375 29 675 93 42 (Viber)