

Личак Наталья Викторовна

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДОЧЕРЕЙ ЖЕНЩИН,
ПОДВЕРГШИХСЯ В ДЕТСТВЕ ДЕЙСТВИЮ
ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии медицинского института РУДН
доктор медицинских наук

Оразов
Мекан Рахимбердыевич

главный научный сотрудник
отдела радиационной экопатологии детского возраста
НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева
ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук

Сипягина
Алла Евгеньевна

Официальные оппоненты:

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
педиатрического факультета ФПК и ППС
ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия
доктор медицинских наук, профессор

Белокриницкая
Татьяна Евгеньевна

ведущий научный сотрудник
отделения гинекологической эндокринологии
ГБУЗ МО Московский областной НИИ
акушерства и гинекологии
доктор медицинских наук, профессор РАН

Зароченцева
Нина Викторовна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2018 года в 13.00 ч. по адресу г. Москва, ул. Фотиевой, 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru/> «26» октября 2018 г.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Репродуктивное здоровье характеризуется способностью индивидов к воспроизводству себе подобных, включает оценку всех функций и процессов, происходящих в репродуктивной системе, и определяет уровень здоровья настоящего и последующих поколений (Архипова М.П., 2013; Симрок В.В., 2013). Охрана репродуктивного здоровья девочек и девушек, формирующих демографический и репродуктивный потенциал страны, — чрезвычайно важная проблема отечественного здравоохранения, решение которой выходит за рамки сугубо медицинских мероприятий (Лебедева М.Г., 2012; Сипягина А.Е., 2012). Уровень репродуктивного здоровья женщины начинает формироваться задолго до рождения и зависит от множества факторов, воздействующих на репродуктивную систему в период эмбриогенеза, внутриутробного и постнатального роста и развития (Проскурина А.С., 2015; Рабаданова М.П., 2016; Оразов М.Р., 2017). Значительную роль играют условия и образ жизни, в том числе экологическая ситуация, наличие экстрагенитальных заболеваний, особенности сексуального и репродуктивного поведения в подростковом возрасте (Лебедева М.Г., 2010; Лещенко Я.А., 2012; Корсаков А.В., 2012). Влияние ионизирующего излучения на репродуктивную функцию женщины может проявиться через несколько лет после радиационного воздействия (Дударева Ю.А., 2013). Повреждающие факторы способны оказывать негативное воздействие на органы и ткани репродуктивной системы непосредственно или опосредованно, за счет нарушения нейроэндокринной регуляции их функции (Сипягина А.Е., 2012; Вдовенко И.А., 2013). Гибель половых клеток может привести к нарушениям репродуктивной системы, степень выраженности которых зависит от дозы воздействующей ионизирующей радиации (Гуськова А.К., 2014).

Степень разработанности темы исследования. Состояние репродуктивной системы в детстве и в период полового созревания во многом определяет фертильность женщины в детородном возрасте (Лазарева Н.В., 2017; Копылова О.В., 2017). В качестве основной причины ухудшения репродуктивного здоровья населения после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) рассматривают длительное воздействие малых доз ионизирующего излучения (Mayevska I.O., 2015; Оразов М.Р., 2017; Tharmalingam S., 2017). Особый интерес представляет состояние репродуктивного потенциала дочерей женщин, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в детстве или в период полового созревания. Подростки - одна из самых чувствительных когорт по отношению к радиоактивному воздействию, последствия которого могут проявляться в более позднем возрасте (Kaminskyi O.V., 2015; Хамошина М.Б., 2016). Вместе с тем реализация воздействия этого фактора на репродуктивное здоровье потомства во втором поколении изучена недостаточно.

Мониторинг демографо-эпидемиологической ситуации в регионах, загрязненных радионуклидами, и многоцентровые научные исследования свидетельствуют о негативном влиянии ионизирующего излучения на состояние здоровья населения: падение рождаемости, рост младенческой смертности и мертворождаемости в первые годы после аварии, увеличение распространенности эндокринных нарушений, новообразований, встречаемости врожденных пороков развития (Hatch M., 2017). Состояние здоровья детей определяется здоровьем их родителей, наследственностью, антенатальным развитием, средой обитания и другими факторами, среди которых адаптационной системе отводится одна из ключевых ролей (Гуськова А.К., 2014; Додхоева М.Ф., 2016). Специально проведенные исследования выявили высокую частоту нейроэндокринных, метаболических, иммунных и психосоматических

нарушений у облученных детей (Foley T.P., 2015; Балева Л.С., 2017). Усугубляет ситуацию тот факт, что Чернобыльский регион относится к йододефицитным территориям (Bromet E., 2014; Little M.P., 2014), в результате комбинированное влияние йодного дефицита и ионизирующей радиации предопределяет чрезвычайно высокий риск нарушений тиреоидного гомеостаза (Туков А.Р., 2012).

Концепция сохранения репродуктивного здоровья населения, проживающего в условиях воздействия радиационного фактора, даже минимального, должна включать два основных направления: 1) целенаправленные защитные меры по минимизации общего воздействия радиации в нормальных и экстремальных условиях; 2) собственно мероприятия по сохранению репродуктивного здоровья. В настоящее время в практическом здравоохранении отсутствует научно обоснованный алгоритм ведения здоровых девочек и подростков, а также юных пациенток с заболеваниями репродуктивной системы, рожденных и продолжающих проживать на территориях с различным уровнем загрязнения. Все это в совокупности и определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить репродуктивное здоровье девочек, рожденных женщинами, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте.

Достижению этой цели подчинено решение следующих задач:

1. Изучить распространенность гинекологических и экстрагенитальных заболеваний у женщин, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации в детском и подростковом возрасте, и продолжающих проживать на территориях техногенной катастрофы.

2. Изучить характеристики морфофункционального становления репродуктивной системы и частоту гинекологических болезней у девочек, рожденных матерями, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте.

3. Выявить особенности соматического здоровья девочек, рожденных матерями, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения.

4. Выявить взаимосвязь между нарушениями репродуктивного здоровья матерей, подвергшихся в детстве и в подростковом возрасте воздействию ионизирующего излучения, и нарушениями репродуктивного здоровья у их дочерей, проживающих на территориях с различным уровнем радиоактивного загрязнения.

5. Разработать алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию нарушений репродуктивного здоровья у девочек и девушек изучаемой когорты, и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования. Получены приоритетные данные о состоянии репродуктивного здоровья женщин, подвергшихся в детстве влиянию ионизирующего излучения, и их дочерей, проживающих на территориях с различным уровнем радиационного загрязнения. Подтверждены закономерности взаимосвязи проживания в регионе техногенной катастрофы и риска развития заболеваний эндокринной, нервной, мочевыделительной систем и гинекологических болезней. Доказана взаимосвязь возраста матери на момент техногенной катастрофы, состояния здоровья матери и степени радионуклидного загрязнения территории проживания женщин изучаемой когорты и формирования нарушений репродуктивного здоровья у их дочерей. Дополнены имеющиеся сведения о патогенетической роли ионизирующей радиации и оксидативного стресса в формировании нарушений репродуктивного здоровья девочек, рожденных матерями, подвергшимися в детстве воздействию ионизирующего излучения, и проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Выявлены предикторы

риска развития у них СПКЯ, гипотиреоза, показана возможность его математического прогнозирования. Разработан и научно обоснован алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, доказана перспективность его использования в клинической практике.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены представления о патогенезе нарушений репродуктивного здоровья девочек, рожденных матерями, подвергшимися в детстве радиационному воздействию, и проживающих на загрязненных территориях. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов исследования, в том числе методов статистического анализа.

Сформулирована концепция дифференцированной диспансеризации, положенной в основу разработки алгоритма лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на предупреждение формирования и коррекцию нарушений репродуктивного здоровья дочерей женщин, подвергшихся в детстве влиянию ионизирующего излучения и проживающих на территории техногенной катастрофы. Внедрение в клиническую практику предложенного алгоритма способствует снижению через год наблюдения ($p < 0,05$) частоты гипотиреоза в 4,2 раза, олигоменореи - в 3,4 раза, сальпингоофорита - в 2,8 раза, вульвовагинита - в 1,9 раза, дисменореи - в 1,7 раза, опухолевидных образований яичников - в 1,6 раза.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в период 2005–2017 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПК МР РУДН (зав. кафедрой — член-корр. РАН, проф. Радзинский В. Е.), а также на базе Детского научно-практического центра противорадиационной защиты (руководитель — проф. Балева Л.С.) Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (и.о. директора института — проф. Длин В.В.).

Настоящее проспективное когортное исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ (МЗ РФ) от 19.06.2003 г., №266. Использовали социологический, клинко-эпидемиологический, антропометрический, клинические, инструментальные и лабораторные методы, а также комплекс математико-статистических методов, рекомендованных для медицинских и клинических исследований (Гланц С.А., 1999).

Для изучения экологической обстановки в районах проживания обследованного населения подвергали анализу материалы официальной статистики (Государственного комитета статистики, данные Минздрава РФ, Департамента здравоохранения и лекарственного обеспечения Брянской области, Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Брянской области), нормативные документы органов федеральной и местной власти, касающиеся вопросов экологии и состояния здоровья населения Брянской области.

В исследование были включены 140 женщин и их дочери ($n=140$), которые проживали на территориях, подвергшихся последствиям аварии на Чернобыльской АЭС, с различным уровнем радиоактивного загрязнения на момент выполнения исследования. Обследованные женщины-матери были стратифицированы в зависимости от возраста на момент техногенной катастрофы и степени радионуклидного загрязнения территории проживания. Первую группу составили 55 женщин, подвергшихся действию радионуклидов после аварии на ЧАЭС

в возрасте до 17 лет и проживающих на территории с радиоактивным загрязнением почвы цезием - 137 от 555 до 1665 кБк/ м², а также 55 их дочерей в возрасте до 17 лет. Во вторую группу вошли 55 женщин, подвергшихся воздействию радионуклидов после аварии на ЧАЭС в возрасте 17 лет и старше, проживающих на территории с уровнем загрязнения почвы цезием-137 более 1665 кБк/м², а также 55 их дочерей в возрасте до 17 лет. В качестве контроля были использованы данные обследования 30 женщин (группа сравнения) и 30 их дочерей в возрасте до 17 лет (группа контроля), проживающих на радиационно чистых территориях (г. Домодедово, Московская область). Контрольные группы были статистически сопоставимы с исследуемыми по возрастным показателям.

Критериями включения послужили: репродуктивный возраст, проживание в момент аварии на ЧАЭС в регионе, подвергшемся действию ионизирующего излучения, проживание на момент выполнения исследования на территории с различным уровнем загрязнения почвы цезием, наличие потомства женского пола, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились: пери- и постменопаузальный возраст матери, наличие злокачественных заболеваний репродуктивной системы, отсутствие согласия на участие в исследовании, несоблюдение рекомендаций врача.

В ходе клинической антропометрии у девочек измеряли рост и массу тела, определяли гармоничность физического развития по таблицам центильного типа. Количество и характер отложения подкожной жировой клетчатки оценивали путем подсчета индекса массы тела (Quetelet A., 1870). Степень выраженности вторичных половых признаков определяли по методике Таннера (Tanner J.M., 1969).

Клиническое обследование пациенток терапевтом, педиатром, эндокринологом и акушером-гинекологом проводили по общепринятому алгоритму. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и щитовидной железы (ЩЖ) выполняли всем женщинам, девушкам и девочкам исследуемой группы и группы сравнения на аппарате Toshiba (Япония) с использованием линейного и внутрисполостного ультразвукового датчика в обе фазы менструального цикла (МЦ) и конвексного ультразвукового датчика. Исследование проводили в отделении УЗИ - диагностики Обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (зав. отделением — к.м.н. Осипова Э.К.), (ОСП-НИКИ педиатрии). При комплексной оценке результатов клинической антропометрии, УЗИ (объем ЩЖ и структура ЩЖ), лабораторных исследований применяли центильные шкалы.

Исследование гормонального профиля выполняли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе «Chem Well-2910» и «Cobos ELL», (США) с помощью тест-систем производства ЗАО «АлкорБИО» (РФ). Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем оценивали уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е), тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови. Определение концентрации гормонов проводили на 5–8-й день МЦ с учетом нормативов в различные возрастные периоды в клинико-диагностической лаборатории ОСП-НИКИ педиатрии (зав. лабораторией — Иванина Е.К.).

Для исследования параметров оксидативного стресса использовали метод иммуноцитофлуориметрии, оценивали степень активности основных ферментов, катализирующих аэробный и анаэробный обмен клетки, — сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови (Тозлиян Е.В., 2009).

Диагнозы формулировали согласно Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10 пересмотра).

Положения, выносимые на защиту:

1. Дочери женщин, подвергшихся в детстве действию ионизирующего излучения, рожденные и проживающие на территориях радиоактивного загрязнения, составляют группу высокого риска нарушений репродуктивного здоровья. Формирование последних протекает по патогенетическому сценарию, сходному с формированием нарушений репродуктивного здоровья их матерей, продолжающих проживать в регионе техногенной катастрофы. Целенаправленная диспансеризация и активное оздоровление этих девочек является неиспользованным резервом повышения их репродуктивного потенциала.

2. В основе патогенеза нарушений репродуктивного здоровья девочек изучаемой когорты лежит нейроэндокринный дисбаланс, обусловленный длительным воздействием малых доз радиации на щитовидную железу и центральную нервную систему. Его проявлениями ($p < 0,05$) являются повышение уровня гонадотропинов и пролактина, гипотиреоз, гиперэстрогения и гиперандрогения. Это определяет особенности ($p < 0,05$) морфо-функционального становления репродуктивной системы [отклонения (20,0%) и дисгармоничность (48,1%) физического развития, задержка полового развития (30,6%)] и структуры гинекологических заболеваний, среди которых преобладают расстройства менструации (95,4%), воспалительные заболевания женских половых органов (56,3%) и опухолевидные образования яичников (30,0%). У 30,9% девочек становление функции репродуктивной системы происходит на фоне гипотиреоза.

3. Предикторами ($p < 0,001$) развития гипотиреоза у девочек, рожденных матерями, подвергшихся в детстве действию ионизирующего излучения, являются наличие гипотиреоза у матери (ОШ = 14,48) и высокий уровень загрязнения почвы по цезию-137 на территории проживания (ОШ = 3,89). Предикторами формирования СПКЯ служат курение матери (ОШ = 2,89, $p = 0,049$), возраст матери старше 17 лет на момент радиационного воздействия (ОШ = 2,49, $p = 0,025$) и гиперандрогения у матери (ОШ = 1,34, $p = 0,003$).

4. Внедрение предложенного алгоритма лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику формирования нарушений репродуктивного здоровья у дочерей женщин, подвергшихся в детстве действию ионизирующего излучения, способствует снижению через год наблюдения ($p < 0,05$) частоты гипотиреоза на 58,9%, ожирения - на 37,6%, дисменореи - на 41,0%, вульвовагинита - на 46,8%, сальпингоофорита - на 65,0%, олигоменореи - на 70,6%, опухолевидных образований яичников - на 39,3%.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученных данных с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, дисперсионного анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов производили в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. В соответствии с поставленными задачами исследования рассчитывали частотные таблицы (одномерные и многоуровневые) и показатели описательной статистики. При сравнении показателей статистической достоверности различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую значимость различий показателя оценивали путем расчета критерия F Фишера. Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывали квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом аппроксимации. Коэффициент корреляции и его достоверность рассчитывали по Брауэ-Пирсону, где 0,3-0,5 – умеренная, 0,5-0,7 – значительная и 0,7-0,9 – сильно выраженная связь. В качестве

количественной меры эффекта при сравнении частоты случаев наблюдения определенного события в исследуемых группах использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в другой группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Построение прогностической модели для расчета риска возникновения определенных заболеваний выполняли с помощью метода бинарной логистической регрессии (Гланц С.А., 1999).

Настоящая работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: VII Российском конгрессе «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2008); VI съезде по радиационным исследованиям (Москва, 2010); XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2010); V Международном конгрессе Всемирной ассоциации репродуктивной медицины (Москва, 2010); X конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2011); Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011); V Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2011); V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013).

Апробация проведена на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников (ФПКМР) МИ РУДН и акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета МИ РУДН 28 февраля 2018 года, протокол №12.

В ходе сбора материала автор лично участвовала в обследовании и наблюдении пациенток, самостоятельно выполняла УЗИ органов малого таза, обобщила и проанализировала собранный материал. Представленные в работе научные результаты получены автором лично. Эффективно применила методы статистической обработки и анализа полученных результатов исследований, сформулировала выводы и разработала практические рекомендации, опубликовала основные положения диссертации. По материалам диссертации в РФ и за рубежом опубликовано 18 работ, из них 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, списка сокращений, списка литературы (121 источника, из которых 102 отечественных и 19 зарубежных), 7 приложений. В качестве иллюстраций в диссертации представлены 14 рисунков и 54 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. При сопоставлении среднего возраста женщин первой и второй групп на момент возникновения радиационной аварии статистически достоверные различия отсутствовали: показатель среди женщин, проживающих на территориях с более высоким уровнем радиоактивного загрязнения, составил $15,5 \pm 6,5$ года, среди женщин, проживающих на территориях с более низким загрязнением радиоактивного загрязнения, —

13,7±4,7 года ($p=0,095$). Средний возраст на момент первых родов у женщин первой группы составил 34,4±5,3 года, второй — 35,5±6,4 года, в контрольной — 32,7±3,3 года. Средний возраст обследованных девочек и девушек, рожденных от матерей, подвергшихся действию радиоактивного облучения, составил 7-14 лет, наибольшую долю в структуре сравниваемых групп составили девочки в возрасте от 5 до 9 лет (в первой группе — 45,5%, во второй — 41,8%, в контроле — 43,3%), от 10 до 14 лет (в первой группе — 30,9%, во второй — 30,9%, в группе контроля — 33,3%), доля подростков в возрасте 15 лет и старше была незначительной (3,6% — 5,5% — 6,7% соответственно). Различия распределения обследованных девочек по возрастным категориям были статистически недостоверными ($p=0,993$).

Население, проживающее на радиоактивно-загрязненной местности, испытывает психологический стресс, влияние социальных, производственных и других факторов, что может способствовать формированию вредных привычек у населения, а именно курения (Merritt T., 2013; Белых А.А., 2013). Доля курящих женщин оказалась на 14,1% больше в группе проживающих на территориях с более высоким уровнем радиоактивного загрязнения. Однако при оценке частоты вредных привычек среди обследованных межгрупповых различий выявлено не было ($p=0,296$).

При оценке распределения обследованных женщин по типам телосложения также не было выявлено межгрупповых различий ($p=0,27$).

В результате исследования выявлено, что для девочек характерно увеличение частоты дисгармоничного, в том числе резко дисгармоничного развития ($p=0,028$). При этом частота нарушений физического развития имела прямую зависимость от уровня загрязнения радионуклидами территории проживания.

При комплексной оценке полового развития была выявлена тенденция к замедлению темпов полового развития девушек, рожденных от матерей, подвергшихся радиационному облучению, — у каждой третьей (30,6%) выявлены отставание в половом развитии или задержка формирования вторичных половых признаков (32,4%) и становления менструальной функции (34,5%), которые не нивелируются даже к 18 годам. Полученные данные, по всей видимости, в большей степени отражают общероссийские тенденции (Семятов С.М., 2008; Паренкова И.А., 2012; Дударева Ю.А., 2014).

Для девушек, родившихся от матерей, которые подверглись воздействию ионизирующей радиации, характерна выраженная задержка формирования молочных желез (в первой и второй группах соответственно 31,5% и 30,9%). При объективном осмотре кожного покрова состояние было расценено как нормальное у 54,3% обследованных, у 40,4% подростков выявлены различные проявления андроген-ассоциированной дерматопатии, среди которых преобладали вульгарные угри (23,1%). Избыточное оволосение на теле отмечено у 49,5% девушек, в том числе у 42,3% — гипертрихоз, у 10,1% — гирсутизм.

У матерей, постоянно проживающих в зоне радиационного загрязнения, возраст наступления менархе составил в среднем 14,2±1,9 года в первой и 14,3±1,8 года во второй группах. Известно, что длительное проживание на экологически неблагоприятных территориях, воздействие малых доз ионизирующего излучения и других неблагоприятных факторов на организм молодых женщин приводят к значительным изменениям менструальной функции, наиболее чувствительной к экпатогенным воздействиям (Лещенко Я.А., 2012). Длительное воздействие малых доз радиации может вызывать угнетение функции яичников (Лазарева Н.В., 2017). Проведенный анализ показал, что между исследуемыми группами и контрольной выявлены достоверные различия частоты олигоменореи у женщин (в первой группе у 34,5%; во второй — 41,8%, в группе контроля — 13,3%, ($p=0,027$), и аменореи, в первой группе у 30,9 %

исследуемых женщин, во второй у 38,2%, в группе контроля — 6,7% ($p=0,008$). Наибольшая частота перечисленных нарушений менструального цикла (МЦ) отмечена в группе женщин, проживающих в регионах с более высоким уровнем загрязнения. Полученные данные указывают на отрицательное действие малых доз ионизирующего излучения на функции яичников в период становления менструальной функции.

Проведенный анализ нарушений МЦ показал, что у девушек-подростков, постоянно проживающих в условиях радиационного воздействия, достоверно чаще имела место первичная олигоменорея (в первой группе — 35,3%, во второй — 55,0%, против группы контроля — 8,3%, (соответственно $p=0,029$ и $p=0,03$) и нерегулярные менструации (в первой группе — 64,7%, во второй — 55,0%). Тот факт, что нерегулярные менструации чаще регистрировали в группах наблюдения, говорит в пользу гипотезы о влиянии малых доз радиации (в контрольной группе — 16,7%).

Частота первичной дисменореи у девочек, родившихся у женщин с расстройствами менструации составила 94,1%, тогда как у детей, матери которых не имели нарушений МЦ — 30,0% ($p<0,001$). Среди девочек, рожденных от матерей, проживающих в регионах с более высоким уровнем радионуклидного загрязнения, признаки гипоплазии гонад при УЗИ были выявлены у 25,0%, гипоплазии матки — у 10,0%, а сочетание гипоплазии матки и яичников — у 15,0% обследованных. У девочек, проживающих на территориях с меньшим содержанием малых доз радиации, частота генитального инфантилизма составила 41,2% (против 40,0 % девочек 1 группы), в том числе гипоплазия матки отмечена у 17,6%, гипоплазия матки и яичников — у 23,5% обследованных.

Частота нарушений МЦ у девочек при наличии аналогичных нарушений у матери составляла 85,0%, при отсутствии симптома у матери — 29,4% ($p=0,002$). Проведенный анализ показал, что наличие соответствующего нарушения МЦ у матери достоверно повышало шансы возникновения такого нарушения у дочери: для первичной дисменореи — в 37,3 раза, олигоменореи — в 26,4 раза, аменореи — в 14,4 раза, нерегулярных менструаций — в 13,6 раза ($p<0,001$).

Многочисленные исследования репродуктивного здоровья женщин, проживающих на загрязненных радионуклидами территориях, выявили присущую им высокую распространенность гинекологических заболеваний (Абрамова В.М., 2014; Проскурина А.С., 2015; Hatch M., 2017). Среди гинекологических заболеваний у исследуемых женщин первой и второй группы, наиболее часто встречались: опухоли и опухолевидные образования яичников (соответственно 34,5% и 54,5%), СПКЯ (соответственно 32,7% и 52,7%), лейомиома матки (соответственно 40,0% и 41,8%), бесплодие различного генеза (соответственно 16,4% и 34,5%).

При сопоставлении количества беременностей в анамнезе у матерей сравниваемых групп статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,315$). Медиана показателя количества беременностей, имевших место у обследованных женщин, достигала 6. Частота медицинских аборт и неразвивающихся беременностей в анамнезе женщин обследуемых групп была сопоставимой (соответственно $p=0,595$ и $p=0,977$). Самопроизвольные аборты чаще отмечены в анамнезе матерей, проживающих на более загрязненных территориях у 65,5%, в то время как у проживающих на территориях с более низким уровнем радиационного загрязнения частота данного показателя — 38,2%, в группе сравнения 30,0%. Различия между первой и второй группами были установлены достоверные различия ($p=0,004$), а при сравнении первой и третьей групп сопоставимы ($p=0,451$), что в очередной раз свидетельствует о значительном увеличении риска самопроизвольного выкидыша при длительном воздействии малых доз радиации.

В результате проведенного исследования установлено, что среднее содержание прогестерона в крови у женщин, подвергшихся воздействию более высоких накопленных доз радиации в диапазоне малых доз, равно $2,36 \pm 0,64$ нмоль/л, а у женщин, проживающих на территориях с меньшим уровнем радионуклидного загрязнения — $2,31 \pm 0,62$ нмоль/л, что ниже, чем результат обследованных женщин из группы сравнения $2,73 \pm 0,72$ нмоль/л ($p=0,014$). Уровень тестостерона был повышен в первой и второй группах ($3,95 \pm 0,37$ и $3,45 \pm 0,27$ пг/мл соответственно) в отличие от группы сравнения ($2,69 \pm 0,3$ пг/мл). Отмечена более высокая ($p=0,053$) частота клинической и биохимической гиперандрогении у пациенток, подвергшихся радиационному воздействию ($49,1\%$ и $45,5\%$ в первой и второй группах соответственно), в отличие от женщин группы сравнения ($23,3\%$).

Учитывая особенности формирования гормонального фона у женщин в период пубертата, логично было предположить вероятность различий содержания половых гормонов в зависимости от времени воздействия радиации на организм женщин. В ходе исследования установлены достоверные различия содержания эстрадиола ($p=0,003$), тестостерона ($p=0,012$), ФСГ ($p < 0,001$) и ЛГ ($p=0,047$) в крови у женщин, подвергшихся радиационному воздействию до или после 17 лет. Среди матерей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации до 17 лет, выявлено повышение уровня ФСГ до $9,11 \pm 3,44$ мМЕ/мл и снижение уровня эстрадиола до $102,8 \pm 8,12$ пмоль/л. У женщин, возраст которых на момент радиационной аварии был старше 17 лет, зафиксировано повышение содержания среднего уровня ЛГ до $10,2 \pm 3,85$ мМЕ/мл, ПРЛ — до $680,7 \pm 50,0$ мкМЕ/мл, тестостерона — до $4,7 \pm 0,48$ пг/мл, эстрадиола — до $257,3 \pm 18,9$ пмоль/л. Лидирующими причинами бесплодия у женщин исследуемых групп стали гиперпролактинемия, гипозстрогенемия, генитальный инфантилизм и гипотиреоз. При этом частота бесплодия оказалась ($p=0,006$) достоверно выше у женщин первой и второй групп ($16,4\%$ и $34,5\%$ соответственно), нежели у женщин группы сравнения ($6,7\%$).

На популяционном уровне таково рода нарушения ассоциируются с такими заболеваниями как эндометриоз, СПКЯ, бесплодие, опухоли репродуктивных органов (Радзинский В.Е., 2014; Карр Б., 2015).

Содержание гонадотропных и половых гормонов в крови у девочек – подростков исследуемой группы представлено в Таблице 1.

Таблица 1 — Содержание гонадотропных и половых гормонов крови у девочек-подростков

Гормоны	Обследованные группы			p	
	первая	вторая	контроль	1–2–3	1–2
Эстрадиол, пмоль/л	$15,37 \pm 1,2$	$17,17 \pm 1,77$	$16,31 \pm 1,28$	0,685	0,665
Прогестерон, нмоль/л	$2,16 \pm 0,08$	$2,23 \pm 0,1$	$2,56 \pm 0,38$	0,283	0,952
Тестостерон, пг/мл	$2,92 \pm 0,2$	$3,74 \pm 0,32$	$2,47 \pm 0,16$	0,005*	0,061
ФСГ, мМЕ/мл	$4,56 \pm 0,35$	$4,86 \pm 0,33$	$4,15 \pm 0,31$	0,411	0,793
ЛГ, мМЕ/мл	$2,72 \pm 0,16$	$3,04 \pm 0,16$	$2,59 \pm 0,17$	0,163	0,352
ПРЛ, мкМЕ/мл	$388,9 \pm 30,4$	$468,0 \pm 39,7$	$348,8 \pm 33,3$	0,076	0,249

Примечание — *различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Выявлены статистически достоверные различия содержания тестостерона в крови детей обследованных групп ($p=0,005$), а также различия содержания ПРЛ, уровень которого был весьма близок к критическому ($p=0,076$).

Содержание в крови таких гормонов, как эстрадиол, тестостерон и ФСГ, имело достоверные межгрупповые различия ($p=0,035$, $p=0,03$ и $p=0,007$ соответственно). Установлена

более высокая частота гиперэстрогении, гиперандрогении у детей во второй группе (25,5% и 27,3% соответственно, в первой группе — 16,4% и 12,7%, в группе сравнения — 3,3% и 6,7%). Различия между первой и второй группами статистически расценены как достоверные ($p=0,057$), в связи с чем следует подчеркнуть более высокую частоту гиперандрогении у детей при увеличении дозы радиационного воздействия на территориях проживания матерей. Повышение содержания ФСГ в крови чаще отмечали у детей первой группы (34,5%), несколько реже — во второй (30,9%). Различия между первой и второй группами были статистически недостоверными ($p=0,551$), однако оба показателя значимо превышали таковой в группе сравнения - 6,7%.

Отмечено, что содержание ЛГ и ПРЛ в крови у детей первой (соответственно 21,8% и 30,9%) и второй (соответственно 25,5 и 34,5%) групп были значимо выше, чем в группе сравнения (13,3% и 16,7% соответственно). Статистически значимо ПРЛ был повышен у девочек второй группы ($p=0,076$). У девочек и девушек-подростков частота гипоэстрогении в первой группе составила 20,0%, во второй группе — 32,7%, в группе сравнения — 6,7% (различия статистически достоверны для групп наблюдения и сравнения ($p=0,019$)). Полученные результаты не противоречат гипотезе о взаимосвязи гипоэстрогении и воздействия малых доз радиации.

Результаты исследования гормонального статуса (снижение прогестерона, увеличение тестостерона и ЛГ, снижение ФСГ) соотносятся с механизмами возникновения СПКЯ, лидирующего среди всех гинекологических заболеваний в обследованных когортах (Карапетян А.Г., 2015; Копылова О.В., 2015; Смирнова В.В., 2017). В результате исследования установлено, что повышение уровня тестостерона в крови на 1 пг/мл у матери ведет к увеличению шансов развития СПКЯ у дочери в 1,34 раза ($p<0,05$).

В результате проведенного исследования получены данные о более высокой частоте гипотиреоза у женщин, подвергшихся воздействию радиации, по сравнению с группой сравнения ($p<0,001$). При этом среди матерей, проживающих на территориях с уровнем загрязнения почвы по Cs-137 от 556 до 1665 кБк/м², гипотиреоз отмечен у 23,6%, а в группе, где уровень загрязнения территорий составил более 1665 кБк/м², — у 50,9% ($p=0,003$), что свидетельствует в пользу взаимосвязи частоты встречаемости этого заболевания и уровня радиационного загрязнения территории проживания.

В ходе исследования установлено, что распространенность гипотиреоза была наивысшей среди детей, родившихся у матерей, проживающих на более загрязненных территориях почвы по Cs-137. В группе дочерей, проживающих на территориях с уровнем загрязнения по Cs-137 от 556 до 1665 кБк/м², гипотиреоз был выявлен у 14,5%, что достоверно ниже показателя во второй группе 47,3%, ($p<0,001$), и практически не отличается от показателя в группе контроля (10,0%), ($p=0,739$). Это также подтверждает точку зрения о взаимосвязи влияния малых доз радиации на организм матери и нарушений гормонального спектра у женщин во время беременности.

Известно, что нарушение функции ЩЖ к моменту полового созревания может стать непосредственной причиной эндокринопатий и заболеваний органов репродуктивной системы (Дедова И.И., 2013). Логично было предположить, что у детей, рожденных от облученных в детском возрасте матерей и продолжающих проживать в загрязненных долгоживущими радионуклидами регионах, ЩЖ функционирует в условиях значительной напряженности (Куприяник Т.В., 2015).

В рамках настоящего исследования были выявлены статистически значимые межгрупповые различия в показателях уровня ТТГ и гормонов ЩЖ (Таблицы 2–3).

Таблица 2 — Содержание тиреотропного и тиреоидных гормонов в крови у обследованных женщин (Ме; Q₁–Q₃) в зависимости от уровня загрязнения почвы Cs-137 в регионе проживания

Гормоны	Обследованные группы			р	
	первая	вторая	контроль	1–2–3	1–2
ТТГ, мкМЕ/мл	3,8; 3,1–4,85	4,9; 3,8–5,55	3,7; 2,9–3,9	<0,001*	0,001*
Т3, нмоль/л	3,1; 2,6–3,8	2,5; 1,9–3,55	4,0; 3,6–4,5	<0,001*	0,065
Т4, пмоль/л	10,9; 9,3–13,3	8,1; 6,7–12,1	12,9; 10,2–14,4	<0,001*	0,037*

Примечание — *различия статистически достоверны (р < 0,05)

Таблица 3— Уровень тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов у обследованных девочек (Ме; Q₁–Q₃) в зависимости от уровня загрязнения почвы цезием-137 в регионе проживания

Гормоны	Обследованные группы			р	
	первая	вторая	контроль	1-2-3	1-2
ТТГ, мкМЕ/мл	4,75; 3,6-4,9	5,4; 4,8-6,0	3,9; 3,65-4,3	<0,001*	<0,001*
Т3, нмоль/л	1,84; 1,63-2,25	1,44; 1,19-2,06	2,31; 1,78-2,59	<0,001*	0,004*
Т4, пмоль/л	10,85; 8,75-13,3	9,1; 6,65-11,55	11,9; 11,2-14,7	<0,001*	0,021*

Примечание — *различия статистически достоверны (р < 0,05)

В результате проведенного исследования выявлена зависимость от факта и уровня загрязнения радионуклидами региона проживания матерей. Как видно из данных, представленных в Таблицах 2-3, в исследуемых группах уровень Т3 и Т4 был достоверно ниже во второй группе, по сравнению с первой (соответственно р=0,004 и р=0,021), а уровень ТТГ - достоверно выше (р<0,001).

При изучении соматического здоровья у женщин и их дочерей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, выявлено повышение частоты заболеваний ЩЖ (у матерей в первой группе - 27,3%, во второй – 54,4%, в группе контроля - 10,0% (р<0,001), у дочерей соответственно 27,3%- 45,5% - 6,7% (р=0,015), и ожирения (у матерей в первой группе - 21,8%, во второй -36,0%, в группе контроля -13,3% (р=0,047), у дочерей соответственно 32,7%-40,0% - 13,3% (р=0,039). При этом наивысшие значения показателей отмечены у женщин, проживающих в зоне отселения.

Еще одной группой параметров, оцененных у девочек, рожденных от матерей, перенесших воздействие ионизирующей радиации до и во время беременности, были показатели активности ЛДГ и СДГ в лимфоцитах крови (маркеры оксидативного стресса) (Таблица 4).

Таблица 4 — Активность ферментов у девочек, рожденных у матерей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения в зависимости от уровня загрязнения почвы Cs-137

Фермент	Обследованные группы			р	
	первая	вторая	контроль	1–2–3	1–2
ЛДГ, усл. ед.	10,7±3,33	9,48±2,55	12,51±2,96	<0,001*	0,101
СДГ, усл. ед.	15,06±3,43	14,15±3,17	16,73±3,43	0,004*	0,359

Примечание — *различия статистически достоверны (р < 0,05)

Установлено, что уровень внутриклеточной активности ферментов ЛДГ и СДГ имел достоверные различия с группой контроля (соответственно р < 0,001 и р = 0,004), однако

различался между первой и второй группами ($p=0,101$ и $p=0,359$), исходя из чего был сделан вывод об отсутствии различий в группах, подвергшихся действию малых доз радиации.

При сравнении уровней активности ферментов у девочек не было выявлено ее зависимости от возраста матери на момент радиационной аварии ($p=0,432$). Уровень ЛДГ был достоверно ниже у дочерей женщин, подвергшихся в возрасте старше 17 лет по сравнению с группой девочек, рожденных у матерей моложе 17 лет на момент аварии на ЧАЭС ($p=0,043$). Это позволяет предположить более выраженный оксидативный стресс у дочерей в случае более позднего воздействия радиации на материнский организм.

Для оценки возможностей прогнозирования риска развития различных заболеваний у девочек, родившихся у женщин первой и второй групп был использован метод бинарной логистической регрессии. Учитывая высокую встречаемость гипотиреоза и многогранное влияние его на репродуктивный потенциал (Лысенко И.М., 2014; Дударева Ю.А., 2015; Andreeva P., 2014), у девочек была рассмотрена возможность прогнозирования риска его развития, исходя из данных о состоянии здоровья матери, а также уровня загрязнения почвы по цезию-137 в регионе постоянного проживания. В результате была получена следующая регрессионная модель.

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,672 \times x_{ГТ} + 1,358 \times x_{РАД} - 4,249$$

где p — вероятность гипотиреоза у дочери (%); $x_{ГТ}$ — наличие гипотиреоза у матери (0 — отсутствует, 1 — наличие); $x_{РАД}$ — уровень загрязнения региона (0 — малый, 1 — высокий); $-4,249$ — константа, соответствующая теоретическому значению z при нулевом значении предикторов.

Исходя из полученных коэффициентов, предикторами, определяющими вероятность развития гипотиреоза у ребенка женского пола, оказались наличие гипотиреоза у матери ($p < 0,001$), а также более высокий уровень загрязнения почвы по цезию-137 ($p=0,013$). Шанс развития гипотиреоза у девочки в случае наличия данного заболевания у ее матери увеличивались в 14,48 раза (95% ДИ 5,08–41,28). Более высокий уровень загрязнения почвы по цезию-137, по сравнению с малым, увеличивал шанс развития гипотиреоза у дочерей в 3,89 раза (95% ДИ: 1,33–11,35). Результаты классификации обследованных пациенток по частоте гипотиреоза при помощи регрессионной модели представлены в Таблице 5.

Таблица 5 — Классификация пациенток по частоте гипотиреоза в зависимости от значений функции

Показатель	Фактическое наличие гипотиреоза	Предсказанный гипотиреоз		Итого
		наличие	отсутствие	
Абс.	Наличие	25	9	34
	Отсутствие	3	73	76
%	Наличие	73,5	26,5	100,0
	Отсутствие	3,9	96,1	100,0

Диагностическая эффективность данной модели, соответствующая доле верных прогнозов среди всех обследованных, — 89,1%. Чувствительность используемой логистической функции, определяемая как доля правильно предсказанных случаев гипотиреоза, составила 73,5%. Специфичность модели, соответствующая доле верных прогнозов об отсутствии гипотиреоза, составила 96,1%.

Следующим заболеванием, вероятность которого у девочек оценивали, исходя из состояния здоровья матери, был СПКЯ. В результате была получена следующая регрессионная модель:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 1,061 \times x_{ВП} + 0,912 \times x_{ВОЗ} + 0,289 \times x_{ТЕСТ} - 3,51$$

где p — вероятность СПКЯ у дочери (%); $x_{ВП}$ — наличие вредных привычек у матери (0 — отсутствие, 1 — наличие); $x_{ВОЗ}$ — возрастная категория матери на момент радиационного воздействия (0 — до 17 лет, 1 — старше 17 лет); $x_{ТЕСТ}$ — содержание тестостерона в крови у матери (пг/мл); $-3,51$ — константа, соответствующая теоретическому значению z при нулевом значении всех предикторов.

Полученные коэффициенты позволили определить статистически достоверные предикторы вероятности развития СПКЯ у ребенка женского пола, — наличие вредных привычек у матери, повышение уровня тестостерона в крови, а также воздействие ионизирующей радиации на материнский организм в возрасте старше 17 лет.

Влияние перечисленных предикторов на шансы развития СПКЯ представлено в Таблице 6.

Таблица 6 — Изменения шансов развития СПКЯ у девочек вследствие влияния предикторов на материнский организм

Предиктор	ОШ	95% ДИ	p
Вредные привычки (курение матери)	2,89	1,06–14,41	0,049*
Возраст радиационного воздействия старше 17 лет	2,49	1,52–11,89	0,025*
Гиперандрогения	1,34	1,09–1,84	0,003*

Примечание — *влияние предиктора статистически достоверно ($p < 0,05$)

Из данных, представленных в Таблице 6, видно, что наличие вредных привычек у женщины, перенесшей радиационное воздействие, увеличивает шансы развития СПКЯ у ее дочери более, чем в 2,5 раза и почти также возраст на момент радиационной аварии старше 17 лет по сравнению с женщинами, перенесшими радиационное воздействие в более раннем возрасте. Повышение уровня тестостерона в крови на 1 пг/мл у женщины ведет к увеличению шансов развития СПКЯ у ее дочери в 1,34 раза. Все признаки, вошедшие в итоговую модель, оказывали статистически достоверное влияние на вероятность развития СПКЯ у девочек были отобраны методом исключения с использованием критерия Вальда ($p < 0,05$).

За разделяющее значение логистической функции принимали 42%, что обеспечило сочетание наивысших значений чувствительности и специфичности прогностической модели. Соответственно при расчетных значениях функции $p < 42\%$ женщин следует относить к категории низкой вероятности возникновения СПКЯ у дочери. При значениях $p > 42\%$ нужно предполагать высокий риск данного заболевания у дочери.

Результаты классификации женщин, подвергшихся радиационному воздействию, по частоте СПКЯ у детей женского пола представлены в Таблице 7.

Диагностическая эффективность данной модели, соответствующая доле верных прогнозов среди всех обследованных, составила 78,4%. Чувствительность используемой прогностической функции, определяемая как доля правильно предсказанных у дочерей случаев СПКЯ рассчитана как 73,3%. Специфичность модели, соответствующая доле верных прогнозов об отсутствии СПКЯ у дочерей, составила 81,8%.

Таблица 7 — Классификация женщин по частоте СПКЯ у дочерей в зависимости от значений функции

Показатель	Фактическое наличие СПКЯ	Предсказанный СПКЯ		Итого
		наличие	отсутствие	
Абс.	Наличие	11	4	15
	Отсутствие	4	18	22
%	Наличие	73,3	26,7	100,0
	Отсутствие	18,2	81,8	100,0

Основной рекомендуемый способ снижения уровня содержания радионуклидов в организме — употребление только «чистых», не содержащих радионуклидов, продуктов питания и воды, проживание на радиационно - чистых территориях. В рацион питания рекомендуется включать продукты, богатые витаминами группы В (Сипягина А.Е., 2012; Балева Л.С., 2015). Учитывая результаты, полученные при исследовании активности ЛДГ и СДГ в лимфоцитах крови (наличие оксидативного стресса у 100,0% обследованных), у всех девочек в комплекс терапевтических мероприятий включали препараты, обладающие доказанной антиоксидантной активностью (бета-каротин, токоферол) и (при доказанном дефиците) дотацию микроэлементов (калия, цинка, железа, кальция, селена).

У девочек с задержкой полового развития применяли немедикаментозные (коррекция пищевого рациона и образа жизни, ограничение стрессов) и медикаментозные методы лечения в соответствии с Приказом МЗ РФ 572н. У детей, подвергшихся воздействию радиоизотопов йода и проживающих в условиях йодного дефицита, с целью сохранения положительного йодного баланса в организме и предупреждения манифестации тиреоидных заболеваний, включая аутоиммунные, проводили профилактику йодной недостаточности с включением в рацион йодированной соли.

При тиреоидной недостаточности, по назначению детского эндокринолога, применяли левотироксин натрия в непрерывном режиме. На фоне приема препарата проводили контроль уровня ТТГ и свободного Т4 в венозной крови не реже 1 раза в 3–6 мес. Поддерживали уровень Т4 в венозной крови в пределах средней трети возрастного норматива. При выявлении гиперпролактинемии применяли агонисты дофамина (бромокриптин, каберголин) и/или растительные блокаторы дофаминовых рецепторов 2-го типа (циклодинон).

Комплекс лечения девочек с дисменореей предусматривал соблюдение режима сна и бодрствования, коррекцию рациона с увеличением в предменструальный период богатых витаминами продуктов, ограничением продуктов на основе молока и кофе, лечебно-оздоровительную гимнастику, физиотерапевтические методы, нестероидные противовоспалительные препараты, дофаминомиметики растительного происхождения. Девочкам с тяжелой формой дисменореи при отсутствии противопоказаний применяли комбинированные оральные контрацептивы (КОК). У девочек и девушек с воспалительными процессами проводили стандартную терапию с учетом верификации возбудителя инфекционного процесса и использованием возможностей физиотерапии (при отсутствии противопоказаний).

Для лечения сращений малых половых губ у девочек применяли инструментальное разъединение в амбулаторных условиях и назначали локально эстрогенсодержащие препараты 1 раз в сутки в течение 2–3 недель.

С целью улучшения медицинской помощи девочкам и их матерям, на основании выявленных предикторов развития заболеваний репродуктивной системы и ЩЖ, адаптирован и внедрен в практическое здравоохранение алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию нарушений репродуктивного здоровья у девочек и девушек изучаемой когорты (Рисунок 1).

В результате оценки эффективности практического применения разработанного алгоритма в течении года наблюдения девочек, родившихся у матерей, подвергшихся воздействию радиации, установлено, что для всех изученных заболеваний отсутствовали достоверные различия с данными группы сравнения ($p > 0,05$).

Динамика частоты нарушений МЦ в группе девочек пубертатного возраста, матери которых подверглись воздействию радиации, после проведенного лечения представлена в Таблице 8.

Таблица 8 — Частота и структура нарушений МЦ у детей обследованных групп на этапах до и после проведения медицинских мероприятий

Заболевания (код по МКБ-10)	Этапы наблюдения				3. Группа сравнения		p	
	1. До		2. После		абс.	%	1-2	2-3
	абс.	%	абс.	%				
№94.4. Первичная дисменорея	22	59,5	13	35,1	4	33,3	0,022*	0,909
№92.6. Нерегулярные менструации неуточненные	15	40,5	9	24,3	2	16,7	<0,001*	0,581
№91.3. Первичная олигоменорея	17	45,9	5	13,5	1	8,3	<0,001*	0,634
№91.0. Первичная аменорея	6	16,2	2	5,4	2	16,7	0,125	0,248 ^(Ф)

Примечание — *различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

После проведенных медицинских мероприятий у девочек частота заболеваний мочевыделительной системы снизилась в 2,6 раза ($p < 0,001$), щитовидной железы — в 1,8 раза ($p = 0,012$), ожирения — в 1,6 раза ($p = 0,004$).

Большое значение в рамках данного исследования имела оценка сонографической картины ЩЖ в динамике. Проанализированы данные изменения объема ЩЖ и неоднородность структуры. На фоне проводимой терапии, согласно назначениям детского эндокринолога, отмечено статистически значимое снижение частоты отклонений от нормы объема ЩЖ и ее неоднородность структуры в исследуемых группах. Уровень Т3 и Т4 после лечения увеличился, достигнув соответственно 1,7-2,63 нмоль/л и 11,9-14,7 пмоль/л ($p < 0,001$). Показатели уровня Т3 и Т4 были сопоставимым с группой сравнения (соответственно $p = 0,961$ и $p = 0,154$).

В то же время содержание в крови ТТГ снизилось до 3,1-4,8 мкУЕ/мл ($p < 0,001$), но отличалось от показателей группы сравнения ($p = 0,026$).

Установлено достоверное снижение уровней тестостерона с $3,3 \pm 0,19$ до $2,98 \pm 0,17$ пг/мл ($p = 0,017$), ЛГ с $2,88 \pm 0,11$ до $2,62 \pm 0,11$ мМЕ/мл ($p = 0,028$), ПРЛ с $428,5 \pm 25,2$ до $341,1 \pm 20,9$ мкМЕ/мл ($p = 0,001$) в изучаемой когорте. Динамика содержания в крови эстрадиола, прогестерона и ФСГ оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$).

Вместе с тем было установлено достоверное повышение активности ферментов ЛДГ и СДГ ($p < 0,001$), что свидетельствовало о снижении уровня оксидативного стресса у девочек на фоне проведенных медицинских мероприятий.

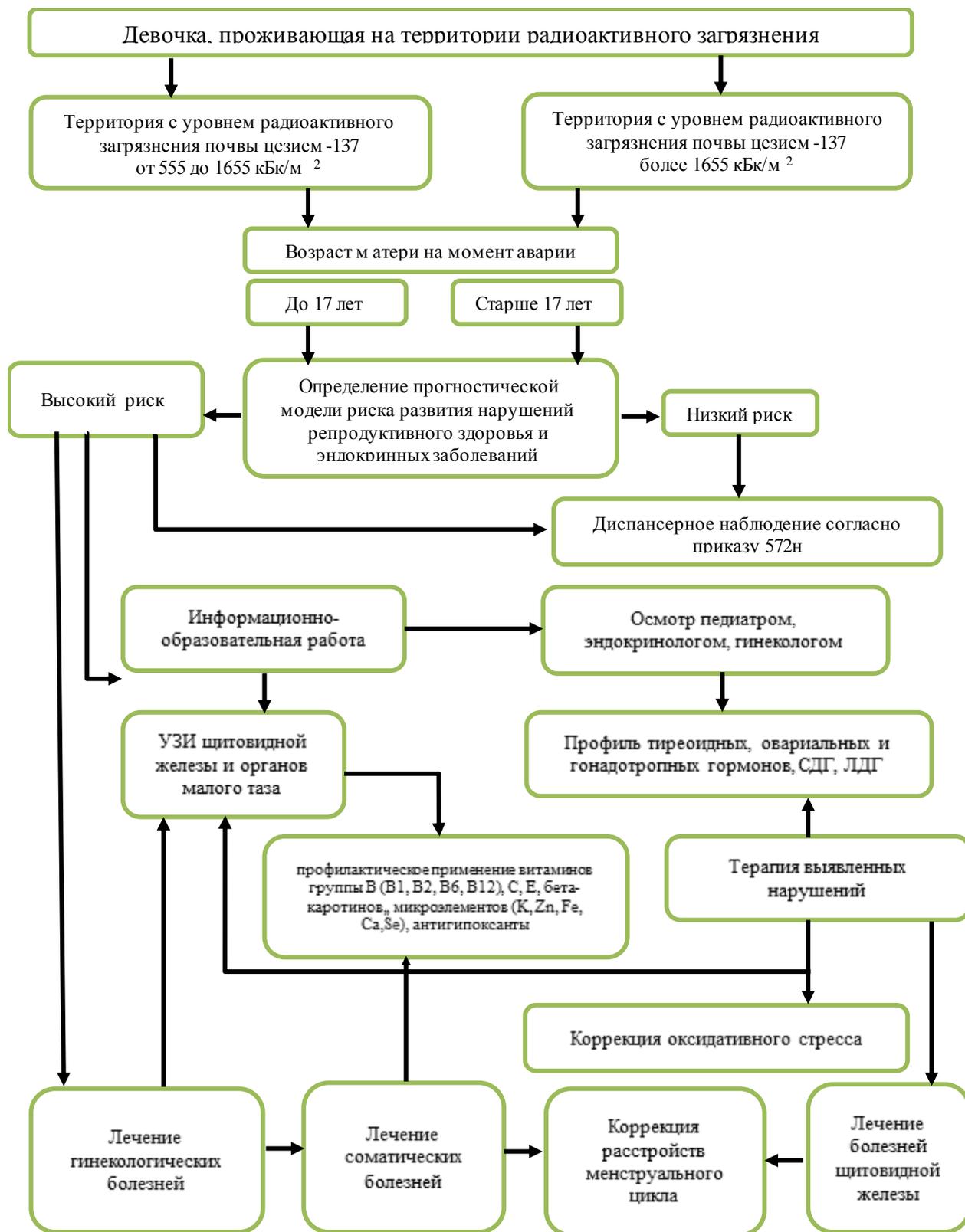


Рисунок 1 — Алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию нарушений репродуктивного здоровья у девочек и девушек изучаемой когорты

В динамике наблюдения частота встречаемости воспалительных заболеваний (вульвовагинит, сальпингоофорит) в изучаемой когорте снизилась в 1,9 и 2,8 раза соответственно ($p < 0,05$), сращения половых губ — в 2,4 раза ($p < 0,05$), опухолевидных образований яичников — в 1,6 раза ($p < 0,05$) и не различалась с показателями группы сравнения ($p > 0,05$)

Таким образом, через год наблюдения, в результате внедрения разработанного алгоритма лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию нарушений репродуктивного здоровья в исследуемой группе девочек, родившихся в семьях женщин, перенесших в детстве радиационное воздействие, было достигнуто существенное улучшение ($p < 0,05$) показателей репродуктивного и соматического здоровья в сравнении с исходными показателями: частота гипотиреоза снизилась на 58,9%, ожирения - на 37,6%, дисменореи - на 41,0%, вульвовагинита - на 46,8%, сальпингоофорита - на 65,0%, олигоменореи - на 70,6%, опухолевидных образований яичников - на 39,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прошло более четверти века с момента ядерной катастрофы XX столетия в Чернобыле. Последствия этой аварии создали естественную модель для изучения медицинских аспектов влияния малых доз радиации на человека, в том числе на репродуктивное здоровье девочек - будущих матерей. Своевременная коррекция при выявлении минимальных нарушений в течении возрастных физиологических процессов имеет особую медико - социальную значимость для охраны здоровья детей и подростков из семей облученных родителей. Полученные данные о состоянии здоровья детей, матери которых испытали радиационное воздействие в пре- и пубертатном возрасте, обосновывают необходимость мониторингования состояния их здоровья с учетом предстоящего материнства, дифференцированного диспансерного наблюдения и своевременного осуществления лечебных и реабилитационно - оздоровительных мероприятий с целью сохранения здоровья последующих поколений. Предложенные прогностические модели имеют достаточно высокую эффективность при определении вероятности развития СПКЯ и гипотиреоза у девочек, родившихся у женщин, проживающих на территориях с различным уровнем радиационного загрязнения, в связи с чем могут быть использованы в клинической практике.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Для женщин, подвергшихся в детстве воздействию ионизирующей радиации и продолжающих проживать на территориях с различным уровнем загрязнения, характерна высокая частота гинекологических (89,1%) и экстрагенитальных (96,4%) заболеваний (в группе сравнения - соответственно 63,3% и 73,3%, $p < 0,05$). Среди гинекологических болезней преобладают ($p < 0,05$ в сравнении с женщинами из «чистых» регионов) опухоли и опухолевидные образования яичников (44,5% против 30,0%), синдром поликистозных яичников (42,7% против 23,3%), миома матки (40,9% против 10,0%), вторичное бесплодие (25,5% против 13,3%). Из экстрагенитальных болезней лидируют ($p < 0,05$) соответственно заболевания щитовидной железы (40,9% против 10,0%) и ожирение (29,1% против 13,3%).

2. Морфофункциональное становление репродуктивной системы девочек изучаемой когорты характеризуется наличием отклонений (20,0%) и дисгармоничностью (48,1%) физического развития, формированием задержки полового развития у каждой третьей (30,6%), и нарушениями становления менструальной функции у 94,6% (в группе контроля - соответственно 10%, 13,3%, 26,7% и 50,0%, $p < 0,05$). Частота гинекологических болезней у них

достигает 97,3% (в группе контроля - 56,7%, $p < 0,05$), среди них лидируют расстройства менструации (95,4%), воспалительные заболевания женских половых органов (56,3%) и опухолевидные образования яичников (30,0%), тогда как в группе контроля – соответственно 46,7%, 20,0% и 10,0% ($p < 0,05$).

3. Девочек, рожденных матерями, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, отличает ($p < 0,05$ в сравнении со сверстницами, проживающих на «чистых» территориях) высокая частота болезней нервной системы (19,1% против 13,3%), щитовидной железы (66,3% против 23,3%), мочевыделительной системы (25,5% против 13,3%) и ожирения (29,1% против 13,3%).

4. Нарушения репродуктивного здоровья девочек изучаемой когорты аналогичны таковым у их матерей ($p > 0,1$) и предопределяются ($p < 0,001$) возрастом матери на момент аварии на Чернобыльской АЭС (моложе либо старше 17 лет), степенью радиоактивного загрязнения территории ее проживания и состоянием ее соматического и гинекологического здоровья. Нарушения репродуктивного здоровья матерей и их дочерей, проживающих в регионе последствий техногенной катастрофы, формируются на фоне развития нейроэндокринного дисбаланса, обусловленного влиянием малых доз радиации на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную системы. Достоверными его проявлениями являются повышение уровня гонадотропинов и пролактина, а также гипотиреоз, которые сопровождаются гиперэстрогенией и гиперандрогенией ($p < 0,001$). Указанные изменения у девочек потенцируются оксидативным стрессом (снижение внутриклеточной активности лактатдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы, $p < 0,05$). В результате для них характерно увеличение ($p < 0,05$ в сравнении со сверстницами, проживающими в «чистых» зонах) риска развития дисменореи (в 37,3 раза), обильных менструаций в пубертатном периоде (в 18,9 раза), аменореи (в 14,4 раза), олигоменореи (в 11,3 раза), нерегулярных менструаций (в 13,6 раза) на фоне наличия гипотиреоза у 30,9% (против 10,0% в группе сравнения).

6. Разработанный алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий, с учетом степени радиоактивного загрязнения территории и радиационного воздействия на организм матери, должен основываться на концепции дифференцированной диспансеризации девочек с использованием рассчитанных прогностических моделей и оценке маркеров оксидативного стресса. Его внедрение в клиническую практику способствует снижению через год, в сравнении с группой контроля, частоты гипотиреоза в 4,2 раза ($p < 0,001$), ожирения — в 1,6 раза ($p = 0,004$), дисменореи — в 1,7 раза ($p = 0,022$), вульвовагинита – в 1,9 раза ($p < 0,01$), сальпингоофорита – в 2,8 раза ($p < 0,01$), олигоменореи — в 3,4 раза ($p < 0,001$), опухолевидных образований яичников – в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Полученные выводы дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Девочки, проживающие в условиях радиоактивного загрязнения, должны подлежать активному диспансерному наблюдению. Подход к разработке программ их диспансеризации должен быть дифференцированным и исходить из степени загрязнения территории проживания и возраста матери на момент техногенной катастрофы.

2. Для выделения групп риска по формированию нарушений репродуктивного здоровья дочерей, рожденных матерями, подвергшимися в детстве и подростковом возрасте воздействию ионизирующего излучения, и проживающих на загрязненных территориях, целесообразно использовать предложенный алгоритм лечебно-профилактических и оздоровительных мероприятий.

3. Для прогноза риска развития гипотиреоза и СПКЯ необходимо использовать разработанные прогностические модели.

4. Обязательной составляющей комплекса оздоровительных мероприятий должны быть меры по коррекции и/или профилактике формирования оксидативного стресса (антиоксиданты, антигипоксанты, витамины группы В, аскорбиновая кислота, токоферол).

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными направлениями научных исследований по проблематике диссертации следует считать изучение риска и закономерностей развития у девочек, проживающих в условиях воздействия малых доз радиации генетически детерминированных заболеваний женской репродуктивной системы, научное обоснование стандартов реабилитационной и оздоровительной работы с контингентами риска нарушений репродуктивного здоровья с учетом особенностей условий проживания, возможности целенаправленной профилактики осложнений беременности у девушек, рожденных матерями, подвергшихся ионизирующему излучению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Личак, Н.В. Особенности гинекологической патологии женщин и девочек, проживающих в регионах с радиоактивным загрязнением / Н.В. Личак, Е.В. Прошина Е.В, Н.М. Карахан // Здоровье детей и радиация: Актуальные проблемы и решения: материалы конференции — Москва, 2001. — С. 69–70.

2. Особенности патологии репродуктивных органов у женщин и девочек в регионах с радиоактивным загрязнением / Н.В. Личак, Л.С. Балева, Е.В. Прошина, Н.М. Карахан // Здоровье детей и радиация: Актуальные проблемы и решения: материалы конференции — Москва, 2006. — С. 94-96.

3. Катамнестическое наблюдение за детьми, родившимися с чрезвычайно малой массой тела / Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, С.А. Зотова, Ю.М. Каган [и др.] // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VII Российского Конгресса. — Москва, 2008. — С. 174-175.

4. Характеристика особенностей полового развития у девочек, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на ЧАЭС / Н. В. Личак, Н.Е. Балашова, Л.С. Балева, Т.Б. Кузьмина // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы VIII Российского Конгресса. — Москва, 2009. — С. 251.

5. Особенности формирования репродуктивной функции у детей, проживающий в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на ЧАЭС / Н.В. Личак, А.Е. Сипягина, Л.С. Балева, Т.Б. Кузьмина [и др.] // VI съезд по радиационным исследованиям: материалы съезда. — Москва, 2010. — С. 114.

6. Применение витаминно-минеральных комплексов у детей, подвергшихся воздействию радиации/ Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, Т.Б. Кузьмина, Н.В. Личак [и др.] // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы X Конгресса. — Москва, 2011. — С. 311-312.

7. Нарушение репродуктивного здоровья у девочек, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС/ Н.В. Личак, А.Е. Сипягина, Л.Б. Балева, Н.Е. Балашова [и др.] // Веснік Палескага дзяржаўнага ўніверсітэта». — 2012. — №1. — С. 33-41.

8. Гинекологическая заболеваемость в России как отражение репродуктивного потенциала женского населения/ М.Б. Хамошина, Е.А Зорина, Н.В. Личак, Т.Н. Зулумян [и др.] // Проблемы репродукции: материалы Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные проблемы репродукции в условиях радиационного воздействия». — Москва, 2012. — С. 10-12.

др.] // V Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (8-11 сентября 2012 года Сочи) : сборник тезисов. — Москва, 2012. — С. 150-153.

9. Медико-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков/ М.Г. Лебедева, М.Б. Хамошина, Т.В. Вострикова, Н.В. Личак [и др.] // Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология. — 2012. — №7 (75). — С. 35–41.

10. Менархе как интегральный показатель влияния медико-социальных и эколого-географических факторов на становление репродуктивной системы подростков / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Э.Ш. Пуршаева, Н.В. Личак // Мать и дитя: материалы XIII Всероссийского научного Форума. — Москва, 2012. — С. 381-382.

11. Личак, Н.В. Репродуктивное здоровье женщин, подвергшихся в детстве воздействию ионизирующего излучения, и их дочерей, проживающих в регионе радионуклидного загрязнения / Н.В. Личак, А.Е. Сипягина, М.Б. Хамошина // Мать и дитя: материалы XIII Всероссийского научного Форума. — Москва, 2012. — С. 518.

12. Молочная железа и пубертат: взгляд гинеколога / М.Б. Хамошина, О.Д. Руднева, М.Г. Лебедева, Н.В. Личак [и др.] // Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». — 2012. — №6. — С. 198-204.

13. Личак, Н.В. Репродуктивное здоровье детей в условиях ионизирующего излучения после аварии на ЧАЭС / Н.В. Личак, М.Б. Хамошина, А.Е. Сипягина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2012. — №6. — С. 78-81.

14. Личак, Н.В. Особенности становления менструальной функции девушек-подростков, проживающих в зонах экологического бедствия / Н.В. Личак, М.Р. Оразов // Хирургическая практика. — 2016. — №3. — С. 5-7.

15. Личак, Н.В. Структура соматической патологии девочек-подростков, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения / Н.В. Личак, М.Р. Оразов // Московский хирургический журнал. — 2016. — № 5(51). — С. 10-12.

16. Личак, Н.В. Некоторые характеристики менструальной функции девушек-подростков, проживающих в зонах экологического бедствия / Н.В. Личак, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. — Москва, 2017. — С. 364-366.

17. Личак, Н.В. Преморбидный фон и соматическая заболеваемость девочек-подростков, проживающих в условиях низкой радиации / Н.В. Личак, М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. — Москва, 2017. — С. 366-367.

18. Личак, Н.В. Экстрагенитальные заболевания девочек и девушек-подростков, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Н.В. Личак // Исследование и практика в медицине. — 2017. — № S2. — С. 76.

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДОЧЕРЕЙ ЖЕНЩИН,
ПОДВЕРГШИХСЯ В ДЕТСТВЕ ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ**
ЛИЧАК НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено изучению репродуктивного здоровья девочек, рожденных женщинами, подвергшимися воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте. В основе патогенеза нарушения репродуктивного здоровья девочек, изучаемой когорты лежит нейроэндокринный дисбаланс, обусловленный длительным воздействием малых доз радиации на щитовидную железу и центральную нервную систему. Его достоверными проявлениями являются гипотиреоз, гиперэстрогения, гиперандрогения и повышение уровня гонадотропинов и гиперпролактинемия. Показана роль оксидативного стресса в формировании нарушений репродуктивного здоровья детей, рожденных у матерей подвергшихся воздействию ионизирующего излучения в детском и подростковом возрасте и проживающих в регионах радионуклидного загрязнения. Выявлены предикторы развития заболеваний щитовидной железы и синдрома поликистозных яичников. Внедрение в клиническую практику предложенного алгоритма способствует снижению через год наблюдения ($p < 0,05$) частоты гипотиреоза в 4,2 раза, олигоменореи - в 3,4 раза, сальпингоофорита - в 2,8 раза, вульвовагинита - в 1,9 раза, дисменореи - в 1,7 раза, опухолевидных образований яичников – в 1,6 раза.

**REPRODUCTIVE HEALTH OF THE DAUGHTERS OF WOMEN
EXPOSED IN CHILDHOOD TO IONIZING RADIATION**
LICHAK NATALIA VIKTOROVNA
(RUSSIA)

The dissertation study examines the reproductive health of girls born to women exposed to ionizing radiation in childhood and adolescence. The pathogenesis of the reproductive health of girls, the cohort under investigation lays neuro-endocrine imbalance caused by prolonged exposure to small doses of radiation on the thyroid gland and the central nervous system. Its authentic manifestations are hypothyroidism, hyperestrogeniya, hyperandrogeniya and increased levels of gonadotropins and hyperprolactinemia. The role of oxidative stress in the formation of reproductive health of children born to mothers exposed to ionizing radiation in childhood and adolescence and living in the regions of radioactive contamination. The identified predictors of thyroid disease and polycystic ovary syndrome.

The introduction into clinical practice of the proposed algorithm contributes to a reduction in a year of observation the frequency of hypothyroidism in 4.2 times, oligomenorrhoea - 3.4 times, salpingoophoritis - 2.8 times, vulvovaginitis - 1.9 times, dysmenorrhoea 1.7%, tumor-like formations of ovaries – in 1,6 times($p < 0,05$).