

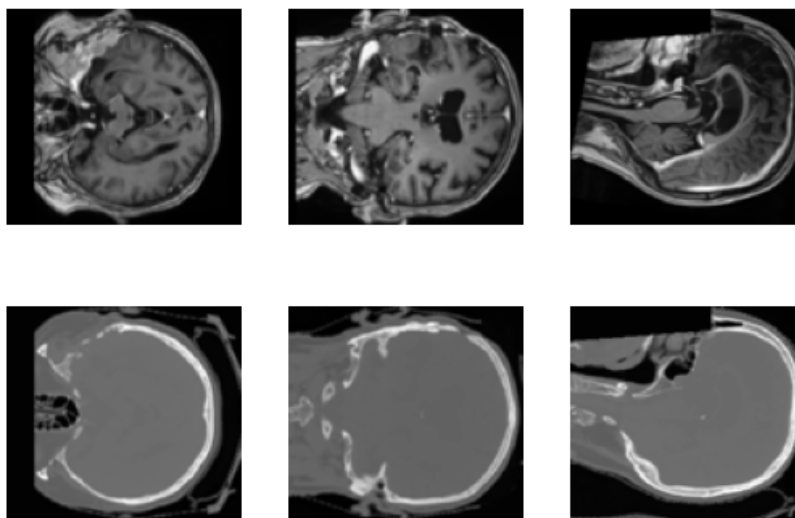


Рисунок 4 – Базовые изображения для задачи синтеза КТ изображений (нижний ряд) из МРТ изображений (верхний ряд)

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernak, E. S. The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning / E. S. Chernak [et al.] // Radiology. – 1975. – V. 117. – P. 613-614.
2. Ramella, S. Local control and toxicity of adaptive radiotherapy using weekly CT imaging: results from the LARTIA trial in stage III NSCLC / S. Ramella [et al.] // Journal of Thoracic Oncology. – 2017. – V.12. – P. 1122–1130.
3. Kida, S. Cone beam computed tomography image quality improvement using a deep convolutional neural network / S. Kida [et al.] // Cureus. – 2018. – V. 10. – P. 201-215.
4. Spadea, M. F. Deep learning based synthetic-CT generation in radiotherapy and PET: a review / M. F. Spadea [et al.] // Medical physics. – 2021. – V. 48. – P. 6537-6566.
5. Thummerer, A. SynthRAD2023 Grand Challenge dataset: Generating synthetic CT for radiotherapy / A. Thummerer [et al.] // Med Phys. – 2023. – V. 250: – P. 4664–4674.

СЕЗОНЫ РОЖДЕНИЯ У МЛАДЕНЦЕВ С ЭКЗЕМОЙ В МИНСКЕ SEASONS OF BIRTH AND INFANTILE ECZEMA IN MINSK

И. Н. Белугина¹, Н. З. Яговдик¹, О. С. Белугина¹, С. Н. Белугин^{2,3}
I. N. Belugina¹, N. Z. Yagovdik¹, O. S. Belugina¹, S. N. Belugin^{2,3}

¹Белорусский государственный медицинский университет, БГМУ

²Белорусский государственный университет, БГУ

³Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
beluginsn@hotmail.com

¹Belarusian State Medical University, BSU

²Belarusian State University, BSU

³International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Предпосылки. Атопический дерматит (АД) является хроническим воспалительным заболеванием кожи с многофакторным этиопатогенезом. У детей до года риск первых проявлений АД может быть тесно связан с климатическими влияниями. Целью исследования был анализ частоты случаев с АД в зависимости от сезона постановки диагноза, или сезона рождения детей до года.

Методы. Исследование было ретроспективным. Мы анализировали сезонность появления клинических случаев с диагнозом младенческая экзема (МЭ, n=292) в четырех районах Минска за период 2005–2016. Применен Mantel-Haenszel метод для определения связи сезона с первичной заболеваемостью МЭ, и стратификации по потенциальным конфаундерам. В работе также проанализированы сезоны рождения у детей с поставленным диагнозом АД до 6-ти месячного возраста (n=567) и в 12-ти месячном возрасте (n=350) с 2005 по 2019 гг.

Результаты. Выявлена сравнительно более высокая первичная заболеваемость младенческой экземой в весенний период по сравнению с МЭ летом (контролируемый относительный риск = 2.02, 95% доверительный интервал: 1.42–2.85). Количество младенцев рожденных летом с поставленным диагнозом АД до 6 месячного возраста превышало количество детей рожденных летом ($p = 0.016$) с первичным диагнозом в 12 месячном возрасте. Количество случаев АД среди младенцев рожденных весной было меньше ($p < 0.001$), чем случаев АД в 12 месячном возрасте среди рожденных в весенний период.

Заключение. Риск первых проявлений АД у детей до года может быть тесно связан с сезонными континентальными климатическими влияниями в течение постнатального периода. Результаты исследования могут быть важны для оценки рисков раннего развития АД.

Background. Atopic dermatitis (AD, or eczema) is a chronic inflammatory skin condition with a multifactorial etiopathogenesis. Climate factors may influence the risk of AD in early childhood. We analyzed possible risk factor such as season of birth on the incidence of AD during the first year of life.

Methods. The study was conducted in retrospective design. We analyzed children with clinically diagnosed infantile eczema (IE, $n=292$), in relation to seasons in Minsk, 2005-2016. Mantel-Haenszel method was used for studying the association between an IE outcome and seasons, stratifying by potential confounders. Seasons of birth were analyzed in children with diagnosed AD before 6 months of age ($n=567$) and at 12 months of age ($n=350$) from 2005 to 2019.

Results. The highest incidence rate of IE was during spring (adjusted incidence rate ratio=2.02, 95 % confidence interval: 1.42–2.85) and the lowest - during summer. Incidences of AD were less frequent among infants born during spring (18.1 % vs. 29.4 %, $P<0.001$) than among older children.

Conclusion. Seasonal cold-humid weather may bear on early AD incidence. The short-term meteorological factors along with seasons of birth may play an important role in the development of AD among infants in continental conditions.

Ключевые слова: атопический дерматит, экзема, сезон рождения, младенцы.

Keywords: atopic dermatitis, eczema, season of birth, infants.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-132-136>

Введение. Атопический дерматит (АД, экзема) является хроническим воспалительным заболеванием кожи с многофакторным этиопатогенезом и ранними клиническими проявлениями [Wadonda-Kabondo et al.,2003, Ben-Gashir et al.,2004]. Симптомы экземы часто носят сезонный характер [Krämer et al., 2005] и их начало связано с состоянием окружающей среды, включая климат [Krämer&Behrendt,2019, Araviiskaia et al.,2019]. Установлено, что неблагоприятные эффекты воздушных загрязнителей на кожу ребенка сочетаются с действием климатических условий [Kathuria&Silverberg, 2016], и погодными изменениями [Kim et al.,2018].

У детей до года риск первых проявлений АД, вероятно, может быть тесно связан с неблагоприятными средовыми влияниями в течение постнатального периода. Различные климатические факторы влияют на постнатальное развитие функциональных параметров кожи [Fluhr et al.,2010]. Предполагается, что особенности физиологических механизмов увлажнения в ороговевающем слое кожи щек ребенка первого года жизни связаны со склонностью к первичному поражению при АД [McAleer et al.,2018]. Эпидемиологические исследования показывают на связь климатических условий с общей заболеваемостью (prevalence) экземой у детей [Suárez-Varela et al.,2008, Silverberg et al.,2013]. Однако роль климатических условий, особенно метеорологических изменений, приходящихся на постнатальный период, для риска начала первых клинических проявлений в течение первого года недостаточно изучена.

В настоящей работе анализировалась первичная заболеваемость (incidence) младенческой экземой (МЭ) в зависимости от сезона, а также сравнительно оценивалась частота случаев постановки диагноза АД в зависимости от сезона рождения у младенцев (до 6 месячного возраста) и у детей с диагнозом АД в 12 месячном возрасте. Исследование носило ретроспективный характер по статистическим данным поликлиник г.Минска за период с 2005 по 2019 гг.

Материалы и методы исследования. *Источник данных и критерии постановки диагноза.* В исследовании использовались данные Минского Городского Клинического Диспансера Кожных и Венерических заболеваний (МГКДКВЗ). Данные МГКДКВЗ охватывают посещения педиатрических поликлиник г.Минска и для исследования выбранные случаи с диагнозом АД были анонимизированы с исключением непосредственного контакта исследователей с пациентами. Из МГКДКВЗ были выбраны диагнозы, поставленные согласно кодам МКБ-10– L20.80. В расчет брались только впервые выставленные диагнозы АД. Для оценки заболеваемости относительно сезона постановки диагноза АД мы идентифицировали случаи зарегистрированные в 12 поликлиниках г. Минска (Советский, Первомайский, Заводской и Партизанские районы). Все диагнозы были выставлены согласно клиническому протоколу одобренного Министерством Здоровья Республики Беларусь, и на основании клинических проявлений (зуд, типичные морфологические элементы на коже с типичной локализацией), аллергического анамнеза (семейного и индивидуального), тестов на IgE. Для постановки диагноза клиницистами учитывались три основных и три дополнительных критерия [Hanifin&Rajka,1980] с минимальной продолжительностью

наблюдаемых клинических знаков 6 недель. Клинические и морфологические признаки воспаления кожи устанавливались дерматологом-педиатром с учетом результата консультации иммунолога.

Внимание в исследовании сфокусировано на 292 случаях с АД у детей с диагнозом МЭ за период 2005-2016, с целью анализа сезонности первичного выявления МЭ. Кроме того, проанализировано 567 случаев с первичным диагнозом АД до 6 месячного возраста и 350 – с диагнозом АД в 12 месячном возрасте для установления риска проявления АД в связи с сезоном рождения детей за период между 2005 и 2019гг. в Центральном, Фрунзенском, Московском и Октябрьском районах г. Минска.

Исследование было одобрено Научным Комитетом по Этике БГМУ, Минск (22.03.2017 no.14).

ТЧ10 В исследовании были учтены уровни твердых частиц с аэродинамическим диаметром $\leq 10 \mu\text{м}$ (ТЧ10), согласно мониторингу двумя экологическими станциями г. Минска: в сравнительно чистом северном регионе (Советский и Первомайский районы, 59.06 км²), в котором находится 5% всех промышленных источников города, и южном регионе (Партизанский и Заводской районы, 68.06 км²) - 60% промышленных источников. Средние значения уровней ТЧ10 составляли 12-36 мкг/м³ и 21-52 мкг/м³ в северном и южном регионах, соответственно. Количество дней в году с уровнем в атмосфере уровней ТЧ10 выше предельно допустимого уровня (50 мкг/м³) был 0-40 дней и 10-108 дней в северном и южном регионах города, соответственно [https://minpriroda.gov.by/ru/bulleten-ru].

Статистическая обработка данных. Анализ производился в STATA версии 14.2. Первичная заболеваемость (incidence rate) МЭ представляла собой количество новых случаев АД, выраженное в процентах к общему числу детей до года в условиях действия фактора риска. Произведен посезонный анализ МЭ заболеваемости, рассчитан относительный риск (IRR, incidence rate ratio) для МЭ. Сезон с наименьшей заболеваемостью являлся референтным, тогда как другие сезоны рассматривались в качестве экспозиционных. Данные были организованы в таблицы сопряженности 2 x 2, где случаи с МЭ представляли переменные результата. Грубое (crude) значение IRR для МЭ с 95% доверительным интервалом (CI, confidence interval) рассчитывалось между референтным и экспозиционными сезонами. Был использован метод Mantel-Haenszel для изучения ассоциации между МЭ и сезоном, с возможностью стратификации по потенциальным конфаундерам, таким как пол, уровень загрязнения регионов по ТЧ10, период проводимого исследования. В особенности, мы учитывали в качестве потенциальных конфаундеров временную тенденцию изменений параметров окружающей среды г.Минска [Belugina et al., 2018] и неодинаковый уровень загрязнения воздуха в северных и южных районах Минска. В этой связи, МЭ заболеваемость рассчитывалась относительно двух периодов (2005–2010 и 2011–2016) и двух регионов (северного и южного) с учетом человеко-лет в условиях фактора риска. Далее мы рассчитывали скорректированное (adjusted) значение IRR (aIRR) по периоду или по региону города. Проверка на однородность aIRR проводилась с помощью χ^2 -теста. Влияние конфаундера исключалось если значение aIRR отличалось от грубого значения IRR менее, чем на 5%.

Результаты. Мы обнаружили наиболее высокую первичную заболеваемость МЭ в весенний период по сравнению с первичной заболеваемостью МЭ летом (aIRR 2.02, 95% CI: 1.42–2.85) (Table 1). Количество младенцев рожденных летом с диагнозом АД до 6 месячного возраста превышало количество детей рожденных летом ($p = 0.016$), но с первичным диагнозом лишь в 12 месячном возрасте. Вместе с тем, количество случаев АД среди младенцев рожденных весной было меньше ($p < 0.001$), чем случаев АД в 12 месячном возрасте среди рожденных в этот же сезон (Table 2).

Таблица 1

Ассоциация между сезонами и первичной заболеваемостью младенческой экземой (МЭ)

Сезон	n	IR (95%CI)	Crude IRR (95%CI)	aIRR† (95%CI)	aIRR‡ (95%CI)
Весна	97	0.23 (0.14-0.31)	2.03 (1.42-2.94)***	2.03 (1.44-2.88)	2.02 (1.42-2.85)
Лето	48	0.11 (0.05-0.17)	Reference	Reference	Reference
Осень	61	0.15 (0.07-0.22)	1.27 (0.86-1.90)	1.27 (0.87-1.86)	1.27 (0.87-1.85)
Зима	86	0.21 (0.10-0.31)	1.80 (1.25-2.62)**	1.80 (1.26-2.56)	1.79 (1.25-2.55)

Сокращения: n – количество случаев МЭ, IR – заболеваемость, IRR – относительный риск, aIRR – скорректированный относительный риск. aIRR† and aIRR‡ – комбинированные Mantel-Haenszel оценки, где потенциальные конфаундеры регион (северный vs. южный) и категория периода (2005-2010 vs. 2011-2016), соответственно. **- $P < 0.01$, ***- $P < 0.001$. § – наличие однородности стратифицирующей категории ($P > 0.1$).

Таблица 2

Сезоны рождения у детей с первичным диагнозом атопический дерматит (АД)
до 6 месячного возраста (n=567), и в 12 месячном возрасте (n=350).

Сезон рождения	АД в целом			АД у мальчиков			АД у девочек		
	6 месяцев	12 месяцев	P	6 месяцев	12 месяцев	P	6 месяцев	12 месяцев	P
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Зима	136(23.9)	82 (23.4)	0.67	80(24.0)	52(28.8)	0.23	56(23.8)	30(28)	0.13
Весна	103(18.1)	103(29.4)	<0.001***	57(17.1)	47(26.4)	0.016*	46(19.5)	56(20)	0.005**
Лето	169(29.8)	79(22.5)	0.016*	96(28.9)	42(23.3)	0.17	73(31.0)	37(17)	0.038*
Осень	159(28.0)	86 (24.5)	0.24	99(29.8)	39(21.6)	0.047*	60(25.5)	47(31)	0.63

* – $P < 0.05$, ** – $P < 0.01$, *** – $P < 0.001$. P – значение для χ^2 -теста по Пирсону.

Обсуждение. В настоящем исследовании мы уделили внимание сезонному характеру первичной заболеваемости МЭ в Минске. Обнаружена пониженная заболеваемость МЭ летом, в сезон, когда теплый воздух, хорошая инсоляция, прозрачность воздуха и преципитация характерны для погоды в Минске. Вместе с тем, выявлен сравнительно повышенный уровень заболеваемости в весенний период. Данные наблюдения мы склонны интерпретировать с учетом условий влажного континентального климата на широте г.Минска, а именно климатической зоны “Dfb” согласно климатической классификации Köppen-Geiger [Peel et al., 2007]: с холодной, влажной зимой и мягким летом. Из литературы известно, что температура воздуха негативно ассоциирована с первичной заболеваемостью АД в раннем возрасте [Белугина и др., 2022], так и с общей заболеваемостью атопической экземой у школьников в различных климатических зонах Западной Европы [Weiland et al., 2004].

Более высокая первичная заболеваемость АД у детей до года при холодной погоде может быть связана с нарушением барьерной функции кожи. К настоящему времени, немного известно об отличиях в барьерной функции между здоровой и предрасположенной к АД кожи в раннем возрасте. Показано, что кожа младенцев более склонна к трансэпидермальной потере воды, чем кожа взрослых [Nikolovski et al., 2008]. Вместе с тем, в проспективных исследованиях показано, что у младенцев с АД увеличение трансэпидермальной потери воды происходит после развития повреждающих изменений кожи, в результате чего сделано предположение, что нарушение барьерной функции кожи у младенцев с АД не является врожденным признаком [Kikuchi et al., 2006]. Возможно, врожденная повышенная чувствительность кожи в раннем возрасте к низкой внешней температуре скорее связана с особенностями уже поврежденной экзематозной кожи, чем является результатом прямого температурного повреждающего влияния на кожу.

Повышение заболеваемости МЭ в холодные сезоны в условиях континентального климата Минска согласуется с результатами других исследователей, указывающих на сезонный характер ранней экземы. В частности, исследование в Норвегии показало характерность зимне-весеннего периодов для начала проявлений АД у младенцев [Mohn et al., 2018]. Ранее случаи “infant eczema” чаще отмечены между февралем и апрелем в Лидсе, и сравнительно реже летом [Hellier, 1940]. Сезонный характер экзем у детей был выявлен и в условиях умеренного климата Аугсбурга [Krämer et al., 2005]. Требуются дальнейшие исследования для изучения роли факторов связанных с возможной сезонностью изменения функций эпидермального барьера здоровой кожи детей раннего возраста и кожи детей предрасположенных к АД.

Изучение роли сезонов рождения, как условие риска для раннего проявления АД представляет особый интерес [Calov et al., 2020, Tsuchida et al., 2023], что предопределено, как вероятной ролью внешних средовых условий, включая метеорологические, так и микроклиматом помещений, особенно в холодно-влажный сезон. В настоящем исследовании мы установили, что младенцы рожденные весной имеют сравнительно меньший риск развития АД до шестимесячного возраста по сравнению с риском АД диагностируемого в 12-ти месячном возрасте также рожденных весной. Эти результаты согласуются с негативной ассоциацией между атопической экземой у младенцев и их рождением весной по данным исследования в Словакии [Dunlop et al., 2006]. Полученные нами результаты позволяют полагать, что снижение заболеваемости МЭ летом, вероятно, связано со сравнительно меньшим риском проявления АД у младенцев рожденных весной. Но вместе с тем, остается вопрос о связи постнатального периода в зимний период с повышенным риском проявления АД весной в условиях континентального климата г. Минска. В этой связи необходимы более детальные исследования для оценки роли погодных условий и роли домашнего микроклимата в развитии МЭ.

Настоящее исследование имеет ряд сильных сторон, которые включают однотипность климатических условий, оценку сезона рождения в качестве условий риска развития МЭ, и принятые во внимание потенциальные конфаундеры, связанные с неоднородностью экологической среды города. Среди недостатков данного исследования следует рассматривать ограничения ретроспективного подхода, связанные, в особенности,

с критериями диагноза АД. Так, уровень заболеваемости в нашем исследовании ниже значений приводимых в эпидемиологических исследованиях младенческой экземы в Беларуси [Kramer et al., 2001]. Данное различие объясняется, в частности, разной минимально необходимой длительностью симптомов для постановки диагноза АД, составлявшей 6 недель в нашем исследовании, тогда как у других авторов этот критерий составлял 2 недели.

Заключение. Выявлен повышенный риск первых проявлений АД у детей до года в весенний период, что, вероятно, тесно связано с особенностями протекания постнатального периода в условиях зимы в Минске. Вместе с тем, наблюдалась сравнительно низкая заболеваемость МЭ летом, что согласуется с сравнительно низкой частотой диагноза АД у младенцев рожденных весной. Полученные результаты могут быть важны для оценки рисков раннего развития АД при условии круглогодичного мониторинга случаев АД у детей до года. Дальнейшие исследования направленные на выяснение связей изменений климатических и микроклиматических параметров с ранними атопическими реакциями кожи позволят более эффективно контролировать клинические проявления экземы у детей раннего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Belugina I.N., Yagovdik N.Z., Belugina O.S., Belugin S.N. Outdoor environment, ozone, radionuclide-associated aerosols and incidences of infantile eczema in Minsk, Belarus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018. Vol. 32. №. 11. P. 1977-1985. <https://doi.org/10.1111/jdv.15063>.

2. Белугина И.Н., Яговдик Н.З., Белугина О.С., Белугин С.Н. Сезонный характер первичной заболеваемости младенческой и атопической экземой у детей до 2х лет в районах Минска с разным уровнем загрязнения твердыми частицами. Дерматовенерология. Косметология. 2022. Том. 8. №. 8. С. 226.

ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИОННОГО АНАЛИЗА ГЕНА *FLT3* ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ

THE SIGNIFICANCE OF THE MUTATION ANALYSIS OF THE *FLT3* GENE IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

A. E. Бартош¹, Т. В. Савицкая^{1,2}

A. E. Bartosh¹, T. V. Savitskaya^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
г. Минск, Республика Беларусь
tajrihsa@mail.ru

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology
Minsk, Republic of Belarus

Данная статья исследует роль мутаций в гене *FLT3* при остром лейкозе. Острый лейкоз – клональное (онкологическое) заболевание, первично возникающее в костном мозге в результате мутации стволовой клетки крови. Следствием мутации является потеря потомками мутировавшей клетки способности к дифференцировке до зрелых клеток крови. Ген *FLT3* кодирует рецептор тирозинкиназы, который играет важную роль в регуляции роста и выживания клеток костного мозга. В статье приводится обзор существующих исследований, посвященных мутациям в гене *FLT3* и их связи с прогнозом и лечением острого лейкоза.

This article examines the role of mutations in the *FLT3* gene in acute leukemia. Acute leukemia is a clonal (oncological) disease that primarily occurs in the bone marrow as a result of a mutation in a blood stem cell. The consequence of the mutation is the loss of the descendants of the mutated cell's ability to differentiate into mature blood cells. The *FLT3* gene encodes a tyrosine kinase receptor that plays an important role in regulating the growth and survival of bone marrow cells. The article provides an overview of existing studies on mutations in the *FLT3* gene and their relationship with the prognosis and treatment of acute leukemia.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *FLT3*, внутренняя tandemная дупликация, миелобласты, фрагментный анализ, ПЦР-электрофорез.

Keywords: acute myeloid leukemia, *FLT3*, internal tandem duplication, myeloblasts, fragment analysis, PCR electrophoresis.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-136-140>