

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(35)
2025 г.

Учредитель

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

Журнал включен в

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

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 19.09.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,0. Уч.-изд. л. 8,05.
Зак. 260.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (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., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.,
доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н.,
профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко
(к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

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

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

№ 3(35)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Медико-биологические проблемы**Medical-biological problems**

И.В. Веялкин, С.Л. Ачинович, И.Л. Кравцова, И.В. Ковалев, Е.А. Никиташина, А.А. Россол, Э.А. Надыров

Разработка и валидация номограммы, прогнозирующей неблагоприятный исход рака прямой кишки у пациентов на I–III стадии заболевания

6

Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова
Прогноз доз облучения работников при возврате земель в использование

13

М.В. Линков, И.В. Веялкин, Ж.М. Козич, Е.С. Евсейчик, Н.Н. Усова

Эпидемиологическая сводка по множественной миеломе в Гомельской области и Республике Беларусь за последние 15 лет

19

Е.Г. Фомина, Е.Е. Григорьева, В.В. Зверко, А.Д. Коржеева

Сравнительный анализ экспрессии ключевых белков для инфицирования коронавирусом клеточных культур различного происхождения

27

Е.Г. Юркина, С.И. Кривенко, Е.А. Примакова, Е.А. Назарова, А.А. Сыманович, Н.И. Дедюля, И.А. Романова, Е.А. Янушевская, В.В. Смольникова, Д.Ю. Ефимов

Сравнительный анализ продукции растворимых факторов мезенхимальными стволовыми клетками плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

34

M. Ghaith, A.G. Syasa, E.P. Zhyvitskaya

Phenobarbital-induced CD4⁺ up-regulation predicts seizure reduction in epilepsy

42

I.V. Veyalkin, S.L. Achinovich, I.L. Kravtsova, I.U. Kavaleu, L.A. Nikitashina, A.A. Rasol, E.A. Nadyrov

Development and validation of a nomogram predicting unfavorable outcomes in patients with stage I–III rectal cancer

N.G. Vlasova, C.N. Bouzdalkin, E.K. Nilova

Forecast of radiation doses to workers during the return of land to use

M.V. Linkou, I.V. Veyalkin, Zh.M. Kozich, K.S. Yauseichyk, N.N. Usova

Epidemiological summary of multiple myeloma in the Gomel region and the Republic of Belarus over the past 15 years

E.G. Fomina, E.E. Grigorieva, V.V. Zverko, A.D. Korzheeva

A comparative analysis of the expression of key proteins involved in the entry of coronavirus into different types of cell cultures

E.G. Yurkina, S.I. Krivenko, E.A. Primakova, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich, N.I. Dedyulya, I.A. Romanova, E.A. Yanush-evskaya, V.V. Smolnikova, D.Yu. Efimov

Comparative analysis of the production of soluble factors by mesenchymal stem cells of the placenta-umbilical cord complex, adipose tissue and bone marrow

М. Гаит, А.Г. Сыса, Е.П. Живицкая

Фенобарбитал-индуцированное повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов предсказывает снижение частоты приступов при эпилепсии

Клиническая медицина**Clinical medicine**

Т.В. Бобр, О.М. Предко, И.И. Бутко
Клинический случай интравитреальной
гематомы при буллезном ретиношизисе 49

T. Bobr, O. Predko, I. Butko
A clinical case of intraretinal hematoma
in bullous retinoschisis

А.В. Доманцевич
Взаимосвязь стадии множественной
миеломы, типа остеодеструктивного
поражения и костной плазмцитомы:
взгляд лучевого диагноста 55

A. V. Domantsevich
The relationship between multiple my-
eloma stage, type of osteodestructive le-
sion, and bone plasmacytoma: a radiolo-
gist's perspective

**М.В. Белевцев, С.О. Шарапова, И.Е. Гу-
рьянова, Ю.С. Жаранкова, Е.А. По-
лякова, С.Н. Алешкевич, И.С. Сако-
вич, А.Н. Купчинская, Т.П. Володашич,
Е.Я. Скоповец, В.Р. Вертелко, П.Ю. Бо-
брик, М.Г. Шитикова, Д.А. Цеханович,
Л.В. Жерко, Т.А. Углова, А.В. Солнце-
ва, А.П. Саливончик, С.В. Зыблева,
О.М. Хурс, О.В. Прибушеня**
Регистр первичных иммунодефицитов
в Республике Беларусь: 20-летний опыт 63

**M. Belevtsev, S. Sharapova, I. Gury-
anova, Yu. Zharankova, E. Polyakova,
S. Aleshkevich, I. Sakovich, A. Kupchin-
skaya, T. Volodashchik, E. Skopovets,
V. Vertelko, P. Bobrik, M. Shitikova,
D. Tsehanovich, L. Zherko, T. Uglova,
A. Solntseva, A. Salivonchik, S. Zybleva,
O. Hurs, O. Pribushenya**
Registry of primary immunodeficiencies in
the Republic of Belarus: 20-year experience

**О.В. Пархоменко, Э.А. Повелица, А.С. Кня-
зюк, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня**
К вопросу реваскуляризации полового
члена и операции Virag 75

**O.V. Parhomenko, E.A. Povelitsa, A.S. Kni-
aziuk, A.V. Domantsevich, A.M. Shesternja**
On the Issue of Penile Revascularization
and the VIRAG Operation

**А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Му-
рашко, В.Н. Калачев**
Синдром внутрисосудистой абсорбции
как осложнение оперативной гистероскопии 81

**A.S. Podgornaya, A.Yu. Zaharko, O.V. Mu-
rashko, V.N. Kalachev**
Intravascular absorption syndrome as a
complication of surgical hysteroscopy

А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева
Риски клинической манифестации са-
харного диабета 2 типа у населения
трудоспособного возраста 89

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva
Risks of clinical manifestation of diabe-
tes mellitus type 2 in the working-age
population

**И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, А.Н. Де-
миденко, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова**
Гематологические проявления парво-
вирусной В19 инфекции у детей 96

**I. Romashevskaya, S. Khoduleva, A. De-
midenko, E. Mitsura, E. Borisova**
Hematological manifestations of parvo-
virus B19 infection in children

Обмен опытом**Experience exchange**

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, Л.А. Ткаченко

Место спекл-трекинг эхокардиографии в современной диагностике ишемической болезни сердца: разбор клинического случая

101

Tian-Qi He, Xu-Liang Xia, Zhi-Qiang Jiang

The Evolution of Thyroid Surgery in China: From Open Approach to Endoscopic Minimally Invasive Techniques

109

A. Rodzina, D. Haurilenka, N. Karzhaneuskaya, A. Romaniva, A. Salivontchik, K. Tsikhanava, L. Tkachenka

The place of speckle tracking echocardiography in modern diagnostics of ischemic heart disease: analysis of a clinical case

Тяньци Хэ, Сюйлян Ся, Чжицян Цзян

Эволюция хирургии щитовидной железы в Китае: от открытого доступа к эндоскопическим малоинвазивным методам

УДК 616.351-006.6-036-037:514.182.5
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-6-12

И.В. Веялкин¹, С.Л. Ачинович²,
И.Л. Кравцова³, И.В. Ковалев³,
Е.А. Никиташина³, А.А. Россол³,
Э.А. Надыров³

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ НОМОГРАММЫ, ПРОГНОЗИРУЮЩЕЙ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ИСХОД РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ НА I–III СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

²УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Беларусь;

³УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

В исследовании участвовали 154 пациента после проведённого хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки. Для целей прогнозирования течения заболевания было выделено 2 группы пациентов: без прогрессирования заболевания (83 пациента) и с прогрессированием в течение 5 лет (71 пациент). В качестве основных факторов прогноза были исследованы: пол, возраст, вид лечения, продольный размер опухоли, стадия заболевания, степень прорастания опухоли в стенку кишки, наличие метастазов в лимфатических узлах, степень дифференцировки неоплазии, маркеры противоопухолевого иммунитета, маркер ангиогенеза, маркер нейроэндокринной дифференцировки (хромогранин А), маркеры пролиферации и апоптоза. По результатам одномерной и многомерной логистической регрессии были установлены независимые факторы риска прогрессии (стадия заболевания, экспрессия иммуногистохимических маркеров CD3, CD20, IgA и продольный размер опухоли). Эти факторы были использованы для разработки номограммы, которая показала хорошую прогностическую эффективность. Площадь под кривой (AUC) составила 0,972 (95%ДИ: 0,943–1,000) для обучающей и 0,893 (95%ДИ: 0,798–0,989) для тестовой группы.

Ключевые слова: рак прямой кишки, клинические, гистологические и иммуногистохимические параметры, прогрессия заболевания, номограмма

Введение

Ежегодно в мире по данным Global Cancer Observatory диагностируется более 700 000 новых случаев колоректального рака (включая рак ободочной и прямой кишки). На рак прямой кишки (РПК) приходится примерно 30% всех случаев колоректального рака, при этом умирает около 340 000 пациентов в год. Наиболее высокая заболеваемость определяется в развитых странах (Европа, Северная Америка, Австралия), минимальная — в странах западной Африки. Стандартизованный показатель заболеваемости на 100 000 населения в 2022 году в Европе составил 20,1, США — 19,6, в Беларуси — 18,9. Динамика прироста стандартизованного показате-

ля заболеваемости за 10 лет в мире составила +13,2%, в Беларуси — +12,5% [1].

Прогнозирование риска рецидива и выживаемости критично для выбора терапии и последующего наблюдения. Традиционно для оценки прогноза используют клинические параметры (стадия TNM, результаты патогистологического исследования). Однако эти данные не всегда достаточно точны. Всесторонний анализ факторов, участвующих в поддержании тканевого гомеостаза при РПК, включает оценку различных клинических, морфологических и молекулярно-биологических параметров: размер опухоли, возраст, пол, наличие метастазов и других [2].

Иммуногистохимические (ИГХ) маркеры отражают биологическое поведение

опухоли на молекулярном уровне (пролиферация, апоптоз, ангиогенез, инвазия), что дополняет клиническую информацию. Современные международные стандарты диагностики злокачественных новообразований предусматривают комплексное исследование биопсии опухоли. Иммуногистохимический метод позволяет оценить пролиферативную активность новообразования по экспрессии маркера пролиферирующих клеток Ki-67, наличие эндокринных клеток в паренхиматозном компоненте РПК по экспрессии хромогранина А (ChrgA), оценить апоптоз за счёт экспрессии транскрипционного фактора p53 и регулятора апоптоза (белка Bcl-2), а также оценить ангиогенез для оценки степени агрессивности опухоли [3, 4, 5].

Местный иммунный ответ, который характеризуется плотностью (количеством клеток на единицу площади) и типом инфильтрирующих иммунных клеток (CD3+, CD8+, FOXP3+, CD68+), является мощным прогностическим фактором в случаях рака прямой кишки. Immunoscope — стандартизированная система оценки иммунного инфильтрата — доказала свою прогностическую значимость и рекомендована к использованию. При этом интеграционная оценка значимости иммунных маркеров и клинических параметров значительно повышает точность прогнозирования [6, 7].

В последние десятилетия в клинической практике широко используются номограммы. Они интегрируют множество факторов, включая клинические, лечебные и патогистологические данные, для прогнозирования результатов. Номограммы при РПК помогают оценить выживаемость, риск рецидива и ответ на лечение на основе клинико-патологических и молекулярных данных [8, 9].

В этой связи **целью** нашего исследования явилась разработка и валидация номограммы, прогнозирующей риск развития прогрессии РПК в течении 5 лет от начала лечения.

Материал и методы исследования

Материал для исследования был выбран из архивов У «Гомельский областной кли-

нический онкологический диспансер». Объектом исследования явились медицинские карты, парафиновые блоки и стеклопрепараты 154 пациентов с I–III стадией РПК. Пациентам с I-й стадией РПК выполнялось стандартное хирургическое лечение согласно современным общепринятым протоколам, а пациентам с РПК II–III стадии проводилась комбинация лучевой терапии, хирургического лечения и химиотерапии. Забор материала проводился в период с 2008 по 2018 год.

Все пациенты находились в возрасте от 33 до 70 лет. Для целей прогнозирования течения заболевания было выделено 2 группы пациентов: без прогрессирования заболевания (83 пациента) и с прогрессированием РПК в течение 5 лет (71 пациент). Под прогрессированием заболевания понимался рецидив или смерть от основного заболевания. Забор материала проводился в день операции. В дальнейшем образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и подвергали стандартной гистологической проводке с заливкой в парафин. Из данных блоков готовили срезы толщиной 4 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином и проводили обзорную микроскопию. Иммуногистохимическим методом изучали экспрессию маркеров противоопухолевого иммунитета: кл/ед. площади (CD20, CD3, S100, IgA, CD68), маркера ангиогенеза CD34 (сосудов/ед. площади), маркера нейроэндокринной дифференцировки — хромогранин А (ChrgA, кл/ед. площади), маркеров пролиферации и апоптоза: Ki-67 (%), p53 (%), Bcl-2 (кл/ед. площади) с использованием антител корпорации «Bond Novocastra» (Великобритания). В качестве визуализирующей системы использовали набор Novolink Max Polymer Detection System корпорации «Bond Novocastra» (Великобритания). За единицу площади принята площадь изображения, полученного при фотографировании объекта с увеличением $\times 400$, равная 135770 мкм². Для морфометрии применялся микроскоп Nikon Eclipse 50i с цифровой камерой Ds-Fi1 и пакетом прикладных программ анализа изображений.

Таблица 1 — Клинико-морфологические характеристики пациентов в обучающей и тестовой группе (n (%))

Характеристики	Группа			
	Обучающая (прогрессия заболевания)		Тестовая (прогрессия заболевания)	
	до 5 лет	более 5 лет	до 5 лет	более 5 лет
Возраст	64,0 [59,0; 67,0]	63,0 [58,0; 66,0]	63,0 [58,0; 67,0]	63,0 [50,0; 68,0]
Пол				
мужской	24 (47,1)	27 (45,0)	12 (60,0)	12 (52,2)
женский	27 (52,9)	33 (55,0)	8 (40,0)	11 (47,8)
Стадия				
I	1 (1,9)	7 (11,7)	0 (0,0)	2 (8,7)
II	24 (47,1)	46 (76,6)	6 (30,0)	16 (69,5)
III	26 (51,0)	7 (11,7)	14 (70,0)	5 (30,5)
pT				
2	10 (19,6)	13 (21,7)	1 (5,0)	5 (21,7)
3	25 (49,0)	42 (70,0)	12 (60,0)	17 (73,9)
4	16 (37,4)	5 (8,3)	7 (35,0)	1 (4,4)
N				
0	24 (47,1)	49 (81,7)	8 (40,0)	17 (73,9)
1	27 (52,9)	11 (18,3)	12 (60,0)	6 (26,1)
G				
1	1 (1,9)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
2	37 (72,6)	50 (83,3)	12 (60,0)	16 (69,5)
3	13 (25,5)	9 (15,1)	8 (40,0)	7 (30,5)

В качестве основных факторов прогноза были отобраны: пол, возраст, вид лечения (хирургическое/комбинированное), продольный размер опухоли (см), клиническая стадия заболевания (I-III), степень прорастания опухоли в стенку кишки (pT1-pT4), наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (N0/N1), степень патогистологической дифференцировки опухоли (G1- G3), маркеры противоопухолевого иммунитета (CD20, CD3, S100, IgA, CD68), маркер ангиогенеза CD34, маркер нейроэндокринной дифференцировки хромогранин А (ChrgA), маркеры пролиферации и апоптоза (Ki-67, Bcl-2, p53).

Для построения номограммы, прогнозирующей прогрессию заболевания, пациенты были разделены на две подгруппы: обучающую и тестовую в соотношении 7/3 (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, показатели в обучающей группе, в основном, соответствовали исходным данным тестовой группы.

Одномерный и многомерный логистический регрессионный анализ выполнялся с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 27.0.1. Значение $P < 0,05$ указывало на статистически

значимую разницу. Для построения номограммы и её проверки использовался язык программирования R (версия 4.4.2).

Результаты исследования

Для изучения потенциальных предикторов прогрессии заболевания в обучающей выборке был проведён однофакторный анализ, основанный на клинико-морфологических и иммуногистохимических характеристиках (таблица 2).

Как показано в таблице 2, стадия заболевания ($p < 0,001$), степень прорастания опухоли в стенку прямой кишки pT ($p = 0,013$), наличие метастазов в лимфатических узлах N ($p = 0,002$), степень патогистологической дифференцировки опухоли G ($p = 0,018$), экспрессия иммуногистохимических маркеров Ki-67 ($p = 0,002$), P53 ($p < 0,001$), CD34 ($p < 0,001$), Chrg A ($p < 0,001$), CD68 ($p = 0,037$), S100 ($p < 0,001$), CD3 ($p < 0,001$), CD20 ($p < 0,001$), IgA ($p < 0,001$) и продольный размер опухоли ($p < 0,001$) оказались статистически значимо связаны с прогрессией заболевания в течении 5 лет от начала лечения.

Таблица 2 — Клинико-морфологические и иммуногистохимических характеристики пациентов в обучающей группе.

Характеристики	Одномерная логистическая регрессия		Многомерная логистическая регрессия	
	χ^2	P	OR (95%ДИ)	P
Пол	0,47	<0,898		
Стадия	18,447	<0,001	0,943 (0,903–0,994)	0,031
Возраст	1,032	0,33		
pT	8,693	0,013		
N	13,670	0,002		
G	8,059	0,018		
Ki67	9,212	0,002		
P53	13,645	<0,001		
bcl2	3,134	<0,077		
CD34	10,365	<0,001		
ChrG A	17,813	<0,001		
CD68	4,331	0,037		
S100	19,331	<0,001		
CD3	18,097	<0,001	0,950 (0,916–0,985)	0,005
CD20	26,704	<0,001	0,893 (0,807–0,989)	0,029
IgA	15,220	<0,001	0,897 (0,846–0,952)	<0,001
Продольный размер опухоли	32,693	<0,001	10,159 (3,178–32,48)	<0,001

χ^2 — тест χ квадрат; OR — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал

Эти 14 переменных были затем включены в многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты показали, что стадия заболевания ($p=0,031$; OR 0,943; 95%ДИ 0,903–0,994), экспрессия иммуногистохимических маркеров CD3 ($p=0,005$; OR 0,950; 95%ДИ 0,916–0,985), CD20 ($p<0,001$; OR: 0,893; 95%ДИ: 0,807–0,989), IgA ($p<0,001$; OR: 0,897; 95%ДИ: 0,846–0,952) и продольный размер опухоли ($p<0,001$; OR: 10,159; 95%ДИ: 3,178–32,48) были идентифицированы как независимые факторы прогрессии. Таким образом, эти факторы были рассмотрены как факторы риска прогрессирования заболевания при построении номограммы.

Построение номограммы

На основе пяти факторов риска, полученных в ходе многомерного анализа обучающей группы, модель была представлена в виде визуальной номограммы (рисунок 1).

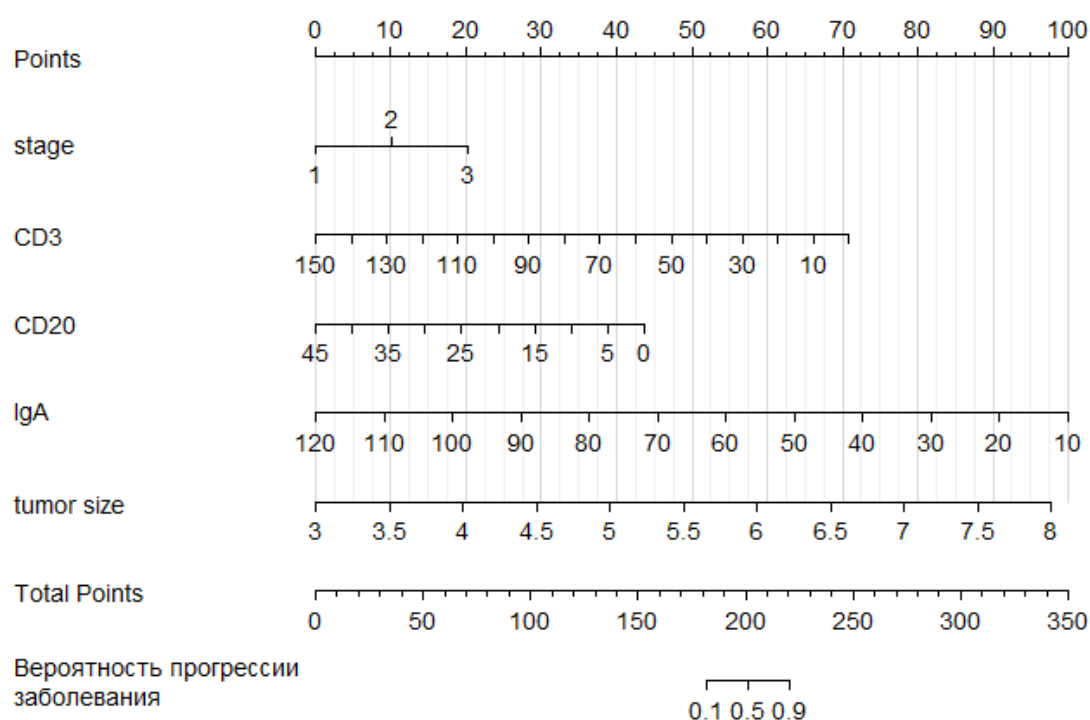
Пять переменных располагались в строках 2–6 номограммы. Соответствующие баллы были получены путём ввода каждой характеристики пациента в номограмму и проведения восходящей линии к

строке 1 (баллы); затем баллы суммировались. Для получения общего балла проводилась нисходящая линия к строке 7 (сумма баллов). Для определения риска прогрессии заболевания общий балл подставлялся в нисходящую линию к строке 8 (вероятность прогрессии заболевания). При значении строки 7 более 0,5 (200 баллов) пациента можно отнести в группу риска прогрессирования заболевания в течении 5 лет от начала лечения.

Проверка модели

Чтобы оценить прогностическую способность модели номограммы для оценки риска прогрессирования мы использовали кривую рабочей характеристики приёмника (ROC), калибровочную кривую и кривую анализа принятия решений (рисунок 2).

Как показано на рисунках 2а и 2б, площадь под кривой (AUC) составила 0,972 (95%ДИ: 0,943–1,000) и 0,893 (95%ДИ: 0,798–0,989) в обучающей и тестовой группах соответственно. Калибровочные кривые (рисунки 2в и 2г) продемонстрировали сильное согласие между предсказанными (predicted probability) и наблюдаемыми



stage — стадия; tumor size — продольный размер опухоли; points — баллы; total points — сумма баллов

Рисунок 1 — Номограмма, прогнозирующая вероятность прогрессии заболевания

(observed probability) значениями в двух группах. Apparent и Bias-corrected линии близки к идеальной линии (ideal), что свидетельствует о хорошей калибровке модели. Кривая анализа принятия решений (рисунки 2д и 2е) продемонстрировала больше преимуществ в диапазоне вероятности 0–85% в обучающей группе и 0–75% — в тестовой. Рекомендованное пороговое значение на кривых принятия решений находилось в диапазоне 0,4–0,6. Для принятия решения об отнесении пациента в группу риска прогрессирования заболевания используется среднее значение, равное 0,5. В целом номограмма продемонстрировала хорошую способность к различению и калибровке.

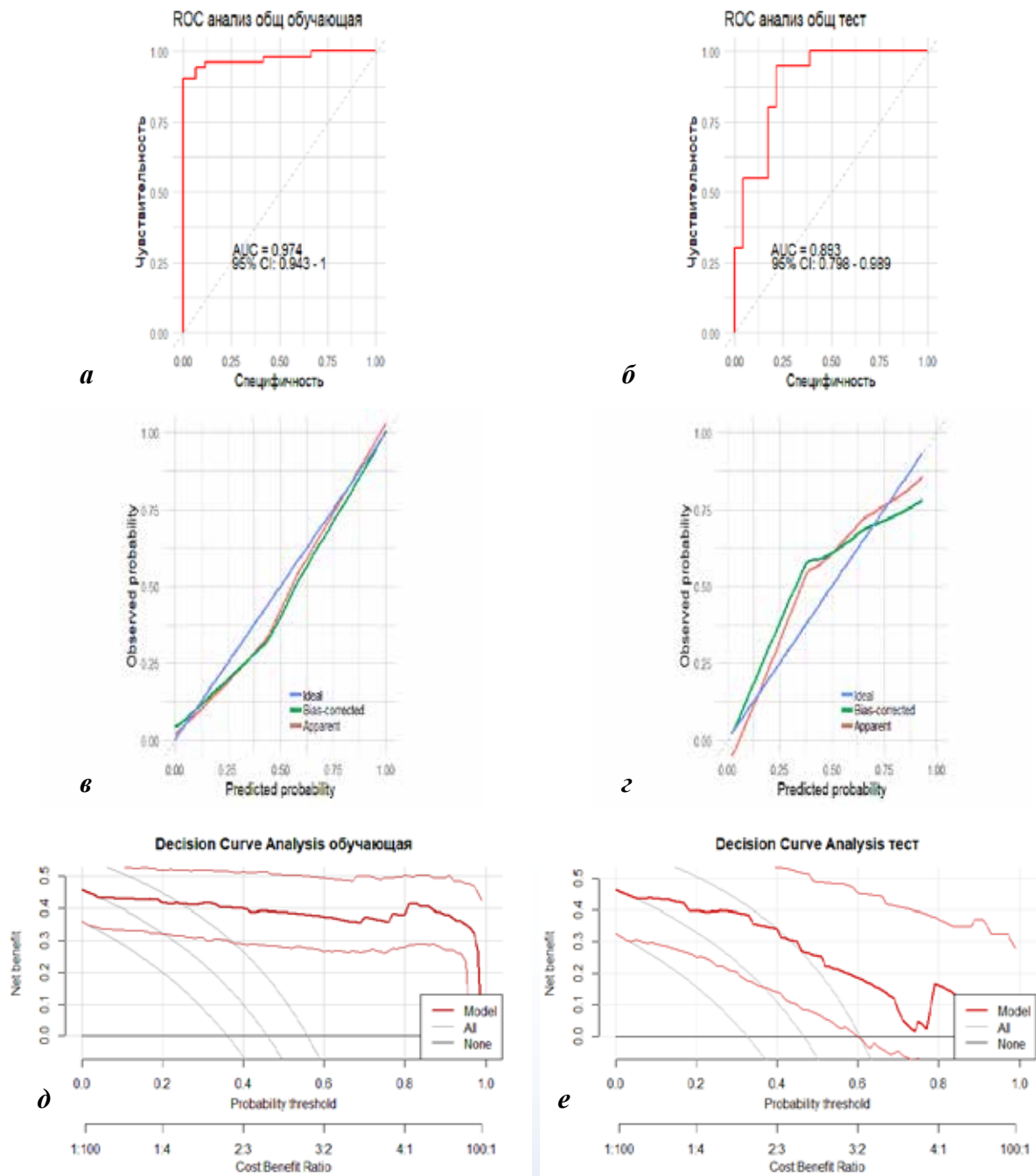
Заключение

Проведённое исследование показало, что стадия заболевания, экспрессия иммуногистохимических маркеров CD3, CD20, IgA и продольный размер опухоли являются независимыми факторами риска прогрессирования РПК в течении 5 лет от начала лечения. Эти факторы были использованы для разработки номограммы. Номограмма

показала хорошую прогностическую эффективность. Несмотря на некоторые ограничения (только ретроспективное исследование) и отсутствие группы внешней валидации врачи-онкологи могут использовать эту номограмму для выявления пациентов с высоким риском прогрессии РПК.

Библиографический список

1. Global Cancer Observatory [Electronic resource] : Internat. Agency for Research on Cancer – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/en> – Date of access: 28.07.2025.
2. Marzouk, O. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer / O. Marzouk, J. Schofield // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2767–2810. DOI: 10.3390/cancers3022767/
3. Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors / H. Menezes, M.J. Jucá, E.G. Gomes [et al.] // *Arquivos Gastroenterologia*. – 2010. – Vol. 47 (2). – P. 141–147. DOI: 10.1590/s0004-28032010000200005.
4. Is neuroendocrine differentiation a prognostic factor in poorly differentiated colorectal cancer? / Y. Chen, F. Liu, Q. Meng [et al.] // *World J. Surg. Oncol*. – 2017. – Vol. 15 (1) – P. 71. DOI: 10.1186/s12957-017-1139-y
5. Correlations between CD34 Immunolabelled Blood Vessels and CD34 mRNA Expression in Colorectal Cancer / S.C. Toma, C.D. Uscatu, B.S. Ungure-



а — ROC-кривая для обучающей группы; б — ROC-кривая для тестовой группы; в — калибровочная кривая для обучающей группы; г — калибровочная кривая для тестовой группы; д — кривая анализа принятия решений для обучающей группы; е — кривая анализа принятия решений для тестовой группы

**Рисунок 2 — Прогностическая способность модели
номограммы для риска прогрессирования**

anu [et al.] // Curr Health Sci J. – 2018. – Vol. 44 (1). – P. 60–63. DOI: 10.12865/CHSJ.44.01.10.

6. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study / F. Pagès, B. Mlecnik, F. Marliot [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 391 (10135). – P. 2128–2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.

7. Pathologic-Based Nomograms for Predicting Overall Survival and Disease-Free Survival

Among Patients with Locally Advanced Rectal Cancer / S. Liu, F. He, Y. Guan [et al.] // Cancer Manag Res. – 2021. – Vol.13. – P. 1777-1789. DOI: 10.2147/CMAR.S296593

8. Clinico-pathological predictors of clinical complete response in rectal cancer / P. Mbanu, E. Vasquez Osorio, H. Mistry [et al.] // Cancer Treatment and Research Communications. – 2022. – Vol. 31. – P. 100540. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100540.

**I.V. Veyalkin, S.L. Achinovich, I.L. Kravtsova, I.U. Kavaleu,
L.A. Nikitashina, A.A. Rasol, E.A. Nadyrov**

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NOMOGRAM
PREDICTING UNFAVORABLE OUTCOMES IN PATIENTS
WITH STAGE I–III RECTAL CANCER**

The study included 154 patients who underwent surgical and combined treatment for rectal cancer. For the purpose of predicting disease progression, two groups of patients were identified: those without disease progression (83 patients) and those with progression within five years (71 patients). The main prognostic factors investigated were: sex, age, type of treatment, tumor longitudinal size, disease stage, depth of tumor invasion into the bowel wall, presence of lymph node metastases, degree of neoplasm differentiation, antitumor immunity markers, angiogenesis marker, neuroendocrine differentiation marker (chromogranin A), and markers of proliferation and apoptosis. Based on univariate and multivariate logistic regression analyses, independent risk factors for progression were identified (disease stage, expression of immunohistochemical markers CD3, CD20, IgA, and tumor longitudinal size). These factors were used to develop a nomogram. The nomogram demonstrated good prognostic performance. The area under the curve (AUC) was 0,972 (95%CI: 0,943–1,000) for the training group and 0,893 (95%CI: 0,798–0,989) for the test group.

Key words: *rectal cancer, clinical, histological and immunohistochemical parameters, disease progression, nomogram*

Поступила 06.08.2025

ПРОГНОЗ ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ РАБОТНИКОВ ПРИ ВОЗВРАТЕ ЗЕМЕЛЬ В ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

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

²ГНТУ «Центр по ядерной и радиационной безопасности», г. Минск, Беларусь

Разработан метод прогноза и оценены дозы внешнего облучения работников, которые ожидаются после возврата в сельскохозяйственное использование земель, выведенных из оборота после радиоактивных выпадений. Метод апробирован при возврате земель, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Земли выведены из категории радиационно опасных и переданы в хозяйственное пользование предприятиям Гомельской области. Дозы облучения работников, ожидаемые при организации и проведении работ на указанных участках, не превысят установленный законодательством уровень вмешательства 1 мЗв в год. Участки могут использоваться без ограничений по радиационному фактору. Приведённая оценка прогнозных доз для потенциальных работников является консервативной и может быть завышена в несколько раз. Рекомендуется провести исследования для определения актуальных значений дозовых коэффициентов для различных типов сельскохозяйственных земель (пашня, естественные и окультуренные пастбища) и типов почв (торфяные, супесчаные, суглинки), а также в зависимости от наличия влаги. Исследования позволят значительно снизить неопределённость оценки доз внешнего облучения.

Ключевые слова: прогноз, индивидуальная доза внешнего облучения, персонал, плотность загрязнения, возврат земель в использование

Введение

Департамент по ядерной и радиационной безопасности Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь, руководствуясь пунктом 18 Положения о порядке отнесения земель, находящихся на территориях, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС, к радиационно опасным и исключения их из радиационно опасных земель, утверждённого постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23 октября 2012 г. № 962, регулярно направляет в Министерство здравоохранения Республики Беларусь материалы для определения прогнозных доз облучения работников при организации работ на участках радиационно опасных земель, предлагаемых к возврату в использование. В Республике Беларусь не разрабатывались и не утверждались в

установленном порядке методики оценки доз облучения работников, ожидаемых при работах на участках земель, переводимых из категории радиационно опасных в хозяйственное пользование, а также инструкции по их применению.

Цель исследования — разработать метод прогноза и оценить дозы внешнего облучения работников, которые ожидаются после возврата в сельскохозяйственное использование земель, выведенных из оборота после радиоактивных выпадений.

Материал и методы исследования

Для построения прогнозов ожидаемых доз внешнего облучения от аварийных выпадений радионуклидов на почву используется информация об уровнях загрязнения территории радионуклидами. Оценка парциального вклада в мощность дозы (P_{ext} , мкЗв $\times$ час⁻¹) различных радионукли-

дов, присутствовавших в выбросе, рассчитывается по формуле [1]:

$$P_{ext} = 0,77 \times \sum_{i=1}^n (k_{sy}^i \cdot B_{sy}^i \cdot A_s^i)$$

где 0,77 — коэффициент перехода к эффективной дозе от эквивалентной для взрослого человека;

k — коэффициент экранирования, равный $k=1$ для открытого пространства и $k=0,1 \div 0,5$ — в транспортных средствах (тракторы, автомобили и т.д.);

B_{sy}^i — дозовый коэффициент, $\text{мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$;

A_s^i — плотность загрязнения территории i -м радионуклидом, $\text{кБк} \times \text{м}^{-2}$.

В случае размещения радионуклидов чернобыльского происхождения в верхнем 5-сантиметровом слое почвы рекомендуется применять следующие значения дозовых коэффициентов [1]:

для ^{137}Cs — $7,9 \times 10^{-4} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$,

для ^{90}Sr — $6,2 \times 10^{-6} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$,

для ^{241}Am — $1,7 \times 10^{-5} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$,

для ^{238}Pu — $5,8 \times 10^{-8} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$,

для ^{239}Pu — $1,2 \times 10^{-7} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$,

для ^{240}Pu — $5,7 \times 10^{-8} \text{ мкЗв} \times \text{м}^2 / (\text{кБк} \times \text{час})$.

При апробации предлагаемого метода оценки ожидаемых доз облучения работников использованы материалы, направленные весной 2025 года в ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» Департаментом по ядерной и радиационной безопасности Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь. Материалы включают результаты радиологического обследования участков, предлагаемых к возврату из категории радиационно опасных в хозяйственное пользование ОАО «Мормаль» и РПУП «Гомельоблгаз» Жлобинского района, ОАО «Звезда» и ОАО «Вознесенск» Чечерского района Гомельской области. Земли были отнесены к категории радиационно опасных и исключены из хозяйственного пользования в связи с невозможностью обеспечения получения на этих землях продукции с допустимым уровнем содержания радионуклидов.

ОАО «Мормаль» для ведения сельского хозяйства предоставлены земельные участки площадью около 220 га, предлагаемые к исключению из радиационно опасных, которые числятся пахотными, луговыми, землями под древесно-кустарниковой растительностью, землями под дорогами и иными транспортными коммуникациями, неиспользуемыми землями. На местности земельные участки заросли сорной и частично кустарниковой растительностью. Для вовлечения вводимых площадей предварительно необходимо произвести их обработку с удалением сорной растительности, в том числе вспашку, подвоз и внесение удобрений, культивацию, подвоз и посев семян, химпрополку и уборку.

РПУП «Гомельоблгаз» вводит в хозяйственное использование земельные участки площадью около 93 га, которые числятся луговыми (естественными) землями. На местности на земельных участках произрастают травы, которые возможно использовать под сенокос естественных трав для заготовки сенажа и сена. Данные участки расположены в пойме реки Днепр и к ним примыкают земли под древесно-кустарниковой растительностью, которые подтапливаются. При апробации предложенного метода прогноза доз облучения предполагалось использование указанных участков в качестве пастбищ.

ОАО «Звезда» и ОАО «Вознесенск» планируют на вводимых в оборот участках площадью соответственно 61 га и 34 га, посев кукурузы на силос и выращивание зерновых колосовых культур.

Результаты исследования

Годовая индивидуальная эффективная доза внешнего облучения рассчитывалась по эквиваленту мощности амбиентной дозы облучения на месте работ и их продолжительности. Существенным недостатком результатов радиационного обследования земель, представляемых областными проектно-изыскательскими станциями химизации сельского хозяйства, является отсутствие данных о мощности

дозы, которая формируется техногенными радионуклидами, в том числе чернобыльского происхождения. В представленных в столбце «МЭД» значениях мощности дозы, которые измерялись дозиметрами на высоте 1 метр от поверхности обследуемого участка во время отбора проб почвы, вклад природных источников гамма-излучения составляет до 95%, в зависимости от наличия техногенных радионуклидов. Поэтому принято решение рассчитывать мощность дозы гамма-излучения по плотности загрязнения основным дозообразующим радионуклидом — ^{137}Cs .

Вклад ^{90}Sr и трансурановых элементов в дозу внешнего облучения [1], а также ожидаемые дозы внутреннего облучения, обусловленные ингаляционным поступлением радионуклидов чернобыльского происхождения на рабочем месте [2], на порядки величины меньше ожидаемых доз внешнего облучения. Доза внутреннего облучения, формируемая за счёт поступления радионуклидов с пищевыми продуктами, не является профессиональной.

Расчёт производился при допущениях, обеспечивающих наибольшую консервативность оценки доз внешнего облучения от выпавших техногенных радионуклидов. Экранирование гамма-излучения, в том числе транспортными средствами, не учитывалось. Для оценки амбиентного эквивалента мощности дозы γ -излучения ^{137}Cs , т.е. дозы, которую за час получил бы работник, если бы он находился на месте, где проводится измерение, в расчётах применялся дозовый коэффициент 0,029 мкЗв $\times$ час $^{-1}$ /(Ки $\times$ км $^{-2}$).

Результаты консервативной оценки доз облучения потенциальных работников, ожидаемых при работах на участках земель, переводимых из категории радиационно опасных в хозяйственное пользование, представлены в таблицах 1–4. Принималось, что профессиональная доза облучения формируется за счёт нахождения только на указанных земельных участках. Согласно данным, представленным Комитетом по сельскому хозяйству и продоволь-

ствию Гомельского облисполкома, продолжительность нахождения на участке механизатора при подготовке участков к вводу в сельскохозяйственное пользование под пахотные земли составит 8 часов ежедневно в течение 175 дней (таблица 1), в других случаях — не превысит 7 часов ежедневно в течение 85 дней в году (таблица 3). Аналогичная продолжительность работ принята для полеводов (таблица 4). Время работы пастухов на участках, переведенных под луговые земли, составит 12 часов ежедневно в течение 6 месяцев в году (таблица 2).

Мощность дозы зависит не только от уровня загрязнения участка радионуклидами, а и от степени экранирования фотонного излучения верхним слоем почвы. Степень экранирования, в свою очередь, зависит от глубины расположения радионуклидов, типа почвы и степени её увлажнения. В расчётах применялся дозовый коэффициент для ^{137}Cs , установленный не менее 15 лет назад для участков украинского сектора зоны отчуждения Чернобыльской АЭС. Если почва подвергалась агротехнической обработке после выпадений радионуклидов, значение дозового коэффициента должно быть значительно ниже. Кроме того, значение дозового коэффициента постоянно снижается в связи с процессами вертикальной миграции радионуклидов по профилю почвы.

Так, в 2020–2021 гг. значение мощности амбиентного эквивалента дозы от ^{137}Cs , нормированное на плотность загрязнения почвы, находилось в диапазоне от 0,41 до 0,84 (нЗв/ч)/(кБк/м 2) при средней величине 0,55 (нЗв/ч)/(кБк/м 2). Т.е. дозовый коэффициент варьировал в 2 раза — от 0,015 до 0,031 мкЗв $\times$ час $^{-1}$ /(Ки $\times$ км $^{-2}$) при средней величине 0,020 мкЗв $\times$ час $^{-1}$ /(Ки $\times$ км $^{-2}$). Исследования проводились методом полевой (*in situ*) γ -спектрометрии на 115 частных подворьях в населённых пунктах Брянской области [3].

Значение дозового коэффициента для ^{137}Cs устанавливается путём регрессионного анализа данных о мощности дозы и плотности загрязнения территории. В отдалённый период после чернобыльских выпадений радионуклидов накопилось достаточно

Таблица 1 — Прогноз доз облучения механизаторов на примере вводимых земель ОАО «Мормаль» Жлобинского района Гомельской области

№ участка	Назначение участка	Плотность загрязнения ^{137}Cs , $\text{Ки}\times\text{км}^{-2}$	Доза внешнего облучения, $\text{мЗв}\times\text{год}^{-1}$
1	сенокосы (вовлечение участков включает обработку с сорной растительности, в том числе вспашку, подвоз и внесение удобрений, культивацию, подвоз и посев семян, химпрополку и уборку)	0,6	0,025
2		0,6	0,025
3		0,7	0,029
4		0,5	0,020
5		0,6	0,025
6		0,5	0,020
7		0,4	0,016
8		0,6	0,025
9		0,6	0,025
10		0,6	0,025
11		0,7	0,029
12		0,6	0,025
13		0,5	0,020
14		0,4	0,016
15		0,4	0,016
16		0,5	0,020
17		0,4	0,016
18		0,6	0,025
19		0,5	0,020
20		0,5	0,020
21		0,6	0,025
22		0,7	0,029
23		0,6	0,025
24		0,7	0,029
25		0,6	0,025

эмпирического материала для уточнения линейных регрессионных зависимостей амбиентного эквивалента мощности дозы ($\text{мкЗв}\times\text{час}^{-1}$) от средней плотности загрязнения участка территории ^{137}Cs ($\text{Бк}\times\text{м}^{-2}$, $\text{кБк}\times\text{м}^{-2}$ или $\text{Ки}\times\text{км}^{-2}$). На значительной территории вклад ^{137}Cs в дозу внешнего облучения преобладает. Это позволяет уточнить значения дозовых коэффициентов в зависимости от агротехнической обработки участков после выпадений и плотности почв.

Заключение

Разработан метод прогноза и оценены дозы внешнего облучения работников, которые ожидаются после возврата в сель-

скохозяйственное использование земель, выведенных из оборота после радиоактивных выпадений. Метод апробирован при возврате земель, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 году. Земли выведены из категории радиационно опасных и переданы в хозяйственное пользование предприятиям Гомельской области. Дозы облучения работников, ожидаемые при организации и проведении работ на указанных участках, не превысят установленный законодательством уровень вмешательства 1 мЗв в год. Участки могут использоваться без ограничений по радиационному фактору.

Таблица 2 — Прогноз доз облучения пастухов на примере вводимых земель РПУП «Гомельоблгаз» Жлобинского района Гомельской области

№ участка	Назначение участка	Плотность загрязнения ^{137}Cs , $\text{Ки}\times\text{км}^{-2}$	Доза внешнего облучения, $\text{мЗв}\times\text{год}^{-1}$
1	пастбища	0,4	0,025
2		1,7	0,107
3		1,7	0,107
4		1,3	0,082
5		2,7	0,170
6		1,4	0,088
7		0,8	0,051
8		0,6	0,038
9		2,7	0,170
10		1,7	0,107
11		2,5	0,158
12		3,2	0,202

Таблица 3 — Прогноз доз облучения механизаторов на примере вводимых земель ОАО «Звезда» Чечерского района Гомельской области

№ участка	Назначение участка	Плотность загрязнения ^{137}Cs , $\text{Ки}\times\text{км}^{-2}$	Доза внешнего облучения, $\text{мЗв}\times\text{год}^{-1}$
1	посев кукурузы на силос	4,8	0,083
2		4,6	0,080
3		3,9	0,068
4		5,0	0,087
5		5,0	0,087
6		4,5	0,078
7		2,6	0,045
8		2,6	0,045

Таблица 4 — Прогноз доз облучения полеводов на примере вводимых земель ОАО «Вознесенск» Чечерского района Гомельской области

№ участка	Назначение участка	Плотность загрязнения ^{137}Cs , $\text{Ки}\times\text{км}^{-2}$	Доза внешнего облучения, $\text{мЗв}\times\text{год}^{-1}$
1	выращивание зерновых колосовых культур	10	0,174
2		10	0,174
3		14	0,243
4		14	0,235
5		13	0,228
6		13	0,233

Рекомендуется провести исследования для определения актуальных значений дозовых коэффициентов для различных типов сельскохозяйственных земель (пашня, естественные и окультуренные пастбища)

и типов почв (торфяные, супесчаные, суглинки), а также в зависимости от наличия влаги. Исследования позволят значительно снизить неопределённость оценки доз внешнего облучения. Приведённая оценка

прогнозных доз для лиц — потенциальных работников на указанных участках земель — является консервативной и может быть значительно завышена.

Библиографический список

1. Передовой опыт борьбы с природными пожарами на загрязнённых территориях и рекомендации по безопасности пожарных при пожарах на территориях с радиоактивным загрязнением / Й. Голдаммер, В. Кашпаров, С. Зибцев, С. Робинсон. — Фрайбург–Базель–Киев: ОБСЕ, 2015. — 59 с.

2. Дозы облучения работников при проведении сельскохозяйственных операций на загрязнённой радионуклидами (^{137}Cs , ^{241}Am и $^{238,239+240}\text{Pu}$) территории / А.Г. Подоляк, С.А. Тагай, В.С. Аверин, К.Н. Буздалкин, Е.К. Нилова // Бюллетень национального радиационно-эпидемиологического регистра «Радиация и риск». — 2014. — № 23(2). — С. 85–94.

3. Рамзаев, В.П. Мощность амбиентного эквивалента дозы и плотность загрязнения почвы ^{137}Cs на огородах в населённых пунктах Брянской области России в 2020–2021 гг. / В.П. Рамзаев, А.Н. Барковский, А.А. Братилова // Радиационная гигиена. — 2021. — № 14(4). — С. 85–95.

N.G. Vlasova, C.N. Bouzdalkin, E.K. Nilova

FORECAST OF RADIATION DOSES TO WORKERS DURING THE RETURN OF LAND TO USE

A forecasting method has been developed and the doses of external radiation to workers that are expected after the return to agricultural use of lands decommissioned after radioactive fallout have been estimated. The method has been tested for the return of lands that were exposed to radioactive contamination as a result of the Chernobyl accident in 1986. The lands were removed from the category of radiation-hazardous and transferred to the economic use of enterprises of the Gomel region. The radiation doses of workers expected during the organization and conduct of work at these sites will not exceed the statutory intervention level of 1 mSv per year. The sites can be used without restrictions on the radiation factor. The above estimate of the predicted doses for potential workers is conservative and may be overestimated several times. It is recommended to conduct research to determine the current values of dose coefficients for various types of agricultural land (arable land, natural and cultivated pastures) and soil types (peat, sandy loam, loam), as well as depending on the presence of moisture. The research will significantly reduce the uncertainty of estimating the doses of external radiation.

Key words: *forecast, individual dose of external radiation, personnel, pollution density, return of land to use*

Поступила 22.05.2025

УДК: 616-066.448-036.22(476.2)
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-19-26

М.В. Линков¹, И.В. Веялкин¹,
Ж.М. Козич¹, Е.С. Евсейчик¹,
Н.Н. Усова²

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СВОДКА ПО МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 15 ЛЕТ

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

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Множественная миелома является плазмоклеточным новообразованием и часто диагностируется у пациентов пожилого возраста. Увеличение ожидаемой средней продолжительности жизни населения в Республике Беларусь делает актуальным изучение распространённости, заболеваемости и смертности от хронических онкологических заболеваний, к которым, в том числе, относится множественная миелома. В статье приводятся результаты статистического анализа эпидемиологических показателей множественной миеломы по данным Белорусского канцер-регистра с 2010 по 2024 год, а также данным диспансерного наблюдения за пациентами с множественной миеломой, проживающими в Гомельской области за период с 2020 по 2024 год.

Ключевые слова: множественная миелома, Республика Беларусь, Гомельская область, распространённость, заболеваемость, смертность.

Введение

Одним из наиболее распространённых плазмоклеточных новообразований является множественная миелома (ММ), на долю которой приходится около 10% от всех злокачественных гематологических новообразований [1]. ММ — В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [2]. По данным Глобальной онкологической обсерватории (GLOBOCAN) в 2020 году в мире было зарегистрировано около 176 404 первичных случаев ММ (0,9% от всех онкологических заболеваний), а стандартизованные по полу показатели заболеваемости ММ у мужчин и у женщин составили 2,2 и 1,5 случая на 100 000 населения [3].

Актуальность изучения ММ подтверждается неуклонным ростом её заболеваемости во всём мире в период с 1990 по 2016 год на 126% [4]. При этом, кумулятивный риск заболеть ММ от рождения до 74 лет

составляет 0,25% среди мужчин и 0,17% среди женщин, что делает заболевание примерно на 1,5 раза более вероятным у мужчин [3]. Расовая принадлежность также относится к факторам риска: ММ в 2 раза чаще встречается у афроамериканцев, чем у европеоидов, и в 3 раза чаще, чем у азиатов и жителей тихоокеанских островов [5]. Заболеваемость ММ варьирует в зависимости от региона мира: наибольшая зарегистрирована в Австралии (5,3 случая), Северной Америке (4,8 случая) и Западной Европе (4,2 случая) на 100 000 населения; наименьшая отмечена в Юго-Восточной и Центральной Азии (0,8 случая на 100 000 населения) [6]. Стандартизованные по возрасту показатели смертности от ММ в мире среди мужчин и женщин в 2020 году составили 1,4 и 0,9 случая на 100 000 населения соответственно [3]. Смертность от ММ в Соединённых Штатах Америки (США) в 2016 году составила 3,3 случая на 100 000 населения, при этом средний возраст смерти от ММ в США составляет

75 лет и примерно 80% смертей приходится на людей старше 65 лет [7]. В период с 2010 по 2019 год в Республике Беларусь (РБ) отмечен статистически значимый рост заболеваемости ММ, что подтверждается данными нашего предыдущего исследования [8]. С 2020 года, после начала пандемии COVID-19 инфекции, крупных исследований по динамике эпидемиологических показателей ММ в РБ не проводилось.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования стали данные Белорусского канцер-регистра (БКР) за период с 2010 по 2024 год, информация из ведомостей учёта врачебных посещений и журнала диспансерного учёта пациентов с ММ в терапевтическом отделении консультативной поликлиники ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») за период с 2020 по 2024 год, а также данные выписных эпикризов пациентов с ММ, пролеченных в условиях взрослого гематологического отделения ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» за период с 2020 по 2024 год (исследование было одобрено этическим комитетом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в 2021 году, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании).

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica v.10.0 (Stat Soft Inc, США). Оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью W-теста Шапиро — Уилка. Непараметрические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$); параметрические — в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm SE$). Качественные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений (n) и доли (%). Анализ заболеваемости проводился с использованием грубых интенсивных (CR), повозрастных (AsR) и стандартизованных по возрасту (ASR, World стандарт) показателей (на 100 000 населения). Статистиче-

ская обработка эпидемиологических данных проводилась с помощью z-критерия, стандартной ошибки среднего (SE) и сравнения 95% доверительных интервалов, рассчитанных на основе распределения Пуассона (95%ДИ) [9].

В исследовании проанализированы показатели одногодичной летальности, распространённости ММ и смертности от неё. Оценка достоверности различий частот встречаемости признаков проводилась с использованием точного критерия Фишера [9]. Для оценки динамики и прогноза показателей использовался анализ среднегодовых темпов прироста (АРС, % в год), рассчитанных на основе экспоненциальной модели регрессии [10]. Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика показателей заболеваемости множественной миеломой и смертности от неё в Республике Беларусь за период с 2010 по 2024 год

В период с 2010 по 2024 год на территории РБ выявлено 4 383 случая ММ, при этом прослеживается тенденция к увеличению числа ежегодно регистрируемых случаев ММ на территории РБ: 273 случая ММ (104 заболевших мужчин и 169 женщин) зафиксировано в 2010 году и 312 случаев (ММ выявлена у 119 мужчин и 193 женщин) в 2024 г.. Среди заболевших преобладают женщины: соотношение числа мужчин и женщин за указанный период составило 0,74/1.

Динамика заболеваемости ММ в РБ за период с 2010 по 2024 год представлена на рисунке 1. Как видно из рисунка 1, в 2020 году произошло значительное падение показателя заболеваемости (на 24%), что привело к изменению показателей темпа прироста за период 2010–2024 гг. В это время заболеваемость ММ увеличивалась со среднегодовым темпом прироста $0,03 \pm 0,034\%$ в год или на 1,0 (-0,1–2,19) % в год ($p > 0,05$). При этом достовер-

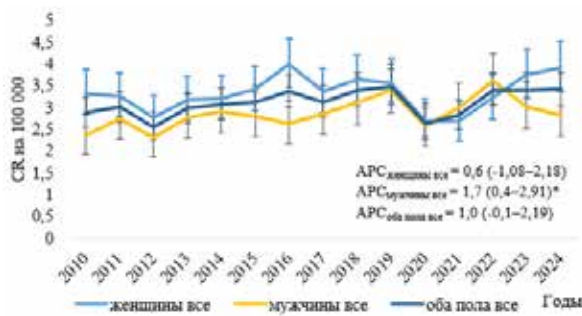


Рисунок 1 — Динамика заболеваемости ММ (CR, 95%ДИ) в РБ за период с 2010 по 2024 год (* $p < 0,05$)

ный рост заболеваемости отмечался только у мужчин (APC = 1,7 (0,4–2,91) % в год), за счёт лиц, проживающих в сельской местности (APC = 3,9 (1,73–6,04)% в год). Таким образом, заболеваемость в 2010 году составляла $2,88 \pm 0,34^{0}_{0000}$ (у женщин — $3,33 \pm 0,5^{0}_{0000}$, у мужчин — $2,38 \pm 0,45^{0}_{0000}$), а в 2024 году — $3,42 \pm 0,38^{0}_{0000}$ (у женщин — $3,92 \pm 0,55^{0}_{0000}$, у мужчин — $2,82 \pm 0,51^{0}_{0000}$).

Повозрастные показатели заболеваемости ММ мужчин и женщин в РБ за период с 2010 по 2024 год приведены на рисунке 2. Как видно из рисунка 2, первые случаи ММ регистрируются у пациентов в возрасте старше 25 лет, при этом показатели заболеваемости ММ выше у мужчин, статистически значимо — у лиц старше 85 лет. Риск заболеть ММ резко увеличивается с возрастом, начиная с 35 лет, достигая максимума в возрастной группе 75–79 лет у мужчин ($14,8 \pm 2,19^{0}_{0000}$) и у женщин ($13,0 \pm 1,34^{0}_{0000}$).

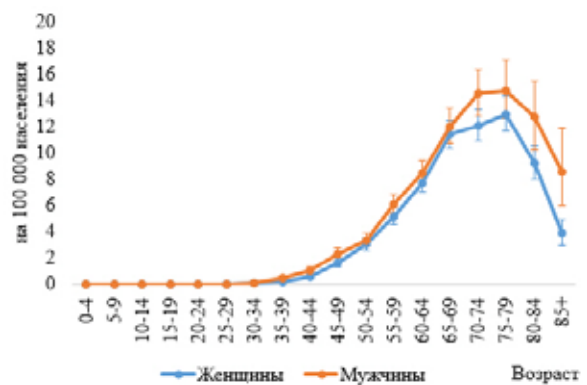


Рисунок 2 — Повозрастные показатели заболеваемости (AsR 95%ДИ) ММ мужчин и женщин в РБ за период с 2010 по 2024 год

Среднегодовые темпы прироста AsR показателей для всего населения за период с 2010 по 2024 год приведены на рисунке 3. Как видно из рисунка 3, рост заболеваемости достоверно отмечается только у мужчин в группе лиц 50–59 лет (на 2,6 (0,1–5,04) % в год), в то время как у женщин в возрасте 50–54 года наблюдается достоверный спад заболеваемости (APC = -5,4 (-9,1– -1,72) % в год).

CR и ASR показатели заболеваемости ММ в РБ за 2010–2024 год в разрезе пола и места проживания приведены на рисунке 4. Как видно из рисунка 4, заболеваемость по грубым показателям значимо выше у жителей города, чем села ($p = 0,001$) и статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$). Рас-

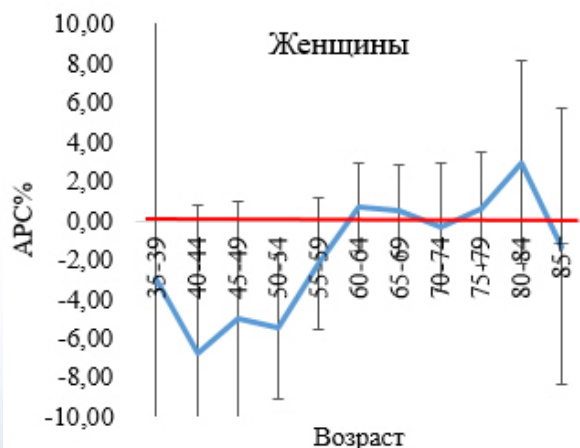
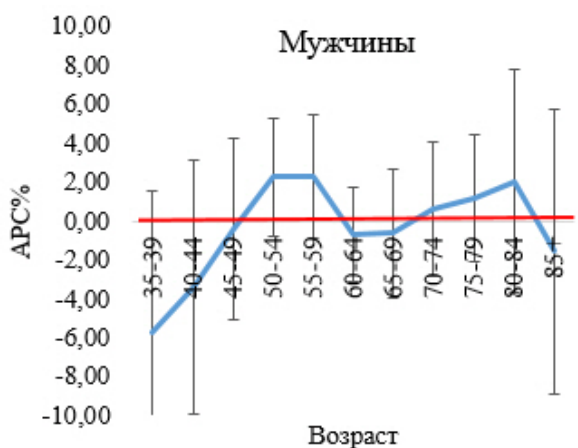


Рисунок 3 — Темпы прироста повозрастных показателей заболеваемости ММ в РБ за период с 2010 по 2024 год

считанный за указанный период ASR показатель в 1,5–2 раза ниже грубого, что может указывать на выраженное влияние различий населения по возрасту на заболеваемость ММ. В отличие от CR, представленный на рисунке 4 ASR показатель заболеваемости статистически значимо ($p < 0,001$) выше у мужчин, чем у женщин. ASR показатель заболеваемости, как и CR, статистически значимо выше у городского населения по сравнению с сельским как у мужчин, так и у женщин.

Показатели смертности от ММ за период с 2010 по 2024 год приведены на рисунке 5. В отличие от показателей заболеваемости, за указанный период наблюдался значимый рост смертности со среднегодовым темпом прироста $0,03 \pm 0,026\text{‰}$ в год или на 1,2 (0,05–2,4) % в год ($p < 0,05$). При сопоставлении темпов прироста по полу и месту жительства достоверный рост смертности отмечался только у мужчин села (APC = 3,2 (0,36–6) % в год). Таким образом, смертность в 2010 году составляла $1,92 \pm 0,28\text{‰}$ (у женщин — $2,01 \pm 0,39\text{‰}$, у мужчин — $1,82 \pm 0,4\text{‰}$), а в 2024 году — $2,07 \pm 0,3\text{‰}$ (у женщин — $2,28 \pm 0,42\text{‰}$, у мужчин — $1,83 \pm 0,41\text{‰}$).

Показатель отношения умерших к заболевшим колебался в пределах 0,60–0,97 (максимальное — в 2020 году), а показатель одногодичной летальности находился в пределах 26,4–33,6% (максимальный — в 2021 году). Таким образом, распространённость ММ в РБ увеличилась с 8,5 (7,92–9,11) ‰ в 2010 году до 13,5 (12,76–14,28) ‰ в 2024 году ($p < 0,001$).

Организация гематологической помощи пациентам с множественной миеломой, проживающим в Гомельской области за период с 2020 по 2024 год

Диагностика и лечение заболеваний крови у пациентов, проживающих в Гомельской области, оказывается в условиях ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Всех пациентов с подозрением на ММ, проживающих в Гомельской области, направляют для уточнения диагноза на консультацию к врачу-ге-

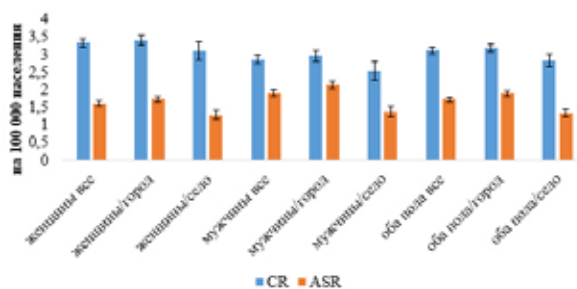


Рисунок 4 — Грубые интенсивные (CR 95%ДИ) и стандартизованные (ASR 95%ДИ) показатели заболеваемости ММ, усредненные за период с 2010 по 2024 год у мужчин и женщин, жителей города и села

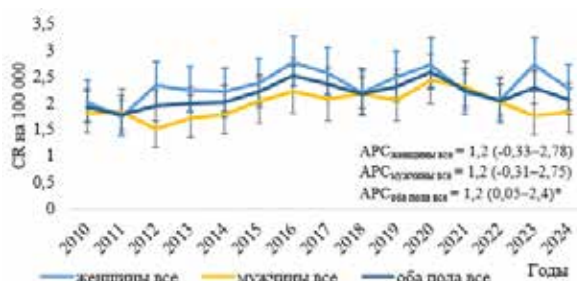


Рисунок 5 — Динамика показателей смертности от ММ (CR, 95%ДИ) в РБ за период с 2010 по 2024 год (* $p < 0,05$)

матологу в терапевтическое отделение консультативной поликлиники или переводят для дообследования и уточнения диагноза из других стационаров Гомельской области во взрослое гематологическое отделение. Показатели работы амбулаторного звена ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с пациентами с ММ, проживающими в Гомельской области, представлены в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1 за весь анализируемый период в терапевтическом отделении консультативной поликлиники ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» ежегодно регистрировалась высокая распространённость гемобластозов (С81–С96 по МКБ10) в нозологической структуре консультативного приёма врача-гематолога: более 25% от всех первичных обращений. Среди всех гемобластозов доля случаев ММ (С90.0 по МКБ10) составляла от 17,1 до 20,9 процента. В конце каждого года анализируемого периода на диспансерном наблюдении у

Таблица 1 — Амбулаторная помощь пациентам с ММ, проживающим в Гомельской области в условиях терапевтического отделения консультативной поликлиники ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» за период с 2020 по 2024 год

Год	2020	2021	2022	2023	2024
Число первичных амбулаторных посещений, n	3602	3658	3724	3862	3777
из них:					
- обращений с гемобластозами, n	1108	1008	970	1028	1020
- обращений с ММ, n	189	196	189	195	213
Доля случаев ММ среди других гемобластозов, %	17,1	19,4	19,5	19,0	20,9
Количество пациентов с ММ, состоящих на диспансерном учёте на конец года	148	145	158	159	159
Количество пациентов, снятых с диспансерного учёта в течение года	16	18	14	27	26

Таблица 2 — Структура населения Гомельской области с впервые диагностированной ММ за период с 2020 по 2024 год по возрасту, полу и месту проживания

Год	2020	2021	2022	2023	2024
Количество, n	35	35	41	47	41
Возраст, M±SE	64,7±1,77	63,8±1,61	66,8±1,58	66,3±1,24	67,1±1,69
Пол					
- мужчины, n (%)	17 (48,6)	22 (62,9)	18 (43,9)	24 (51,1)	12 (29,3)
- женщины, n (%)	18 (51,4)	13 (37,1)	23 (56,1)	23 (48,9)	29 (70,7)
Значимость различия по полу, p	0,1	0,157	0,453	0,1	0,003
Место жительства					
- город, n (%)	26 (74,3)	26 (74,3)	33 (80,5)	35 (74,5)	26 (63,4)
- село, n (%)	9 (25,7)	9 (25,7)	8 (19,5)	12 (25,5)	15 (36,6)
Значимость различия по месту жительства, p	0,008	0,008	<0,001	<0,001	0,048

врача-гематолога находилось от 145 до 159 пациентов с ММ. При этом за весь анализируемый период 101 пациент с ММ был снят с диспансерного учёта.

За весь анализируемый период 199 пациентов, проживающих в Гомельской области, поставлены на диспансерный учёт врача-гематолога по поводу впервые диагностированной ММ. Детальная информация о их половозрастной структуре и территориальному распределению представлена в таблице 2.

По данным таблицы 2 среди населения Гомельской области за анализируемый период ежегодно регистрировалось от 35 до 47 пациентов в среднем возрасте от 63 до 67 лет с впервые диагностированной ММ. Из них большинство являлись городскими жителями ($p < 0,05$), при этом с 2020 по 2023 год среди пациентов с впервые диагностированной ММ достоверных различий по полу не выявлено, однако в 2024 году количество женщин преобладало над мужчинами ($p = 0,003$).

Проведение курсов химиотерапии пациентам с заболеваниями крови, в том числе с ММ, проживающим в Гомельской области, осуществляется во взрослом гематологическом отделении ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». За период с 2020 по 2024 год ежегодно наблюдался статистически значимый рост количества пациентов, направленных на курсы химиотерапии в стационарных условиях ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (со 148 пациентов в 2020 году до 181 пациента в 2024) с увеличением на 5 (3,8–6,3) % в год ($p = 0,003$), и рост общего количества пролеченных пациентов с ММ в стационарных условиях (с 783 пациентов в 2020 году до 1341 пациента в 2024) с увеличением на 15 (13,9–16,2) % в год ($p < 0,001$). Медиана числа пройденных курсов химиотерапии каждым пациентом с ММ в стационарных условиях ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» за анализируемый период составила 5–6 курсов, а медиана длительности госпитализации для одного пациента с ММ — 5–7 дней. Подробная информация о пролеченных пациентах с ММ за

Таблица 3 — Стационарная помощь пациентам с ММ, проживающим в Гомельской области, в условиях взрослого гематологического отделения ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» за период с 2020 по 2024 год

Год	2020	2021	2022	2023	2024
Количество пациентов с ММ, направленных на госпитализацию для проведения курсов химиотерапии, n	148	138	154	174	181
Общее количество пролеченных пациентов с ММ в стационарных условиях, n	783	860	1024	1216	1341
Число пройденных курсов химиотерапии каждым пациентом с ММ, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	5 [2; 7]	5 [3; 7]	5 [3; 8]	6 [4; 9]	6 [4; 10]
Длительность госпитализации для одного пациента с ММ, Ме [Q ₁ ; Q ₃], дней	6 [3; 11]	7 [4; 12]	6 [3; 11]	6 [1; 12]	5 [1; 11]

анализируемый период во взрослом гематологическом отделении ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» представлена в таблице 3.

Обсуждение

Результаты исследования показывают, что за последние 15 лет в РБ, как и во всём мире, наблюдается рост заболеваемости ММ. При этом, до 2019 года он был статистически значимым, а в 2020 году, одновременно с началом пандемии инфекции COVID-19, показатель заболеваемости ММ снизился на 24%, что в целом замедлило темп прироста заболеваемости ММ за весь анализируемый период с 2010 по 2024 год. В период с 2020 по 2024 год в Гомельской области в структуре амбулаторного приёма врача-гематолога ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» среди всех гемобластозов доля пациентов с ММ составляла от 17,1 до 20,9%, при этом за счёт роста заболеваемости ММ в целом по РБ, а также за счёт увеличения количества пациентов, получающих поддерживающую терапию 2 раза в месяц в стационарных условиях, в Гомельской области в период с 2020 по 2024 год регистрировалось ежегодное достоверное увеличение числа пациентов, направленных на госпитализацию во взрослое гематологическое отделение ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (на 5 (3,8–6,3) % в год), а также число пролеченных в нём пациентов (на 15 (13,9–16,2) % в год), и привело к статистически незначимому сокращению длительности нахождения пациента в стационаре.

В Гомельской области, как и в целом по РБ, ММ чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин, однако стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости ММ в РБ у мужчин выше, чем у женщин, что соотносится с мировыми данными. При этом максимальный риск заболеть ММ в РБ как у мужчин, так и у женщин приходится на возрастную группу в 75–79 лет. С учётом разницы в половозрастной структуре сельского и городского населения, исключив влияние фактора возраста, можно сделать вывод, что заболеваемость ММ зависит от пола (выше у мужчин) и фактора урбанизации (выше у жителей города). Также обращает на себя внимание, что в период с 2010 по 2024 год в РБ зарегистрирован статистически значимый рост заболеваемости среди мужчин трудоспособного возраста (50–59 лет) — на 2,6 (0,1–5,04) % в год, что диктует необходимость повышенной настороженности в отношении ММ у пациентов данной возрастной группы на первичном амбулаторном приёме. Кроме того, за указанный период наблюдался значимый рост смертности от ММ со среднегодовым темпом прироста $0,03 \pm 0,026\%$ в год или на 1,2 (0,05–2,4) % в год как среди мужского, так и среди женского населения. Полученные результаты исследования необходимо учитывать при организации помощи пациентам с ММ в РБ.

Заключение

Анализ грубых интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости ММ и смертности от неё в РБ за период с 2010 по 2024 год позволил выявить их слабый рост. При этом статистически значимый их рост отмечался только у мужчин, проживающих в сельской местности (АРСзаболеваемость = 3,9 (1,73–6,04) % в год, АРСсмертность = 3,2 (0,36–6) % в год). Рост показателей заболеваемости ММ у мужчин определялся за счёт группы трудоспособного возраста 50–59 лет (на 2,6 (0,1–5,04) % в год). Максимальный риск заболеть ММ отмечался в возрастной группе 75–79 лет у мужчин ($14,8 \pm 2,19\%$) и у женщин ($13,0 \pm 1,34\%$). Заболеваемость по грубым показателям статистически значимо выше у жителей города, чем села ($p=0,001$) и статистически значимо выше у женщин, чем у мужчин ($p<0,001$). ASR показатель, в отличие от CR, статистически значимо ($p<0,001$) выше у мужчин, чем у женщин. CR и ASR показатели заболеваемости статистически значимо выше у городского населения по сравнению с сельским как у мужчин, так и у женщин. Показатель одногодичной летальности от ММ находился в пределах 26,4–33,6% (максимальный — в 2021 году). Распространённость ММ в РБ увеличилась с 8,5 (7,92–9,11) ‰ в 2010 году до 13,5 (12,76–14,28) ‰ в 2024 году ($p<0,001$).

Ежегодно, в период с 2020 по 2024 год доля пациентов с ММ среди всех гемобластозов на амбулаторном приёме врача-гематолога ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» составляла от 17,1 до 20,9 процента. За этот период в Гомельской области выявлено и поставлено на диспансерный учёт 199 пациентов с впервые диагностированной ММ, большинство из которых по территориальному принципу являлись городскими жителями ($p<0,05$), а в структуре по полу среди них в 2024 году преобладали женщины ($p=0,003$). За этот же период наблюдалось статистически значимое увеличение количества пациентов с ММ, направленных на

госпитализацию (со 148 пациентов в 2020 году до 181 пациента в 2024 году) с увеличением на 5 (3,8–6,3) % в год ($p=0,003$), а также общего количество пролеченных пациентов с ММ (с 783 пациентов в 2020 году до 1341 пациента в 2024 году) с увеличением на 15 (13,9–16,2) % в год ($p<0,001$) в условиях взрослого гематологического отделения ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Библиографический список

1. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 538–548.
2. Множественная миелома. Клинические рекомендации / Л.П. Менделеева, О.М. Вотякова, И.Г. Рехтина [и др.] // *Современная онкология.* – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 6–28.
3. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA. Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
4. Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma / S.A. Padala, A. Barsouk, A. Barsouk [et al.] // *Med. Sci.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 1–14.
5. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study / A.J. Waxman, P.J. Mink, S.S. Devesa [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, № 25. – P. 5501–5506.
6. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 / A.J. Cowan, C. Allen, A. Barac [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, № 9. – P. 1–17.
7. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD: [National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program] / N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho [et al.]. – URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html (date of access: 06.04.2025).
8. Эпидемиологическая характеристика множественной миеломы в Республике Беларусь за 2010–2019 годы / М.В. Линков, И.В. Веялкин, Д.К. Новик, Н.Н. Усова // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* – 2021. – № 1 (25). – С. 130–134.
9. Моисеев, П.И. / Эпидемиология злокачественных новообразований: принципы и методы / П.И. Моисеев, И.В. Веялкин, Ю.Е. Демидчик // *Руководство по онкологии: учебник* / О.Г. Суконко [и др.]; под ред. О.Г. Суконко. – Мн., 2015. – С. 51–82.
10. Estimating average annual percent change for disease rates without assuming constant change / M.P. Fay [et al.] // *Biometrics.* – 2006. – Vol. 62, № 3. – P. 847–854.

M.V. Linkou, I.V. Veyalkin, Zh.M. Kozich, K.S. Yauseichyk, N.N. Usova

EPIDEMIOLOGICAL SUMMARY OF MULTIPLE MYELOMA IN THE GOMEL REGION AND THE REPUBLIC OF BELARUS OVER THE PAST 15 YEARS

Multiple myeloma is a plasma cell neoplasm and is often diagnosed in elderly patients. The increase in the average life expectancy of the population in the Republic of Belarus makes it relevant to study the prevalence, incidence, and mortality from chronic oncological diseases, including multiple myeloma. The article presents the results of a statistical analysis of epidemiological indicators of multiple myeloma based on data from the Belarusian Cancer Registry from 2010 to 2024, as well as data from follow-up monitoring of patients with multiple myeloma residing in the Gomel region from 2020 to 2024.

Key words: *multiple myeloma, Republic of Belarus, Gomel region, prevalence, incidence rates, mortality*

Поступила 29.07.2025

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ КЛЮЧЕВЫХ БЕЛКОВ ДЛЯ ИНФИЦИРОВАНИЯ КОРОНАВИРУСОМ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

¹ГУ «РЦ гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», г. Минск, Беларусь;

²ООО «Альгимед Техно», г. Минск, Беларусь

Экспрессия определённых рецепторов и протеаз в каждом типе клеток диктует относительное предпочтение различных путей проникновения SARS-CoV-2: путём слияния вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина, опосредованного TMPRSS2, либо путём эндоцитоза, при котором катепсин L (CTSL) отвечает за расщепление S-белка вируса. В клеточных линиях человека различного тканевого происхождения (n=5) и в линиях клеток, происходящих из почечной ткани различных видов животных (n=7), оценён уровень экспрессии м-РНК трёх ключевых белков (ACE2-рецептора, сериновой протеазы TMPRSS2 и катепсина L), участвующих в этапе проникновения вируса SARS CoV-2 в клетки хозяина. Наибольший уровень экспрессии гена ACE2 наблюдался в клетках аденокарциномы ободочной кишки человека Caco-2, а в клетках Vero и VeroE6 (почка африканской зелёной мартышки) уровень экспрессии этого гена более чем в 4 раза превышал таковой для остальных исследованных клеточных линий животного происхождения. Среди клеточных линий человека наибольший уровень экспрессии гена TMPRSS2 наблюдался для клеточных культур HEK293T (почка эмбриона) и Caco-2, среди культур клеток животного происхождения — для клеток MDBK (бык домашний). Максимальный уровень экспрессии мРНК гена CTSL имел место для культуры A549 (карцинома лёгкого человека).

Полученные данные представляют интерес для выбора модельной системы исследования путей, используемых вирусом для проникновения в инфицируемые мишени и изучения различных аспектов взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой.

Ключевые слова: коронавирус SARS-CoV-2, ACE-2 рецептор, сериновая протеаза TMPRSS, катепсин L, культуры клеток

Введение

Коронавирусы могут использовать различные протеазы хозяина для инфицирования клеток-мишеней. К ферментам, способствующим проникновению вируса, относятся пропротеиновые конвертазы (главным образом, фурин), трансмембранные сериновые протеазы, в частности трансмембранная сериновая протеаза второго типа TMPRSS2, лизосомальные катепсины, эластаза и фактор свёртывания крови Ха [1, 2].

Коронавирус SARS-CoV-2, как известно, характеризуется сходным с SARS-CoV механизмом заражения клеток-хозяев. Он распознаёт и связывает, но с более высо-

ким сродством, рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE2) на поверхности клетки, при этом для слияния вириона с клеточной мембраной необходим процессинг вирусного поверхностного спайкового гликопротеина (S-белка).

S-белок SARS-CoV-2 состоит из 1 273 аминокислот и содержит N-концевой S1 домен, включающий рецептор-связывающий домен (RBD), и C-концевой S2 домен, ответственный за слияние. Процессирование спайкового белка предполагает его протеолитическое расщепление в двух специфических сайтах: между доменами S1 и S2, а также в домене S2 (сайт S2') [2]. Сайт гидролиза S1/S2 в S-белке распознаётся различными про-

теазами, включая фурин и TMPRSS2. Протеолиз по сайту S2' может осуществляться протеазой TMPRSS2 на поверхности клетки или цистеиновыми протеазами, главным образом катепсином L (CTSL), в эндолизосомах [3].

К настоящему времени установлено, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки может реализовываться двумя путями: посредством слияния вириона с клеточной мембраной, экспонирующей молекулы ACE2 и TMPRSS2 (и/или другие трансмембранные сериновые протеазы), а также за счёт рецептор-опосредованного эндоцитоза. В первом случае оба этапа гидролиза S-белка реализуются при участии TMPRSS2, тогда как при втором механизме связывание вириона с ACE2-рецептором индуцирует эндоцитоз с последующим процессированием S-белка катепсином L и/или другими цистеиновыми протеазами. В результате реализации обоих путей вирусная РНК высвобождается в клетке-хозяине и подвергается процессам репликации. Способность SARS-CoV-2 использовать различные пути проникновения в клетки, вероятно, позволяет увеличить спектр инфицируемых клеток-мишеней, что способствует широкому тропизму вируса в естественных условиях [2, 3].

Клеточные культуры, как известно, находят широкое применение в качестве моделей при изучении различных аспектов коронавирусной инфекции, поскольку являются полезным инструментом для понимания механизмов взаимодействия между SARS-CoV-2 и разнообразными клеточными мишенями, изучения влияния ингибиторов на процесс заражения клеток, анализа эффективности противовирусных лекарственных средств и др.

Цель исследования — оценить уровень экспрессии генов ACE2, TMPRSS2 и CTSL, кодирующих ключевые для инфицирования SARS-CoV-2 молекулы, в различных культурах клеток человеческого и животного происхождения.

Материал и методы исследования

В эксперименте были использованы клеточные культуры человеческого про-

исхождения: HEK293T (почка эмбриона), HeLa (карцинома шейки матки), HuTu-80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки), Caco-2 (аденокарцинома ободочной кишки), A549 (карцинома лёгкого), а также культуры клеток, происходящие из почечной ткани различных видов животных: BGM (африканская зелёная мартышка), Vero E6 (африканская зелёная мартышка), Vero (африканская зелёная мартышка), Ma-104 (карликовая мартышка), MDBK (бык домашний), СПЭВ (свинья), MDCK (собака). Клетки культивировали в среде DMEM, содержащей 2мМ L-глутамин, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки, антибиотики пенициллин (100 ЕД/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл), в атмосфере 5% CO₂ при температуре 37°C. Пересев клеток осуществляли общепринятым методом. Для диссоциации клеток использовали 0,25% раствор трипсина и 0,02% раствор Версена в соотношении 1:3.

Уровень экспрессии генов оценивали методом количественной ОТ-ПЦР (обратная транскрипция с последующей полимеразной цепной реакцией). Выделение РНК из клеточной суспензии осуществляли с использованием реагента Trizol (Ambion, США) согласно инструкции производителя. Для получения кДНК проводили реакцию обратной транскрипции с набором «ОТ-1» (Синтол, Российская Федерация).

Постановку ПЦР осуществляли на термоциклере Quant Studio 5.0 (Applied Biosystems, США) по алгоритму Comparative Ct ($\Delta\Delta C_t$) с использованием олигонуклеотидов, синтезированных ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь). Для амплификации фрагмента гена ACE2 человека — прямой / обратный 5'-CGAAGCCGAAGACCTGTTCTA-3' / 5'-GGGCAAGTGTGGACTGTTCC-3' [4]; для культур клеток приматов Vero, VeroE6, BGM, Ma-104 — прямой / обратный 5'-CCCTTTGGACAGAAACCAAAC-3' / 5'-TTCCCAGAATCCTTGAGTCAT-3'; для культур клеток MDCK, MDBK, СПЭВ — прямой / обратный 5'-GAAGGGTGACTTCAGGATCAA-3' /

5'-GCCATGTCATACTGGATGTG-3' [5]. Для амплификации фрагмента гена *TMPRSS2* — прямой / обратный 5'-AATCGGTGTGTTTCGCCTCTAC-3' / 5'-CGTAGTTCTCGTTCCAGTCTGT-3' [6]. Для амплификации фрагмента гена *CTSL* — прямой / обратный 5'-AAACTGGGAGGCTTATCTCACT-3' / 5'-GCATAATCCATTAGGCCACCAT-3' [7].

Состав реакционной смеси: 2,5 мкл 10xTaq-буфера, 1,0 мкл $MgCl_2$ (50 мМ), 0,5 мкл смеси дНТФ (10 мМ), по 7,5 пмоль соответствующих праймеров, 0,25 мкл 100x интеркалирующего красителя SYBR Green (Евроген, Российская Федерация), 0,2 мкл Taq-ДНК-полимеразы (5 ед/мкл) ArtStart (АртБиоТех, Республика Беларусь), 2,5 мкл матрицы, деионизованная вода до конечного объёма 25 мкл. Для оценки специфичности реакции проводили анализ кривых плавления. Плавление продуктов амплификации осуществляли в диапазоне 65–95°C при градиенте температуры 0,15°C/секунду. Уровень экспрессии нормировали относительно референс-гена *18S rRNA* по методу 2- ΔC_t .

Результаты исследования

Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа в той или иной степени экспрессируется во многих клетках человека и выполняет различные функции в зависимости от локализации в организме. Известно, что в сердечно-сосудистой системе ACE2 обеспечивает баланс между двумя основными ветвями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В кишечнике ACE2 контролирует транспорт аминокислот, экспрессию антимикробных пептидов и поддержание видового разнообразия микробиома. Иммуногистохимическими методами показано, что относительно высокий уровень экспрессии ACE2 характерен для клеток ряда органов и тканей, включая лёгочную (бронхиальный эпителий, пневмоциты I и II порядка), миокард, эпителиоциты почек, эндотелий сосудов, клетки мочевого пузыря, подвздошной кишки, центральной нервной системы [8].

В этой связи интересным представлялось исследовать ряд клеточных линий человека различного тканевого происхождения на наличие ACE2, как специфического вирусного рецептора, отвечающего за связывание с S-белком SARS-CoV-2. Результаты сравнительного анализа уровня мРНК гена *ACE2*, проведённого методом ОТ-ПЦР, показали, что наибольший уровень экспрессии гена *ACE2* наблюдался для клеточной культуры Сасо-2. Культуры A549 и HEK293T характеризовались невысоким уровнем экспрессии исследуемого гена, тогда как в клетках HuTu-80 и HeLa экспрессия гена *ACE2* не детектировалась (рисунок 1А).

Большое количество работ посвящено всестороннему изучению ACE2 рецептора у животных с целью установления особенностей взаимодействия между коронавирусами и их рецепторами у разных организмов, путей и потенциала зоонозной передачи SARS-CoV-2, оценки риска заражения и степени восприимчивости различных видов животных к коронавирусной инфекции [9].

Для проведения исследований по оценке уровня экспрессии ACE2-рецептора были выбраны клеточные линии, происходящие из почечной ткани различных видов животных, которые характеризуются разной степенью гомологии ACE2-рецептора с ACE2-рецептором человека. Как показали результаты выполненных к настоящему времени исследований *in silico*, для приматов *Chlorocebus aethiops* (африканская зелёная мартышка) и *Macaca mulatta* (макака резус) имеет место 100% совпадение 25 аминокислотных остатков, участвующих в связывании с S-белком, с аналогичными аминокислотами в составе ACE2-рецептора человека (25/25); средняя степень гомологии (21/25) установлена для *Bos taurus* (бык), низкая (19/25) — для *Canis lupus familiaris* (собака) и *Sus scrofa* (свинья). При этом процент сходства полных нуклеотидных последовательностей ACE2 составляет около 95% для приматов и 78,8% — для *Bos taurus* (бык), 83,3% — для *Canis lupus familiaris* (собака) и 81,4% — *Sus scrofa* (свинья) [9].

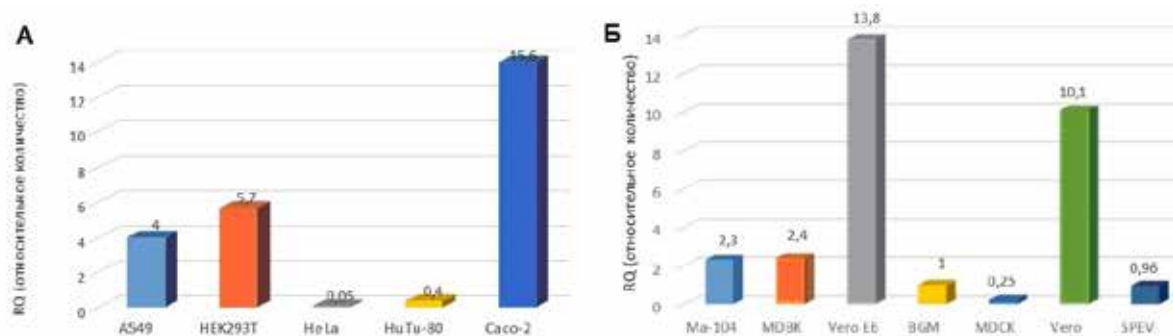


Рисунок 1 — Сравнительный анализ уровня экспрессии гена, кодирующего ACE2-рецептор, в клеточных линиях человека (А) и животных (Б)

Результаты проведённых экспериментов показали, что в клетках культур Vero и VeroE6 экспрессия гена *ACE2* максимальна, при этом её уровень более чем в 4 раза превышает таковой для остальных исследованных клеточных линий. Помимо культур клеток приматов ген *ACE2* также экспрессировался в клетках MDBK и СПЭВ, тогда как в клетках MDCK экспрессии ACE2 не наблюдалось (рисунок 1Б).

TMPRSS2 принадлежит к семейству трансмембранных сериновых протеаз (TTSP), которое включает 19 поверхностно-экспрессируемых трипсиноподобных мультидоменных ферментов (сериновых протеаз), участвующих в протеолитических каскадах по ремоделированию внеклеточного матрикса и активации мембранных белков, а также играющих важную роль в поддержании гомеостаза эпителиальных клеток [10]. Функции TMPRSS2 в организме человека реализуются в ходе целого ряда физиологических и патологических процессов, таких как пищеварение, свёртывание крови, воспалительная реакция, инвазия опухолевых клеток. TMPRSS2 экспрессируется в различных органах и тканях человека, включая предстательную железу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, а также в печени, почках, поджелудочной железе, тимусе и слюнных железах [11]. Интересно, что степень гомологии TMPRSS2 между человеком и другими видами млекопитающих существенно ниже по сравнению с гомологией ACE2. Так, например, у *Macaca mulatta* гомология

ACE2 с человеком составляет 94,96%, тогда как для TMPRSS2 — 88,06% [12].

Анализ полученных нами данных показал, что среди клеточных линий человека наибольший уровень экспрессии гена *TMPRSS2* наблюдался для клеточных культур HEK293T и Caco-2 (рисунок 2А). Следует упомянуть, что клеточная линия Caco-2 также характеризовалась максимальным значением уровня мРНК гена *ACE2* среди культур человеческого происхождения, исследованных в эксперименте. Отсутствие экспрессии гена *TMPRSS2* было отмечено для культур клеток HeLa и A549.

Результаты сравнительного анализа уровня мРНК гена *TMPRSS2* для клеточных культур животного происхождения, проведённого методом ОТ-ПЦР, показали, что максимальный уровень экспрессии гена *TMPRSS2* наблюдался для культуры клеток MDBK; детектируемый — для Vero E6, BGM и Ma-104. В клеточных линиях MDCK, СПЭВ и Vero ген *TMPRSS2* не экспрессировался (рисунок 2Б).

Группа цистеиновых катепсинов, принадлежащих к папаин-подобному семейству цистеиновых протеаз, у человека насчитывает 11 катепсинов (В, С, F, Н, К, L, О, S, V, X и W). Данные ферменты относятся к лизосомальным протеазам и участвуют преимущественно во внутриклеточном распаде белков, процессинге антигенов, МНС-II опосредованном иммунном ответе и апоптозе. Помимо этого, они задействованы в ряде биохимических процессов во внеклеточном матриксе. Как и другие катепсины, катепсин

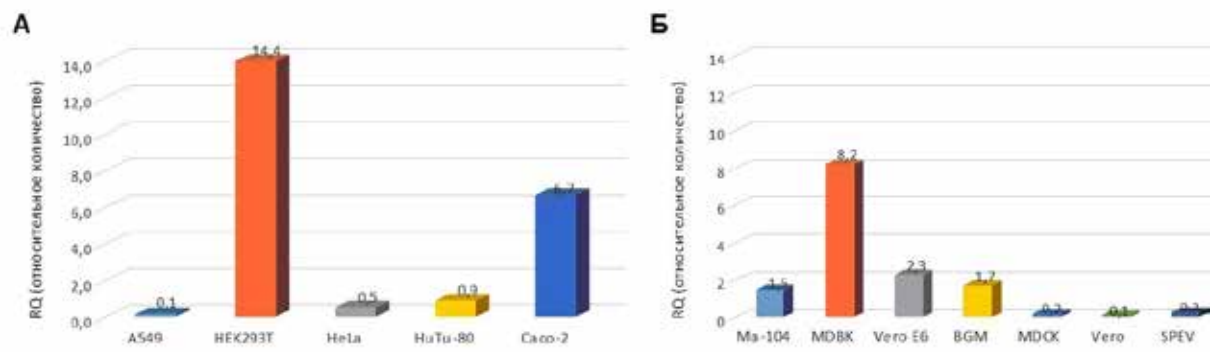


Рисунок 2 — Относительная экспрессия матричной РНК гена, кодирующего сериновую протеазу TMPRSS2, в различных клеточных культурах человека (А) и животных (Б)

L проявляет плейотропную активность в организме человека, главным образом участвуя в воспалительных процессах при различных патологических состояниях. К настоящему времени установлена доминирующая роль катепсина L в рецептор-опосредованном эндцитозном механизме инфицирования клеток при COVID-19 [2, 13].

По результатам количественной ОТ-ПЦР исследованные культуры клеток человеческого происхождения характеризовались разным уровнем экспрессии гена *CTSL*. Так, в клетках HuTu-80 мРНК данного гена не выявлялась, минимальное её количество детектировалось для клеточной линии HEK293T, средние значения были отмечены для Caco-2 и HeLa. Максимальный уровень экспрессии гена *CTSL* имел место для культуры A549 (рисунок 3А).

Среди культур животного происхождения наибольший уровень экспрессии гена *CTSL*

наблюдался для клеточной культуры Vero. Он же являлся максимальным среди всех исследованных в эксперименте клеточных линий. Культуры клеток BGM, Ma-104, Vero E6 имели сопоставимые уровни экспрессии гена, кодирующего катепсин L. Отсутствие экспрессии гена *CTSL* отмечено для клеточных линий MDBK, MDCK, СПЭВ (рисунок 3Б).

Заключение

На основании полученных результатов, а также анализа литературных данных можно выделить ряд особенностей применения различных клеточных культур для изучения коронавирусной инфекции.

Культура клеток Vero E6, происходящая из клеток почки африканской зелёной мартышки, как известно, является наиболее часто используемой клеточной моделью для накопления и изучения коронавируса SARS-CoV-2. Клетки Vero E6 в высокой

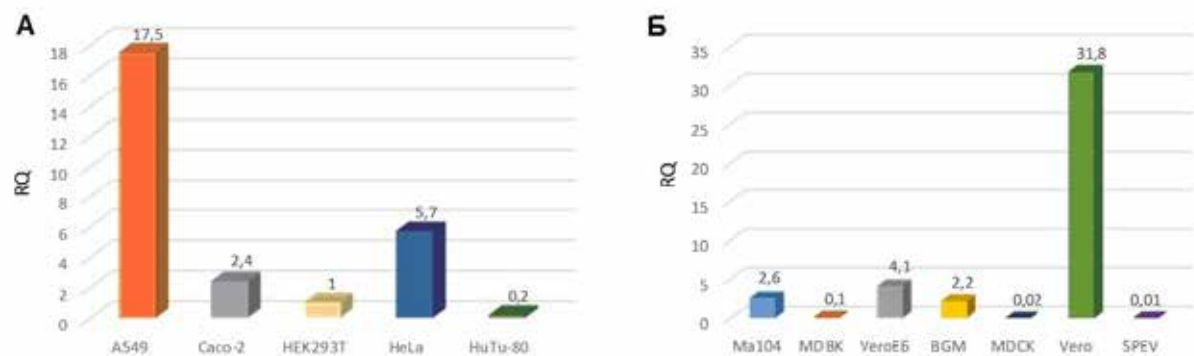


Рисунок 3 — Относительная экспрессия матричной РНК гена, кодирующего катепсин L, в различных клеточных культурах человека (А) и животных (Б)

степени экспрессируют ACE2-рецептор, SARS-CoV-2 проявляет в культуре выраженную цитопатогенность и эффективно реплицируется. Однако данная культура не всегда пригодна для решения отдельных специализированных задач. Так, например, Vero E6, не подходит в качестве клеточной системы для изучения патофизиологических внутриклеточных процессов в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, поскольку в клетках Vero E6 отсутствуют гены, кодирующие интерфероны I типа [14].

Важными характеристиками обладает клеточная линия человеческого происхождения Caco-2. В данной культуре накопление SARS-CoV-2 происходит в высоком титре без выраженного цитопатического эффекта [15]. При этом, ввиду эндогенной экспрессии ACE2, TMPRSS2 и катепсина L, Caco-2 является подходящим объектом для одновременного исследования обоих путей, используемых вирусом для проникновения в инфицируемые мишени. Кроме того, клеточная культура Caco-2 может представлять интерес для анализа эффективности ингибиторов протеаз при разработке подходов к лечению и профилактике COVID-19.

Культура клеток Vero в виду высокой эндогенной экспрессии CTSL при отсутствии экспрессии TMPRSS2 представляет собой удобную модель для изучения особенностей заражения клетки вирусом SARS-CoV-2 посредством формирования эндолизосом, когда праймирующую функцию для S-белка выполняют катепсины.

Для клеток HEK293T характерна относительно выраженная экспрессия TMPRSS2 при минимальном уровне эндогенного ACE2. Тем не менее, данная клеточная культура является ценным инструментом для проведения исследований, позволяющих оценить влияние экспрессии специфических белков на репликацию вируса, ввиду возможности эффективно трансфицироваться плазмидными ДНК и в последующем поддерживать продуктивную репликацию SARS-CoV-2. Подобный подход может быть использован, например, для изучения роли потенциальных клеточных рестрик-

ционных факторов на различных стадиях цикла репликации SARS-CoV-2, что важно для понимания процессов взаимодействия в системе «вирус-хозяин».

Клеточные культуры, экспрессирующие ключевые для инфицирования вирусом SARS-CoV-2 молекулы ACE2, TMPRSS2, катепсин L, могут быть использованы в качестве модельных систем в исследованиях по изучению механизмов взаимодействия между SARS-CoV-2 и различными клеточными мишенями, в том числе при анализе влияния на процессы заражения вирусом SARS-CoV-2 соотношения между активностью ACE2-рецептора и паттерном мембранно-ассоциированных и внутриклеточных протеаз.

Сведения о НИР. Исследование выполнено при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № M21КОВИД-028 от 01.02.2021, ГР № 20210926).

Библиографический список

1. Izaguirre, G. The proteolytic regulation of virus cell entry by furin and other proprotein convertases / G. Izaguirre // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, no. 9. – P. 837.
2. The role of cysteine peptidases in coronavirus cell entry and replication: the therapeutic potential of cathepsin inhibitors / A. Pišlar [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16, no. 11. e1009013.
3. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C.B. Jackson [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2022. – Vol. 23, no. 1. – P. 3-20.
4. Human immunodeficiency viruses pseudotyped with SARS-CoV-2 spike proteins infect a broad spectrum of human cell lines through multiple entry mechanisms / C. Xu [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, no. 6. – P. 953.
5. The SARS-CoV-2 spike protein has a broad tropism for mammalian ACE2 proteins / C. Conceicao [et al.] // *PLoS Biol.* – 2020. – Vol. 18, no. 12. e3001016.
6. SARS-CoV-2 pseudovirus infectivity and expression of viral entry-related factors ACE2, TMPRSS2, Kim-1, and NRP-1 in human cells from the respiratory, urinary, digestive, reproductive, and immune systems / F. Zhang [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93. – P. 6671-6685.
7. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development / M. Zhao [et al.] // *Signal Transduct. Target Ther.* – 2021. – Vol. 6, no. 1. – P. 134.
8. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells /

Y. Wang [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2020. – Vol. 17, no. 11. – P. 1522-1531.

9. Evaluating angiotensin-converting enzyme 2-mediated SARS-CoV-2 entry across species / H-L. Zhang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2021. – Vol. 296. – P. 100435.

10. Structure and activity of human TMPRSS2 protease implicated in SARS-CoV-2 activation / B. Fraser [et al.] // Nat. Chem. Biol. – 2022. – Vol. 18, no. 9. – P. 963-971.

11. Wettstein, L. The transmembrane protease TMPRSS2 as a therapeutic target for COVID-19 treatment / L. Wettstein, F. Kirkhoff, J. Munch // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, no. 3. – P. 1351.

12. Huang, C. Comparative analyses of ACE2 and TMPRSS2 gene: implications for the risk to which

vertebrate animals are susceptible to SARS-CoV-2 / C. Huang, Y. Jiang, J. Yang // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93, no. 9. – P. 5487-5504.

13. Berdowska, I. Cathepsin L, transmembrane peptidase/serine subfamily member 2/4, and other host proteases in COVID-19 pathogenesis – with impact on gastrointestinal tract / I. Berdowska, M. Matusiewicz // World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, no. 39. – P. 6590-6600.

14. The genome landscape of the african green monkey kidney-derived Vero cell line / N. Osada [et al.] // DNA Res. – 2014. – Vol. 21, no. 6. – P. 673-683.

15. Culture of SARS-CoV-2 in a panel of laboratory cell lines, permissivity, and differences in growth profile / N. Wurtz [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 40, no. 3. – P. 477-484.

E.G. Fomina, E.E. Grigorieva, V.V. Zverko, A.D. Korzheeva

A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF KEY PROTEINS INVOLVED IN THE ENTRY OF CORONAVIRUS INTO DIFFERENT TYPES OF CELL CULTURES

The expression of specific receptors and proteases in each cell type determines the relative preference for different modes of SARS-CoV-2 entry. This includes entry through TMPRSS2-mediated fusion of the viral and host cell membranes, as well as entry through endocytosis, which involves the activity of cathepsin L. Cathepsin L is responsible for cleaving the viral S protein, and its expression level can affect the efficiency of viral entry. The expression level of mRNA for three key proteins involved in SARS CoV-2 entry into host cells (ACE2 receptor, TMPRSS2 serine protease, and cathepsin L) was assessed in human cell lines from various tissues (n=5), and in cell lines derived from the kidneys of different animal species (n=7). The highest level of *ACE2* gene expression was observed in the human colon adenocarcinoma cell line Caco-2, and in the Vero and VeroE6 cells (derived from African green monkey kidneys), the expression of this gene was more than four times higher than in the other studied animal cell lines. Among human cell lines, the highest level of *TMPRSS2* gene expression was observed in HEK293T (embryonic kidney) and Caco-2 cells, and among animal cell cultures, it was seen in MDBK (domestic bovine kidney) cells. The maximum level of CTSL mRNA expression was found in A549 (human lung cancer) cells. These findings are important for selecting a model system to study the pathways used by the virus to enter target cells and to investigate various aspects of SARS-CoV-2's interaction with cells.

Key words: SARS-CoV-2; ACE2 receptor; serine protease TMPRSS; cathepsin L; cell cultures

Поступила 15.07.2025

УДК [618.38:616.155.011]-018.26/.46
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-34-41

Е.Г. Юркина, С.И. Кривенко,
Е.А. Примакова, Е.А. Назарова,
А.А. Сыманович, Н.И. Дедюля,
И.А. Романова, Е.А. Янушевская,
В.В. Смольникова, Д.Ю. Ефимов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО МОЗГА

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

Целью данного исследования являлась оценка продукции цитокинов и факторов роста (IL-6 (interleukin-6, интерлейкин-6), HGF (hepatocyte growth factor, фактор роста гепатоцитов), NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов), VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов A), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, растворимая молекула адгезии сосудистых клеток-1), MCP-3 (monocyte chemotactic protein 3, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-3), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая молекула межклеточной адгезии-1), TGF β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета), P-selectin (P-selectin, P-селектин) и E-selectin (E-selectin, E-селектин)) в супернатантах культур мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона, амниотической мембраны и пупочного канатика), жировой ткани и костного мозга. Установлено, что МСК, полученные из различных тканевых источников, значительно отличаются по уровням секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. Полученные результаты обосновывают выбор оптимального тканевого источника для получения биомедицинских клеточных продуктов на основе МСК человека с улучшенными целевыми свойствами для повышения регенераторного и противовоспалительного эффекта клеточной терапии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, плацентарно-пуповинный комплекс, жировая ткань, костный мозг, растворимые факторы

Введение

МСК считаются одним из наиболее перспективных типов клеток для применения в клеточной терапии. Характеристики, которые демонстрируют высокий терапевтический потенциал МСК, включают потенциал к множественной дифференцировке, способность секретировать факторы роста, которые могут стимулировать рост клеток и восстановление тканей; функцию иммуномодуляции и иммуносупрессии; ограниченную экспрессию главного комплекса гистосовместимости II и костимулирующих молекул. МСК разного происхождения от-

личаются по секреции различных факторов роста и цитокинов, таких как HGF, TGF- β , IL-6, VEGF-A, MCP-1, MCP-3, sVCAM-1, NGF, sICAM-1, E-selectin и другие, которые играют важную роль не только в иммуномодуляции, но и в стимуляции пролиферации клеток, дифференцировки, роста и восстановления тканей [1–2].

HGF является важным фактором, который не только способствует росту клеток, морфогенезу и регенерации тканей [3], но также играет регуляторную роль в индукции толерогенных дендритных клеток и регуляторных Т-клеток [4]. МСК секретируют

VEGF-A, который играет ключевую роль в ангиогенезе (образовании новых кровеносных сосудов) и регенерации тканей. Исследования показали, что МСК могут способствовать ремоделированию сосудов и ускорять восстановление тканей за счёт увеличения продукции данного фактора роста. При определённых условиях, таких как воздействие воспалительных стимулов или взаимодействие с иммунными клетками, МСК могут продуцировать IL-6. Уровень секреции IL-6 зависит от источника изоляции МСК, условий их культивирования и микросредовых сигналов [5, 6].

В то время, как МСК продемонстрировали свою способность подавлять продукцию IL-6 иммунными клетками, такими как макрофаги и Т-клетки, посредством паракринной сигнализации и иммуномодулирующих механизмов, было также показано, что IL-6, полученный из МСК, стимулирует или модулирует активность других иммунных клеток, тем самым влияя на эндогенные уровни IL-6 [7]. Перемещение МСК в кровотоке и трансэндотелиальная миграция являются одним из важнейших этапов хоуминга. Молекулы адгезии играют важную роль в миграции МСК. Исследования с блокированием интегринов и нокаутингом генов подтвердили, что миграция МСК связана с их взаимодействием с интегринами и селектинами. МСК секретируют молекулы адгезии, включая VCAM-1 и ICAM-1 [8].

Было показано, что МСК способны мигрировать в воспалённые ткани в ответ на сигналы хемокинов и хемокиновых рецепторов, которые индуцируются при воспалительных состояниях [9]. MCP-1 участвует в миграции МСК в повреждённую ткань. Показано, что MCP-1 способствует привлечению моноцитов к месту воспаления [10]. Всё больше данных свидетельствует о том, что NGF влияет на выживаемость МСК, их дифференцировку и даже на их способность модулировать иммунную систему [11].

В настоящем исследовании представлены результаты сравнительного анализа се-

креции факторов роста и цитокинов МСК, полученных из плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга, свидетельствующие о том, что тканевое происхождение МСК влияет на уровень продукции клетками растворимых факторов, может оказывать существенное влияние на противовоспалительный и регенераторный потенциал клеток и должно учитываться при клиническом применении.

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись супернатанты культур МСК, выделенных из образцов плаценты (n=21), жировой ткани (n=21) и костного мозга (n=21).

Образцы плацент получали от здоровых обследованных рожениц, которым было проведено родоразрешение методом кесарева сечения, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Основаниями для забора плаценты являлись отрицательные результаты обследования рожениц на наличие инфекций (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, сифилис, токсоплазмоз) и отсутствие онкологических заболеваний. Промежуток времени от момента забора до выделения клеток составлял не более 6 часов. МСК из децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона и амниотической мембраны выделяли путём расщепления тканей раствором ферментов 0,1% коллагеназы I типа и диспазы 5 мг/мл. Из пупочного канатика клетки получали методом эксплантации механически гомогенизированных фрагментов ткани в культуральные флаконы в среде для культивирования клеток.

Жировую ткань для изоляции МСК получали в ходе операции мультиоргана забора от донора с констатированной смертью мозга и бьющимся сердцем. Выделение клеток проводили путём обработки фрагмента жировой ткани равным объёмом 0,06% раствора коллагеназы I типа с последующей нейтрализацией и отмывкой центрифугированием. Костный мозг получали от здоровых доноров гемопоэти-

ческих стволовых клеток, подписавших информированное согласие. Мононуклеарные клетки костного мозга выделяли по общепринятой методике на градиенте плотности Histopaque-1077.

Подсчёт мононуклеарных клеток проводили по стандартной методике с уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Клеточные культуры исследовали на универсальном инвертированном микроскопе («Micros» (Австрия) и «Nikon» (Япония)) с применением методов фазового контраста. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего. Для идентификации МСК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель моноклональных антител: CD45 PC7, CD34 APC, CD105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD9 FITC, CD44 PE, CD31.

Для оценки продукции растворимых факторов использовали кондиционированную среду МСК 2-го пассажа. Определение концентрации продуктов секреции МСК проводили на анализаторе LumineX 200 мультиплексным анализом с использованием магнитных частиц в составе наборов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Стерильность клеточных продуктов определяли на автоматизированном анализаторе BacT/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе триптиказо-соевого бульона. В ходе исследования проводилось тестирование на анаэробную и аэробную флору, а также грибковые инфекции. Во всех случаях были получены отрицательные результаты.

Анализ результатов исследования проведены с использованием программы STATISTICA (Version 10, StatSoft Inc.), Microsoft Office и Microsoft Excel. Параметры распределения количественных переменных, которое было отличным от нормального, представлены медианой с 25% и 75% квартилями. Для анализа сравнения были применены непараметрические ме-

тоды: для сравнения в трёх и более группах использовали Kruskal — Wallis test, а для анализа сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали U-тест Mann — Whitney.

Результаты исследования

Ключевым механизмом реализации биологических эффектов МСК в организме является секреция различных факторов роста и цитокинов. В качестве факторов роста выступают сигнальные молекулы, регулирующие рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, отвечающие за коммуникацию между клетками, включая иммунный ответ. МСК из различных источников показали значительные различия в уровнях секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. В исследовании дана сравнительная оценка уровней продукции HGF, TGF- β , IL-6, VEGF-A, MCP-1, MCP-3, sVCAM-1, NGF, sICAM-1, P-selectin, и E-selectin различными популяциями МСК.

HGF — гепатоцитарный фактор роста, известный своей ролью в ангиогенезе, подавлении фиброза, клеточной пролиферации и иммуномодуляции, играет важную роль в терапевтическом потенциале МСК, особенно в регенеративной медицине. В супернатантах культур МСК, выделенных из плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга регистрировались существенные различия между уровнями продукции HGF ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test). Наиболее высокие концентрации HGF определялись в образцах супернатантов культур МСК, выделенных из ворсинок хориона и хориальной пластинки, по сравнению с МСК, полученными из других тканей (рисунок 1).

Цитокины, секретируемые МСК, играют жизненно важную роль в процессе ангиогенеза, опосредованного МСК [12]. Известно, что HGF играет важную роль в регуляции процессов ангиогенеза посредством индукции экспрессии VEGF-A. Однако в нашем исследовании при оценке уровней

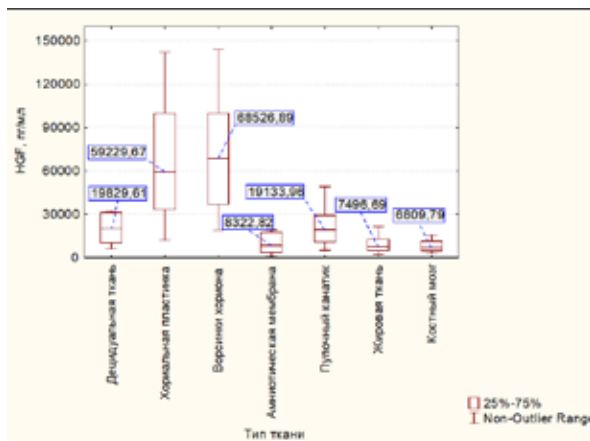


Рисунок 1 — Уровень секреции HGF в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

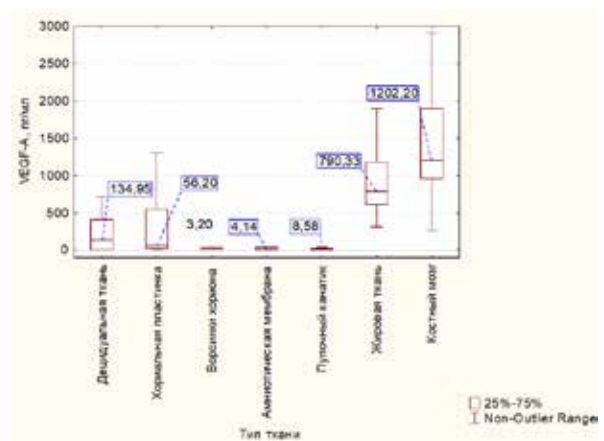


Рисунок 2 — Уровень секреции VEGF-A в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

продукции VEGF-A было установлено, что наиболее высоким уровнем секреции данного фактора роста характеризовались МСК из костного мозга и жировой ткани, а не МСК, полученные из тканей плацентарно-пуповинного комплекса человека ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 2).

IL-6 является одним из важнейших плеiotропных цитокинов, который влияет на пролиферацию, миграцию и дифференцировку МСК, играет ключевую роль в модуляции иммунного ответа, регуляции воспаления и различных физиологических процессах в организме. В нашем исследовании наиболее высоким уровнем продукции IL-6 из тканей плацентарно-пуповинного комплекса характеризовались МСК, полученные из хориальной пластинки (3779,75 [2118,53; 10000] пг/мл), которые по данному показателю статистически значимо превосходили аналогичные показатели для МСК из детородной ткани и амниотической мембраны (1907,24 [148,48; 20928,38] пг/мл; $p=0,049$ и 1281,96 [525,84; 5623,44] пг/мл; $p=0,002$ соответственно). По уровню продукции данного цитокина МСК из хориальной пластинки также превосходили МСК костного мозга 1902,31 [1048,22; 2454,05] пг/мл ($p=0,000005$) и жировой ткани 2020,05 [449,01; 3148,42] пг/мл ($p=0,0008$). Анало-

гичные результаты получены и для МСК из ворсинок хориона, которые характеризовались высокими уровнями продукции IL-6 (3833,05 [878,82; 10143] пг/мл) и по данному показателю превосходили МСК из костного мозга и жировой ткани (1902,31 [1048,22; 2454,05] пг/мл; $p=0,002$ и 2020,05 [449,01; 3148,42]; $p=0,005$ соответственно).

sICAM-1 представляет собой циркулирующую форму межклеточной адгезионной молекулы-1, её взаимодействие с МСК имеет важное значение в реализации механизмов как воспалительного ответа, так и регенерации. При стимуляции провоспалительными медиаторами межклеточная адгезионная молекула способствует мобилизации и трансэндотелиальной миграции циркулирующих клеток в поврежденные ткани. В нашем исследовании МСК из тканей плацентарно-пуповинного комплекса по уровню продукции sICAM-1 не имели статистически значимых различий, продуцировали данную биоактивную молекулу в сопоставимых концентрациях (от 50310 [4577; 350000] пг/мл до 65492 [13750; 350000] пг/мл) за исключением МСК пупочного канатика, уровень продукции в которых был в 3 раза выше (172513 [6505; 2191988] пг/мл). В образцах супернатантов культур МСК из жировой ткани и костного мозга регистрировались низкие уровни

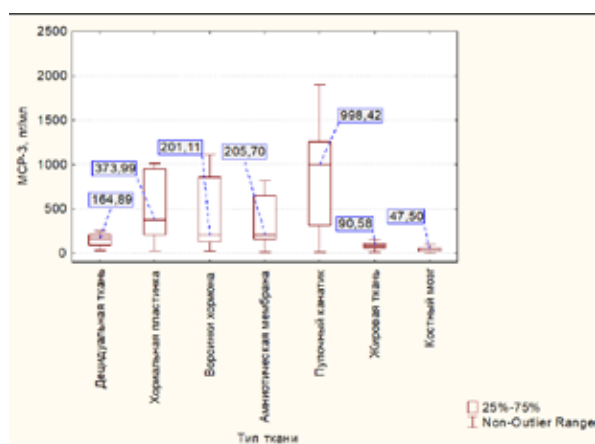


Рисунок 3 — Уровень секреции МСР-3 в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

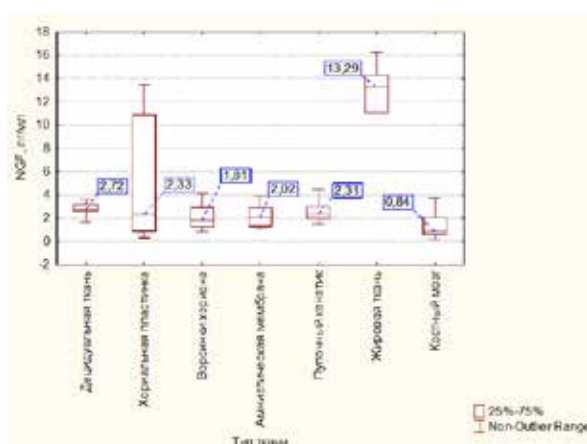


Рисунок 4 — Уровень секреции NGF в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

секреции данной молекулы межклеточной адгезии (11539 [4832; 357258] пг/мл и 6817 [3928; 350000] пг/мл соответственно).

В исследовании дана оценка секреции хемокинов, которые участвуют в хоуминге МСК. МСР-3 играет роль в миграции МСК в очаг повреждения при реализации регенераторных эффектов. В нашем исследовании наиболее высокий уровень МСР-3 продуцировали МСК, полученные из пупочного канатика по сравнению с МСК из других источников, в то время как самые низкие концентрации регистрировались в супернатантах МСК из костного мозга и жировой ткани ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 3).

Ещё одной важной сигнальной молекулой, секретлируемой МСК и играющей значительную роль в реализации их иммуномодулирующих эффектов, является МСР-1. Нами регистрировались для всех исследованных типов МСК сопоставимые значения продукции данной биоактивной молекулы, за исключением МСК из костно-

го мозга, для которых определялись наиболее низкие концентрации МСР-1 (3149,14 [2212,69; 7966,01] пг/мл) (таблица 1).

Нейротропное действие МСК является важным свойством, понимание механизмов которого представляется значимым для развития новых направлений регенеративной медицины, направленных на восстановление в первую очередь повреждённых тканей головного мозга. В нашем исследовании установлено, что МСК из жировой ткани характеризовались наиболее высоким уровнем секреции NGF по сравнению с МСК, выделенным из тканей плацентарно-пуповинного комплекса и костного мозга ($p=0,0007$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 4).

Селектины играют ключевую роль в перемещении МСК к очагам воспаления и повреждения. В нашем исследовании показатели продукции P-selectin для МСК, выделенных из костного мозга, характеризовались самыми высокими значениями — 47467 [30352; 57670] пг/мл, в то время как в

Таблица 1 — Уровень секреции МСР-1 в культурах МСК из плацентарно-пуповинного комплекса и жировой ткани по отношению к МСК из костного мозга

Тип ткани	Уровень секреции МСР-1, пг/мл	Уровень значимости, p
Децидуальная ткань	7479,97 [753,97; 9325,49]	0,049
Амниотическая мембрана	7887,18 [539,17; 9249,06]	0,02
Хориальная пластинка	7769,88 [2311,96; 9602,10]	0,046
Пупочный канатик	8616,42 [4015,76; 10869,93]	0,0004

супернатантах культур МСК из децидуальной ткани наблюдались самые низкие значения — 32617 [29084; 49697] пг/мл ($p=0,01$).

Немаловажным фактором, участвующим в биологических процессах, включая регуляцию пролиферации клеток, дифференцировку, миграцию и продукцию внеклеточного матрикса, является TGF- β . В нашем исследовании уровни секреции E-selectin и TGF были сопоставимы для культур МСК, полученных из различных источников.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Du W.J. et al., которые показали, что концентрация HGF в супернатантах МСК, полученных из перинатальных тканей значительно выше (для МСК плацентарных тканей — 9466 пг/мл; пупочного канатика — 7694 пг/мл), чем в МСК, полученных из взрослых тканей (МСК из костного мозга — 119 пг/мл; МСК из жировой ткани — 1589 пг/мл) ($n=3$, $p<0,05$) [13].

Du W.J. et al. также сообщали, что МСК, полученные из ворсинок хориона, секретируют высокие концентрации sVCAM-1 и демонстрировали терапевтический ангиогенез у мышей с ишемией задних конечностей. Эти исследования указали на возможную корреляцию между более высокой экспрессией sVCAM-1 на МСК и более высокой проангиогенной активностью. Также было показано, что МСК с более высокой экспрессией sVCAM-1 обладают более выраженным паракринным эффектом [13]. В нашем исследовании МСК из хориальной пластинки и ворсинок хориона также демонстрировали более высокие уровни секреции sVCAM-1, которые составили 29491 [16543; 119806] пг/мл и 26761 [14748; 108798] пг/мл соответственно. Для культур МСК из децидуальной ткани, амниотической мембраны, пупочного канатика, жировой ткани и костного мозга концентрации молекулы клеточной адгезии были сопоставимы.

Amable et al. продемонстрировали, что МСК жировой ткани ($620,7 \pm 49,4$ пг/мл), костного мозга ($697,6 \pm 232,8$ пг/мл) и

Вартоновского студня пупочного канатика ($4001,0 \pm 1484,1$ пг/мл) секретируют высокие концентрации IL-6, однако наиболее высокий уровень продукции данного цитокина наблюдался в супернатантах МСК Вартоновского студня пупочного канатика [14]. Nasir G.A. et al. продемонстрировали, что совместное введение мышам МСК из костного мозга с IL-6 гораздо более эффективно в терапии фиброза печени, по сравнению с введением одних только МСК [15]. Исходя из полученных результатов можно предположить, что МСК, полученные из хориальной пластинки и ворсинок хориона, будут наиболее подходящими кандидатами для терапии заболеваний печени, поскольку эти клетки секретируют более высокие концентрации HGF, sVCAM-1 и IL-6.

По данным исследования Du W.J. et al. уровень секреции MCP-1 сопоставим для МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, что также не противоречит нашим результатам.

Amable et al. показали в своём исследовании, что МСК, изолированные из жировой ткани, секретируют более высокий уровень фактора TGF- β по сравнению с МСК из костного мозга. В нашем исследовании концентрации TGF- β были сопоставимы для культур клеток, полученных из всех исследуемых тканей, что может быть связано с условиями их культивирования [14].

По данным Du W.J. et al. концентрации VEGF в супернатантах культур МСК из костного мозга, плаценты и амниотической мембраны существенно превышали аналогичные показатели для МСК пупочного канатика [13]. В нашем исследовании МСК, изолированные из пупочного канатика, секретируют более высокий уровень VEGF-A по сравнению с МСК амниотической мембраны, однако статистически значимых различий не наблюдалось. Различия между нашими результатами и данными других исследователей может быть связано с методологическими различиями выделения и культивирования МСК.

Несмотря на наличие опубликованных исследований [9, 13, 14], сравнивающих

фенотипические и функциональные характеристики МСК различного происхождения, результаты не позволяют в полной мере охарактеризовать особенности секреции растворимых факторов в зависимости от тканевого происхождения МСК. На основании данных нашего исследования можно предположить, что МСК, выделенные из амниотической мембраны, будут стимулировать регенерацию тканей, подавляя воспаление и предотвращая иммунное отторжение после трансплантации органов. МСК из децидуальной ткани могут быть рекомендованы для лечения заболеваний солидных органов благодаря их иммуномодулирующим свойствам, а также их способности к восстановлению тканей. Преимущественная продукция таких растворимых факторов, как sICAM-1, MCP-1, MCP-3, NGF МСК пупочного канатика свидетельствует о перспективности данного типа клеток для восстановления сердечной ткани, регенерации печени и лечения неврологических заболеваний по сравнению с клетками из других источников. МСК костного мозга применяются для снижения иммуносупрессии и улучшения функции трансплантата после трансплантации, используя их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства для повышения иммунной толерантности. МСК жировой ткани могут применяться для терапии заболеваний печени и почек, а также неврологических заболеваний.

Заключение

В данном исследовании на основании сравнительного анализа установлены существенные различия в секреции растворимых факторов МСК различного происхождения. Было показано, что МСК, выделенные из хориальной пластинки и ворсинок хориона, характеризовались наиболее высокой продукцией HGF, sVCAM-1 и IL-6, по сравнению с МСК из других источников. Также следует отметить, что клетки из плацентарно-пуповинного комплекса показали более высокие концентрации секреции MCP-1, MCP-3 и sICAM-1, в

отличие от МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, которые продуцировали высокие концентрации VEGF-A. Уровни секреции E-selectin и TGF были сопоставимы для культур МСК различного происхождения. Полученные данные о цитокин-продуцирующих свойствах МСК плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга могут быть использованы в регенеративной медицине для получения биомедицинских клеточных продуктов с заданными целевыми свойствами, предназначенных для восстановления различных типов тканей организма.

Библиографический список

1. Interactions of chemokines and chemokine receptors mediate the migration of mesenchymal stem cells to the impaired site in the brain after hypoglossal nerve injury / J. Ji, B. He, S. Dheen [et al.] // *Stem Cells*. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 415-427.
2. The *in vitro* migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities / A. Ponte, E. Marais, N. Gallay [et al.] // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25, № 7. – P. 1737-1745.
3. Matsumoto, K. Hepatocyte growth factor (HGF) as a tissue organizer for organogenesis and regeneration / K. Matsumoto, T. Nakamura // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1997. – Vol. 239, №3. – P. 639-644.
4. Hepatocyte growth factor inhibits CNS autoimmunity by inducing tolerogenic dendritic cells and CD25+Foxp3+ regulatory T cells / M. Benkhoucha, M. Santiago-Raber, G. Schneider [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107, №14. – P. 6424-6429.
5. Intracellular role of IL-6 in mesenchymal stromal cell immunosuppression and proliferation / A. Dorronsoro, V. Lang, I. Ferrin [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 1-12.
6. Expression of inflammatory cytokines in mesenchymal stem cells derived from proximal humerus fractures / M. M. Viveiros, M. E. Viveiros, M. Silva [et al.] // *Stem Cell Investig*. – 2022. – Vol. 9, №3. – P. 1-18.
7. Song, N. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential / N. Song, M. Scholtemeijer, K. Shah // *Trends Pharmacol Sci*. – 2020. – Vol. 41, №9. – P. 653-664.
8. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton [et al.] // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25, №11. – P. 2739-2749.
9. Comparative analysis of chemokine receptor expression in mesenchymal stem cells derived from hu-

man bone marrow and adipose tissue / K. Ahmadian, A. Bahrami, M. Ebrahimi [et al.] // J Mol Neurosci. – 2011. – Vol. 44, №3. – P. 178-185.

10. Eseonu, O. Homing of mesenchymal stem cells: mechanistic or stochastic? Implications for targeted delivery in arthritis / O. Eseonu, C. De Bari // Rheumatology (Oxford). – 2015. – Vol. 54, №2. – P. 210-218.

11. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies / Z. Kangkang, Y. Yu, T. Guangzhao [et al.] // Stem Cells Transl Med. – 2021. – Vol. 10, №7. – P. 1008-1020.

12. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis / A. Bronckaers, P. Hilken, W. Martens

[et al.] // Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 143, №2. – P. 181-196.

13. Heterogeneity of proangiogenic features in mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord, and placenta / W. J. Du, Y. Chi, Z. X. Yang [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2016. – Vol. 7, №1. – Article 163.

14. Protein synthesis and secretion in human mesenchymal cells derived from bone marrow, adipose tissue and Wharton's jelly / P. R. Amable, M. V. Teixeira, R. B. Carias [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2014. – Vol. 5, №2. – Article 53.

15. Mesenchymal stem cells and interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice / G. A. Nasir, S. Mohsin, M. Khan [et al.] // J Transl Med. – 2013. – Vol 11. – Article 78.

**E.G. Yurkina, S.I. Krivenko, E.A. Primakova, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich,
N.I. Dedyulya, I.A. Romanova, E.A. Yanushevskaya, V.V. Smolnikova, D.Yu. Efimov**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PRODUCTION OF SOLUBLE
FACTORS BY MESENCHYMAL STEM CELLS OF THE PLACENTA-
UMBILICAL CORD COMPLEX, ADIPOSE TISSUE AND BONE MARROW**

Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult multipotent cells capable of self-renewal and differentiation into various cell types. MSCs can be isolated from various sources, such as the placenta-umbilical cord complex, bone marrow, adipose tissue, etc. The aim of this study was to evaluate the production of cytokines and growth factors (IL-6, HGF, NGF, VEGF-A, MCP-1, sVCAM-1, MCP-3, BDNF, sICAM, TGF β , P-selectin and E-selectin) in the supernatants of MSC cultures obtained from placenta-umbilical cord complex tissues (decidual tissue, chorionic plate, chorionic villi, amniotic membrane and umbilical cord), adipose tissue and bone marrow. MSCs obtained from different sources showed significant differences in the levels of secretion of produced growth factors and cytokines.

Key words: *mesenchymal stem cells, placenta-umbilical cord complex, adipose tissue, bone marrow, soluble factors*

Поступила 11.08.2025

PHENOBARBITAL-INDUCED CD4+ UP-REGULATION PREDICTS SEIZURE REDUCTION IN EPILEPSY

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Belarus;

²Al-Kadhimiya Teaching Hospital, Alkadhmiya, Iraq

In this prospective pilot cohort study (November–December 2024, Kadhimiya Hospital, Iraq), 40 patients (26 men, 14 women; ages 25–50) with confirmed epilepsy received oral phenobarbital (10 mg/mL, 12 weeks). CD4+ concentrations (ng/mL via ELISA after MACS isolation) and seizure frequency were assessed pre- and post-treatment. Paired t-tests, ANOVA, and Pearson correlations were used ($p < 0.05$ significant; effect sizes reported). CD4+ levels increased from 15.2 ± 4.3 ng/mL to 22.8 ± 5.6 ng/mL ($p < 0.001$; Cohen's $d = 1.35$; 95% CI for difference: 5.9–9.3). Seizure frequency decreased by 78% (8.9 ± 3.79 to 1.93 ± 1.53 ; $p < 0.001$; Cohen's $d = 2.01$). Post-treatment CD4+ inversely correlated with seizure frequency ($r = -0.62$, $p < 0.001$; 95% CI: -0.78 to -0.40) and positively with clinical response ($r = 0.85$, $p < 0.001$; 95% CI: 0.75 to 0.91). Patients with CD4+ > 22 ng/mL had 83% response rate versus 42% below. Females showed higher response rates (80% versus 73% males) despite lower CD4+ folds. Thus, PB is associated with CD4+ upregulation and seizure reduction, suggesting potential as a biomarker of therapeutic response.

Key words: epilepsy, phenobarbital, CD4+ lymphocytes, immunomodulation, biomarkers

Introduction

Epilepsy, a chronic neurological disorder characterized by recurrent unprovoked seizures, affects approximately 50 million people worldwide, with significant morbidity and socioeconomic burden, particularly in resource-limited settings [1]. The cornerstone of management remains antiseizure medications (ASMs), which suppress neuronal hyperexcitability. Phenobarbital (PB), a barbiturate used for over a century, is a first-line ASM in low- and middle-income countries due to its affordability and efficacy [2]. Its primary mechanism involves enhancing GABA-mediated inhibition via GABAA receptor modulation [3]. However, emerging evidence suggests PB also modulates neuroimmune interactions, which are increasingly recognized in epileptogenesis [4].

Neuroinflammation, including microglial activation and immune cell infiltration, is prominent in drug-resistant epilepsy (DRE). CD4+ T lymphocytes, key adaptive immunity regulators, are implicated: DRE patients show elevated proinflammatory Th1/Th17

subsets, releasing cytokines (e.g., IL-17A, TNF- α , IFN- γ) that promote blood-brain barrier disruption and neuronal injury [5]. Conversely, regulatory T cells (Tregs) may mitigate inflammation and seizures in preclinical models [6].

ASMs like PB influence immune parameters, reducing lymphocyte cytotoxicity and CD4+/CD8+ ratios [7]. PB shows milder immunosuppression than other barbiturates and inhibits microglial activation in models [8]. Yet, clinical data linking PB-induced CD4+ changes to seizure outcomes are scarce.

This prospective pilot study hypothesized that PB upregulates CD4+ lymphocytes in patients with epilepsy, correlating with reduced seizure frequency.

Methods

Study Design and Participants

This prospective pilot cohort study was conducted at the Neurology Department, Kadhimiya Hospital, Baghdad, Iraq (October–December 2024).

Forty patients with epilepsy (26 men, 14 women; ages 25-50) were enrolled. Diagnosis followed ILAE guidelines [1].

Inclusion: Confirmed epilepsy (focal/generalized), age 25-50, treatment-naïve or stable ASM for ≥ 6 months, informed consent.

Exclusion: Immunomodulatory therapies, autoimmune disorders, significant comorbidities, pregnancy/lactation, PB hypersensitivity.

Sample size was powered (80% power, effect size 0,5, alpha 0,05) for CD4+ differences, targeting 34; 40 enrolled for dropouts.

Intervention

Patients received phenobarbital (PB) at a standardized dose of 10 mg/mL, administered orally as part of their treatment regimen. The treatment duration was 12 weeks, with PB administered daily at a dose adjusted to achieve therapeutic plasma levels (15-40 μ g/mL), monitored via regular blood tests.

Compliance was assessed through patient diaries and pill counts, with adherence rates $>90\%$ required for inclusion in the final analysis. Pre-treatment baseline assessments were conducted within 1 week prior to initiating PB, and post-treatment assessments were performed within 1 week after completing the 12-week treatment period.

Data Collection

Peripheral blood samples (5 mL) were collected from each participant at baseline (pre-treatment) and post-treatment using sterile venipuncture techniques into EDTA-coated tubes. Samples were processed within 2 hours of collection to ensure cell viability. CD4+ T-cells were isolated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) using a magnetic-activated cell sorting (MACS) system (Miltenyi Biotec, Germany), following the manufacturer's protocol.

CD4+ lymphocyte concentrations were quantified in ng/mL using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (e.g., Human CD4 ELISA Kit, Abcam, catalog number ab133616), with a sensitivity of 0,1 ng/mL and intra- and inter-assay coefficients of variation $<10\%$.

The ELISA procedure was performed in duplicate for each sample, and mean values

were used for analysis. Calibration curves were generated using standard controls provided in the kit, ensuring linearity across the measurement range (0,1-100 ng/mL).

Seizure frequency was recorded via standardized patient diaries, cross-verified through clinical interviews at baseline and post-treatment visits. Seizure frequency was expressed as the number of seizures per month, with baseline frequency calculated over the 3 months prior to enrollment and post-treatment frequency calculated over the final 4 weeks of treatment.

Epilepsy type (focal or generalized) was classified based on EEG findings and clinical presentation, adhering to ILAE criteria.

Demographic and clinical data, including age, sex, epilepsy duration, and prior ASM use, were collected via structured questionnaires and medical record reviews.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables (e.g., CD4+ levels, seizure frequency) were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD), and categorical variables (e.g., response categories, epilepsy type) were expressed as frequencies and percentages. Normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test, confirming that CD4+ levels and seizure frequency data were normally distributed ($p > 0,05$).

Paired t-tests were used to compare pre- and post-treatment CD4+ levels and seizure frequencies within the cohort. Independent t-tests examined differences in CD4+ induction and response rates between gender groups (male/female). One-way analysis of variance (ANOVA) assessed differences in CD4+ levels across epilepsy types (focal/generalized), followed by post hoc Bonferroni tests for pairwise comparisons to control for multiple comparisons.

Pearson correlation coefficients were calculated to evaluate relationships between:

- post-treatment CD4+ levels and seizure frequency, and
- CD4+ induction (fold change) and treatment response.

Clinical response was categorized as «no response» (no reduction in seizure frequency), «partial response» (<50% reduction in seizure frequency), or «full response» (≥50% reduction in seizure frequency), based on established epilepsy research criteria. A two-tailed p -value < 0,05 was considered statistically significant for all analyses. Effect sizes were reported where applicable (e.g., Cohen's d for t -tests, eta-squared for ANOVA) to quantify the magnitude of observed differences.

Ethical Considerations

The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of Kadhimiya Hospital, and all procedures adhered to the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment, with consent forms available in Arabic and English to ensure comprehension. Participants were informed of their right to withdraw from the study at any time without penalty. Confidentiality was maintained by assigning unique study identifiers to all data, with personal information stored in a secure, password-protected database accessible only to the research team. No adverse immune events (e.g., hyperinflammatory responses, infections) were reported during the study, and CD4+ levels remained within physiologic limits (<50 ng/mL), minimizing risks to participants. Safety monitoring included regular clinical assessments and blood tests to detect potential PB-related adverse effects (e.g., hepatotoxicity, hematologic abnormalities).

Results

Forty patients with epilepsy were enrolled and analyzed (no dropouts). Baseline characteristics included a mean age of 37,5±8,2 years (95% CI: 34,9-40,1), with 26 (65%) men and 14 (35%) women. Epilepsy types were focal in 28 (70%) and generalized in 12 (30%), with a mean duration of 8,3±4,1 years (95% CI: 7,1-9,5). Thirty-two patients (80%) were on stable prior antiseizure medications. Baseline seizure frequency was 8,9±3,79 seizures per month (95% CI: 7,7-10,1), and baseline

Table 1 – Baseline characteristics of study participants (N = 40)

Characteristic	Value
Age, years (mean ± SD; 95% CI)	37,5 ± 8,2 (34,9-40,1)
Sex, n (%)	
Male	26 (65%)
Female	14 (35%)
Epilepsy type, n (%)	
Focal	28 (70%)
Generalized	12 (30%)
Epilepsy duration, years (mean ± SD; 95% CI)	8,3 ± 4,1 (7,1-9,5)
Prior ASM use, n (%)	32 (80%)
Baseline seizure frequency, seizures/month (mean ± SD; 95% CI)	8,9 ± 3,79 (7,7-10,1)
Baseline CD4+ concentrations, ng/mL (mean ± SD; 95% CI)	15,2 ± 4,3 (13,8-16,6)

Table 2 – CD4+ concentrations (ng/mL) before and after PB treatment (N=40)

Group	Mean ± SD (95% CI)	Range	p-value	Effect Size (Cohen's d)
Pre-treatment	15,2 ± 4,3 (13,8-16,6)	7,9-23,0	<0,001	1,35
Post-treatment	22,8 ± 5,6 (21,0-24,6)	15,9-37,5		

CD4+ concentrations were 15,2±4,3 ng/mL (95% CI: 13,8-16,6; table 1).

Phenobarbital treatment significantly increased CD4+ lymphocyte levels in epileptic patients. The mean CD4+ concentration rose from 15,2±4,3 ng/mL pre-treatment to 22,8±5,6 ng/mL post-treatment, representing a 49,7% increase (Δ = +7,6 ng/mL, paired t -test, $t(39)$ = 8,54, p < 0,001, Cohen's d = 1,35; table 2).

The post-treatment distribution showed greater variability (range: 15,9–37,5 ng/mL) compared to pre-treatment (range: 7,9–23,0 ng/mL), indicating inter-individual differences in immunologic responsiveness.

Seizure frequency decreased markedly post-treatment, from 8,9±3,79 seizures per month to 1,93±1,53, representing a 78% reduction (paired t -test, $t(39)$ = 12,67, p < 0,001, Cohen's d = 2,01). Clinical response was categorized as follows: 25 patients (62,5%) achieved «full» response (≥50% seizure reduction), 5

(12,5%) had «partial» response (<50% reduction), and 10 (25%) showed «no» response (no reduction in seizure frequency; table 3).

The proportion of patients with «no» response decreased from 100% pre-treatment (by definition, as all had active seizures) to 25% post-treatment, while 75% achieved at least partial response.

An inverse correlation was observed between post-treatment CD4+ concentrations and seizure frequency (Pearson $r=-0,62$, $p<0,001$, 95% CI: -0,78 to -0,40). A positive correlation existed between CD4+ fold change (post/pre ratio) and treatment response ($r=0,85$, $p<0,001$, 95% CI: 0,75–0,91; table 4).

Patients with post-treatment CD4+ >22 ng/mL had an 83% response rate (full or partial) compared to 42% for those ≤ 22 ng/mL.

In subgroup analyses, patients with focal epilepsy had slightly higher mean fold changes in CD4+ levels ($2,9 \pm 1,2$) compared to those with generalized epilepsy ($2,6 \pm 0,9$), but the difference was not statistically significant (independent t-test, $t(38) = 0,78$, $p = 0,44$, Cohen's $d = 0,28$; table 5).

Gender differences were notable. Females had lower fold increases in CD4+ levels ($2,4 \pm 0,8$) compared to males ($2,8 \pm 1,1$), though this difference was not statistically significant (independent t-test, $t(38) = 1,23$, $p = 0,23$, Cohen's $d = 0,40$). However, females demonstrated higher response rates (80%, 11/14) compared to males (73%, 19/26; table 6).

Significant differences in post-treatment CD4+ levels were observed across response

Table 3 – Clinical response pre- and post-treatment

Characteristics	Pre-treatment N (%)	Post-treatment N (%)
No	40 (100%)	10 (25%)
Partial	0	5 (12,5%)
Full	0	25 (62,5%)
Seizures, seizures/month (mean $\pm$ SD; 95% CI)	$8,9 \pm 3,79$ (7,7-10,1)	$1,93 \pm 1,53$ (1,4-2,4)
CD4+ concentrations, ng/mL (mean $\pm$ SD; 95% CI)	$15,2 \pm 4,3$ (13,8-6,6)	$22,8 \pm 5,6$ (21,0-24,6)

Table 4 – Correlations involving CD4+ concentrations

Comparison	Pearson r (95% CI)	p-value
CD4+ versus Seizure Frequency	-0,62 (-0,78 to -0,40)	<0,001
CD4+ Fold Change versus Response	0,85 (0,75 to 0,91)	<0,001

categories (one-way ANOVA, $F(2,37) = 12,34$, $p < 0,001$, eta-squared = 0,40). Post hoc Bonferroni tests revealed that the «no response» group had significantly lower CD4+ levels ($17,09 \pm 5,3$ ng/mL) compared to the «partial» ($24,38 \pm 7,0$ ng/mL, $p = 0,016$) and «full» response groups ($22,38 \pm 5,3$ ng/mL, $p < 0,001$), with no significant difference between partial and full responders ($p = 1,0$; table 7).

This prospective pilot study demonstrates an association between phenobarbital (PB) treatment and significant upregulation of CD4+ lymphocyte concentrations (49,7% increase, from $15,2 \pm 4,3$ ng/mL to

Table 5 – CD4+ Fold Change by Epilepsy Type

Epilepsy Type	N	Mean Fold Change $\pm$ SD (95% CI)	p-value	Effect Size (Cohen's d)
Focal	28	$2,9 \pm 1,2$ (2,4-3,4)	0,44	0,28
Generalized	12	$2,6 \pm 0,9$ (2,0-3,2)		

Table 6 – Response by CD4+ Fold Change in Subgroups

Subgroup	N	Mean Fold Change $\pm$ SD (95% CI)	Responders, n (%)
Epilepsy Type			
Generalized	12	$2,6 \pm 0,9$ (2,0-3,2)	9 (75%)
Focal	28	$2,9 \pm 1,2$ (2,4-3,4)	21 (75%)
Gender			
Female	14	$2,4 \pm 0,8$ (1,9-2,9)	11 (80%)
Male	26	$2,8 \pm 1,1$ (2,4-3,2)	19 (73%)

Table 7 – CD4+ Levels (ng/mL) by Response Type

Response	N	Mean $\pm$ SD (95% CI)	p-value (ANOVA)	Effect Size (eta-squared)
No	10	17,09 $\pm$ 5,3 (13,1-21,1)	<0,001	0,40
Partial	5	24,38 $\pm$ 7,0 (15,9-32,9)		
Full	25	22,38 $\pm$ 5,3 (20,4-24,4)		

Note: Post hoc Bonferroni: «No» vs. «Partial» $p=0,016$; «No» vs. «Full» $p<0,001$; «Partial» vs. «Full» $p=1,0$.

22,8 $\pm$ 5,6 ng/mL; $p<0.001$) in patients with epilepsy, alongside a marked reduction in seizure frequency (78%, from 8,9 $\pm$ 3,79 to 1,93 $\pm$ 1,53 seizures per month; $p<0.001$).

The inverse correlation between post-treatment CD4+ levels and seizure frequency ($r=-0,62$, $p<0,001$; 95% CI: -0,78 to -0,40) and the positive correlation with clinical response ($r=0,85$, $p<0,001$; 95% CI: 0,75 to 0,91) suggest that CD4+ modulation may be linked to therapeutic outcomes.

Patients achieving CD4+ levels >22 ng/mL post-treatment experienced an 83% response rate (full or partial) compared to 42% below this threshold, highlighting potential biomarker utility. Subgroup trends, such as higher response rates in females (80% versus 73% in males) despite lower CD4+ fold changes, and slightly greater induction in focal epilepsy (2.9x versus 2.6x in generalized; $p=0.44$), provide preliminary insights into demographic and phenotypic influences.

These findings align with emerging evidence on neuroimmune interactions in epilepsy, where CD4+ T-cells contribute to both epileptogenesis and resolution [9]. For instance, recent studies have shown elevated proinflammatory CD4+ subsets (e.g., Th1/Th17) in drug-resistant epilepsy, correlating with neuronal injury markers like neurofilament light chain [10]. Our observed CD4+ upregulation complements preclinical reports of immune modulation reducing seizure severity, such as through regulatory T-cell (Treg) expansion that dampens cytokine-driven inflammation

[11]. The strong correlations in our cohort echo human data linking peripheral T-cell profiles to seizure activity, as in medial temporal lobe epilepsy where CD4+ numbers correlate with neuronal loss. However, our results contrast with some ASM studies reporting immunosuppressive effects (e.g., reduced CD4+/CD8+ ratios) [12], suggesting PB's impact may be context-dependent, potentially favoring protective immune responses in epilepsy.

The mechanisms underlying the observed associations remain speculative but may involve multiple pathways. PB, traditionally known for GABA_A receptor potentiation, could indirectly influence CD4+ levels by reducing pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α , IL-6), shifting T-helper balances toward anti-inflammatory Tregs [13]. This is supported by preclinical evidence of PB inhibiting microglial activation and cytokine release in epilepsy models [14]. Additionally, PB may stabilize the blood-brain barrier (BBB), limiting pathogenic CD4+ infiltration into epileptic foci while elevating peripheral levels as a marker of restored homeostasis. GABAergic signaling on immune cells offers another plausible link, as GABA receptors on T-cells modulate proliferation and cytokine production. These pathways could explain how CD4+ induction correlates with seizure control, potentially reflecting reduced neuroinflammation and neuronal hyperexcitability. Gender differences, with females showing better outcomes, may relate to estrogen's enhancement of T-cell responses, consistent with 2022 immunology reviews [15]. Similarly, trends in focal epilepsy align with localized immune activation in lesions.

These preliminary findings have implications for epilepsy management, particularly in resource-limited settings where PB is widely used. CD4+ profiling could serve as a hypothesis-generating biomarker for response prediction, enabling personalized strategies like dose adjustments or adjunctive therapies in DRE.

Conclusion

This prospective pilot study associates phenobarbital treatment (10 mg/mL) with a

49,7% increase in CD4+ lymphocyte concentrations and a 78% reduction in seizure frequency among 40 patients with epilepsy. The inverse correlation between post-treatment CD4+ levels and seizure frequency ($r=-0,62$, $p<0,001$) and positive correlation with clinical response ($r=0,85$, $p<0,001$), along with an 83% response rate for CD4+ >22 ng/mL versus 42% below, suggest CD4+ as a potential biomarker for therapeutic efficacy. No adverse immune events occurred, with CD4+ levels remaining within physiologic limits (<50 ng/mL), supporting PB's safety profile in this cohort.

These findings extend PB's role beyond GABAergic mechanisms to potential neuro-immune modulation, offering insights for epilepsy management in resource-limited settings.

References

1. World Health Organization. Epilepsy. WHO Fact Sheet. Electronic source. Mode of access: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Date of access: June 15, 2025.
2. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *Lancet*. 2012, no. 380(9848), pp. 1193-1201. doi:10.1016/S0140-6736(12)61381-6.
3. Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol*. 1989, no. 25(3), pp. 213-220. doi:10.1002/ana.410250302.
4. Marchi N, Granata T, Janigro D. Inflammatory pathways of seizure disorders. *Trends Neurosci*. 2014, no. 37(2), pp. 55-65. doi:10.1016/j.tins.2013.11.002.
5. Andrzejczak D. Padaczka a cytokiny prozapalne. Immunomodulujące właściwości leków przeciwpadaczkowych [Epilepsy and pro-inflammatory cytokines. Immunomodulating properties of antiepileptic drugs]. *Neurol Neurochir Pol*. 2011, no. 45(3), pp. 275-285. doi:10.1016/s0028-3843(14)60080-3.
6. Mu L, Rong Y, Xin YJ, Zhang H, Xu Z. Research Progress on Th17/Treg Cell Imbalance in Epileptic Seizures. *J Inflamm Res*. 2025, no. 18, pp. 7769-7779. <https://doi.org/10.2147/JIR.S524814>.
7. Wang XL, Shen GX, Sun B, Su N. Studies on lymphocyte subpopulations and NK cell activities in epileptic patients. *J Tongji Med Univ*. 1989, no. 9(1), pp. 25-28. doi:10.1007/BF02933740.
8. Roseti C, van Vliet EA, Cifelli P, et al. GABAA currents are decreased by IL-1 β in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis. *Neurobiol Dis*. 2015, no. 82, pp. 311-320. doi:10.1016/j.nbd.2015.07.003.
9. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr*. 2014, no. 14(1 Suppl), pp. 3-7. doi:10.5698/1535-7511-14.s2.3.
10. Reddy DS, Abeygunaratne HN. Experimental and Clinical Biomarkers for Progressive Evaluation of Neuropathology and Therapeutic Interventions for Acute and Chronic Neurological Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022, no. 23(19), pp. 11734. doi:10.3390/ijms231911734.
11. Hendrix E, Vande Vyver M, Holt M, Smolders I. Regulatory T cells as a possible new target in epilepsy? *Epilepsia*. 2024, no. 65, pp. 2227-2237. <https://doi.org/10.1111/epi.18038>.
12. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia*. 2011, no. 52 Suppl 3, pp. 40-44. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03035.x
13. Xu C, Wyman AR, Alaamery MA, et al. Anti-inflammatory effects of novel barbituric acid derivatives in T lymphocytes. *Int Immunopharmacol*. 2016, no. 38, pp. 223-232. doi:10.1016/j.intimp.2016.06.004.
14. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci*. 2012, Chapter 9, Unit 9.37. doi:10.1002/0471142301.ns0937s58.
15. Wilkinson NM, Chen HC, Lechner MG, Su MA. Sex Differences in Immunity. *Annu Rev Immunol*. 2022, no. 40, pp. 75-94. doi:10.1146/annurev-immunol-101320-125133.

М. Гаит, А.Г. Сыса, Е.П. Живицкая

ФЕНОБАРБИТАЛ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ CD4+-ЛИМФОЦИТОВ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ ПРИСТУПОВ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

В настоящем проспективном пилотном когортном исследовании (ноябрь – декабрь 2024 года, больница Аль-Кадимия, Ирак) исследовано 40 пациентов (26 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 25 до 50 лет с подтверждённым диагнозом эпилепсии, которым орально назначали фенобарбитал (ФБ) в дозе 10 мг/мл в течение 12 недель. Концентрации CD4+ (нг/мл) определялись методом ELISA после изоляции с помощью MACS), частота приступов оценивалась до и после лечения. Для статистической обработки исполь-

зовались парные t-критерий, дисперсионный и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона, $p < 0,05$ считалось статистически значимым; также указывались размеры эффекта). Уровни CD4⁺ увеличились с $15,2 \pm 4,3$ нг/мл до $22,8 \pm 5,6$ нг/мл ($p < 0,001$; коэффициент Коэна $d = 1,35$; 95% доверительный интервал разницы: 5,9–9,3). Частота приступов снизилась на 78% (с $8,9 \pm 3,79$ до $1,93 \pm 1,53$; $p < 0,001$; $d = 2,01$). После лечения уровень CD4⁺ отрицательно коррелировал с частотой приступов ($r = -0,62$, $p < 0,001$; 95% ДИ: от -0,78 до -0,40) и положительно – с клиническим ответом ($r = 0,85$, $p < 0,001$; 95% ДИ: 0,75–0,91). У пациентов с уровнем CD4⁺ выше 22 нг/мл наблюдалась частота ответа 83%, тогда как у пациентов с более низким уровнем – только 42%. Для женщин показана более высокая частота ответа (80%) по сравнению с мужчинами (73%), несмотря на меньший прирост CD4⁺. Таким образом, фенobarбитал связан с повышением уровня CD4⁺ и снижением частоты эпилептических приступов, что указывает на его потенциал в качестве биомаркера терапевтического ответа.

Ключевые слова: эпилепсия, фенobarбитал, CD4⁺-лимфоциты, иммуномодуляция, биомаркеры

Поступила 16.07.2025

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИНТРАРЕТИНАЛЬНОЙ
ГЕМАТОМЫ ПРИ БУЛЛЕЗНОМ РЕТИНОШИЗИСЕ**¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;²Клиника «НОВОМЕД», г. Гомель, Беларусь

В представленном клиническом случае описывается редкое осложнение ретиношизиса — кровоизлияние в буллезную полость, развившееся спустя 8 лет после изначального выявления дегенеративного ретиношизиса. Пациентка обратилась спустя месяц после появления «пятен» перед глазом. Врачами-специалистами у неё было выявлено кровоизлияние в буллезную полость (в верхнем отделе сетчатки). При этом острота зрения оставалась высокой (OU=1,0), а внутриглазное давление — в пределах нормы (Ро 11/12 мм рт.ст.). В дальнейшем произошёл перипапиллярный ретрогиалоидный прорыв кровоизлияния со стеканием крови в нижние отделы сетчатки с образованием интравитреальной гематомы. При отказе пациентки от оперативного лечения с течением времени (через 1 месяц) развился гемофтальм, а через 1,5 месяца — пролиферативный процесс с образованием витрео-макулярных тракций.

Ключевые слова: ретиношизис, гемофтальм, пролиферативный синдром, витрео-макулярные тракции

Ретиношизис — офтальмоскопически определяемое дегенеративное расслоение/расщепление сетчатки, сопровождающееся её кистозным перерождением, складчатостью, разрывами, отслойкой сетчатки, изменением стекловидного тела [1]. Врачами-специалистами отмечаются увеличение количества больных с ретиношизисом, вариабельность его клинических проявлений и большие затруднения при диагностике и выборе тактики лечения. Ретиношизис подразделяют на первичный — наследственный (ювенильный), приобретённый (дегенеративный (сенильный) и миопический), и вторичный, причинами которого является ряд заболеваний [1]. Наиболее распространённый вариант — приобретённый периферический ретиношизис, распространённость которого составляет от 4 до 20% в мире [2].

Общий признак для всех видов ретиношизиса — расслоение сетчатки на уровне наружного ядерного слоя или между слоем нервных волокон и остальной частью нейросенсорной сетчатки. Дегенеративный

ретиношизис нередко является случайной находкой при осмотре глазного дна и во многих случаях представляет собой двухстороннее поражение [3]. Развитие его обусловлено интравитреальной кистозной дегенерацией периферической сетчатки. При дегенеративном ретиношизисе редко затрагивается макулярная зона и длительно сохраняется высокая острота зрения; заболевание характеризуется стабильным длительным течением [4].

Кистозные процессы при всех видах ретиношизиса чаще локализуется в нижне-наружном квадранте, а буллезный — в верхне-наружном. Как правило, на ранних этапах данной патологии пациенты не предъявляют жалоб [3]. Сужение полей зрения у таких пациентов свидетельствует о распространении шизиса к центральным отделам или о возникновении отслойки сетчатки. Дегенеративный ретиношизис фиксируется чаще у пожилых людей, связан с интравитреальной дегенерацией сетчатки и встречается чаще, чем его выявляют.

Флуоресцентная ангиография (ФАГ) выявляет обеднённость ретинальной сосудистой системы и микродефекты пигментного эпителия в зоне поражения. Считается, что в основе ретиношизиса лежат расстройства кровообращения в периферической и центральной (макулярной) зонах сетчатки, что приводит сначала к отёку ткани с расслаиванием элементов сетчатки, а затем — к дегенерации и гибели ретинальных структур. Лабильность в кровообращении чаще наблюдается у людей в возрасте старше 50 лет, имеющих различную сердечно-сосудистую патологию, что может объяснить повышение заболеваемости ретиношизисом среди лиц этой возрастной группы [5]. Чаще всего расслоение сетчатки происходит на уровне наружного ядерного слоя. При шизис-ассоциированных отслойках сетчатки чаще всего регистрируются разрывы наружного листка ретиношизиса. К хорошо известным осложнениям дегенеративного ретиношизиса относятся его заднее распространение, образование разрывов внутренних или наружных слоёв сетчатки и развитие отслойки сетчатки [4, 5].

Отслойка сетчатки является тяжёлым заболеванием органа зрения, которое при отсутствии лечения приводит к слепоте и слабождению. Это позволяет определить данную патологию как социально значимую. Единственный метод лечения — оперативный, причём — в максимально короткие сроки.

Иногда офтальмологи встречаются с осложнённым ретиношизисом, при котором имеются кровоизлияния в полость шизиса [6].

Целью исследования является представление редкого клинического случая течения кровоизлияния в полость ретиношизиса у пациентки с буллезным ретиношизисом.

Материал и методы исследования

Пациентка Р. 1962 года рождения впервые осматривалась лазерным хирургом ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и

экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») в 2017 году; был выставлен диагноз «периферический дегенеративный ретиношизис». На момент осмотра острота зрения обоих глаз — 1,0, внутриглазное давление (Р_о) — 11/12 мм рт.ст., поля зрения — в норме. Из сопутствующей патологии отмечались артериальная гипертензия (АГ 2, риск 3, Н0) и первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита (медикаментозно компенсированный).

В 2019 году пациентка проходила повторное исследование: состояние глаз и, в частности, сетчатки — без динамики. Следующее обращение женщины в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» к лазерному хирургу было в феврале 2025 года с жалобами на появление плавающих пятен перед левым глазом. Из анамнеза: «Данная жалоба появилась месяц назад без видимых причин. К офтальмологу обратилась только спустя месяц — в клинику «Новамед», где был выставлен диагноз: правый глаз — «ретиношизис», левый — «ретинальное кровоизлияние? Разрыв сетчатки?» Рекомендовано: консультация лазерного хирурга, вобензим — по 1 таблетке 3 раза в день, инстилляции в конъюнктивальную полость 3% раствора эмоксипина. Назначения выполняла (со слов). Медикаментозные препараты, назначенные терапевтом и эндокринологом, со слов, принимает регулярно».

Было проведено полное офтальмологическое обследование, включающее: определение остроты зрения с коррекцией, авторефрактометрию, измерение внутриглазного давления (пневмотонометрия), осмотр глазного дна с фундус-линзой и на фундус камере (Visucam 524, Zeiss), оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ) на аппарате CIRRUS photo 600, Zeiss, ультразвуковое исследование (УЗИ) глаз на офтальмологическом А/В-сканере US-3300.

Результаты исследования

На момент осмотра лазерного хирурга ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в феврале 2025 года острота зрения обоих глаз (OU) — 1,0; Р_о=12/13 мм рт.ст. Придаточный аппарат

глаз в норме. Роговица прозрачная, передняя камера обычной глубины. Хрусталики уплотнены, отмечена деструкция стекловидного тела. Глазное дно правого глаза (OD): диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, контурирован. Макулярный рефлекс сохранён. Артерии уплотнены, сужены, вены полнокровные. В нижних отделах — буллезный ретиношизис (на крайней и средней периферии) без повреждения листков сетчатки, в остальных отделах — мелкокистозная дегенерация.

Глазное дно левого глаза (OS): диск зрительного нерва бледно-розовый, контурирован. Макулярный рефлекс сохранён. Артерии уплотнены, сужены, вены полнокровные. В верхних отделах — буллезный ретиношизис (на крайней и средней периферии) с повреждением внутренних листков сетчатки на 11 часах (тампонирован кровью) и кровоизлиянием в полость шизиса (рисунок 1). В нижних отделах — на крайней периферии мелкокистозная дегенерация.

По данным ультразвукового исследования обоих глаз определяется буллезный ретиношизис без отслойки сетчатки, деструкция стекловидного тела. Изменения более выражены на левом глазу. На картине УЗИ левого глаза отмечается камерность ретиношизиса и мелкие эхопозитивные включения в его полости (рисунок 2).

Оптические среды обоих глаз пациентки были прозрачны, что позволило провести оптическую когерентную томографию

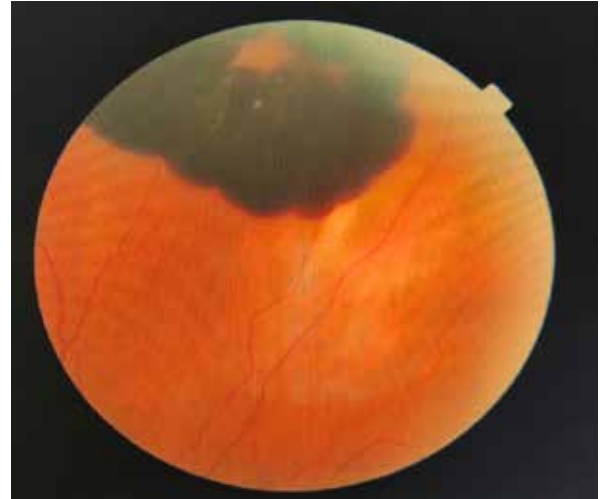


Рисунок 1 — Офтальмоскопическая картина патологической зоны сетчатки левого глаза (кровоизлияние в полость шизиса в верхнем отделе сетчатки)

сетчатки: по данным исследования архитектура макулярной зоны сохранена, все слои сетчатки дифференцируются, патологических очагов не выявлено (рисунок 3).

Толщина сетчатки OD/OS: в фовеа — 187/189 мкм, средняя толщина сетчатки — 272/274 мкм, слой нервных волокон сетчатки — 97/99 мкм соответственно. Объем макулярной зоны составил OD/OS=7,69/7,72 мм³. Все параметры находились в пределах нормальных величин.

Пациентка была осмотрена совместно с витреальным хирургом и, учитывая высокую остроту зрения, риски возможных осложнений, связанных со снижением остроты зрения, а также сомнение (боязнь) паци-

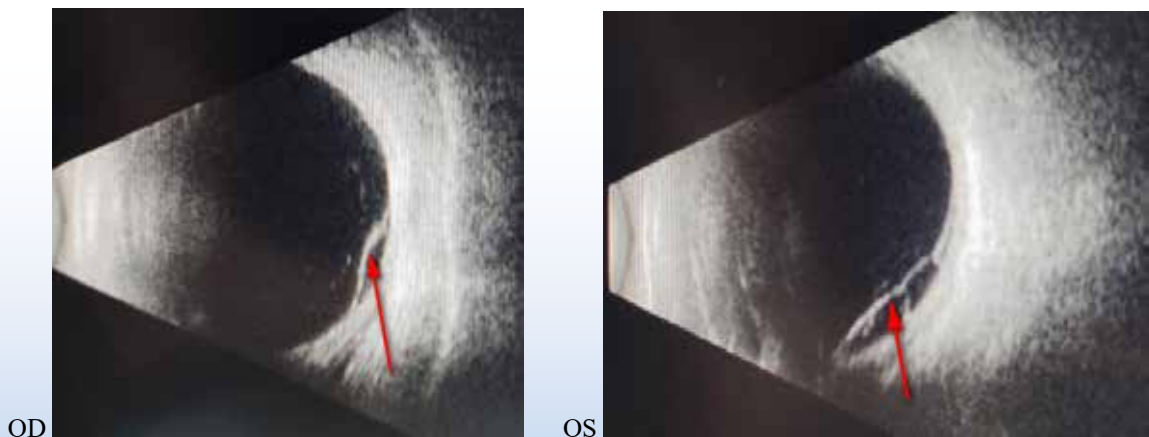


Рисунок 2 — Ультразвуковое исследование левого и правого глаза (стрелками указаны зоны ретиношизиса)

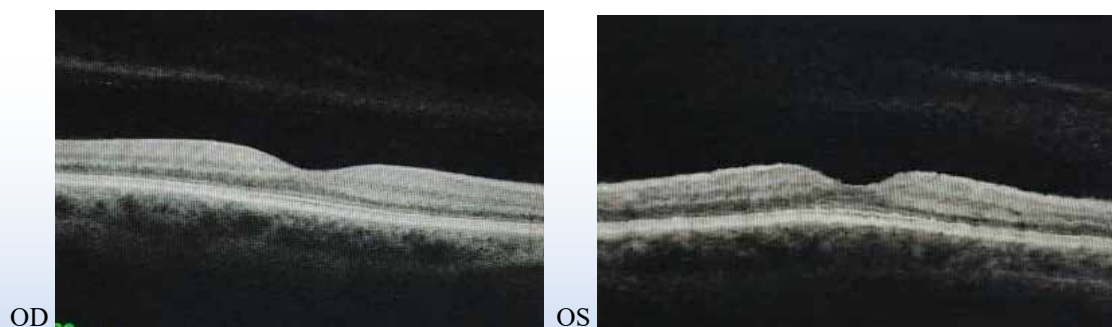


Рисунок 3 — Оптическая когерентная томография макулярной зоны левого и правого глаза

ентки, от оперативного вмешательства было решено воздержаться. Назначено: продолжить приём вобензима (до окончания курса, курс расписан на 4 недели), инстилляций глазных капель эмоксипина и непафенака; сдача коагулограммы, биохимического и общего анализа крови; консультация терапевта и эндокринолога с целью (при необходимости) коррекции лечения сопутствующей патологии. Контрольный осмотр назначен через 1 месяц, при снижении остроты зрения — внеплановая явка.

Через 5 дней пациентка пришла на осмотр с жалобами на резкое снижение зрения левого глаза. Острота зрения OD/OS составила 1,0/0,6 соответственно; Р_о=11/13 мм рт.ст. На момент осмотра состояние правого глаза без динамики. Состояние левого глаза: передний отрезок без изменений; глазное дно — диск зрительного нерва бледно-розовый, границы чёткие; перипапиллярно определяется ретрогидалоидное (стекающее) кровоизлияние (рисунок 4); макулярный рефлекс сглажен, точечные геморрагии; в верхних отделах — буллезный ретиношизис с повреждением внутренних листов сетчатки на 11 часах (тампонирован кровью) и интрабуллезным кровоизлиянием; частичный ретрогидалоидный прорыв крови со стеканием вниз с образованием в нижнем отделе преретинальной гематомы.

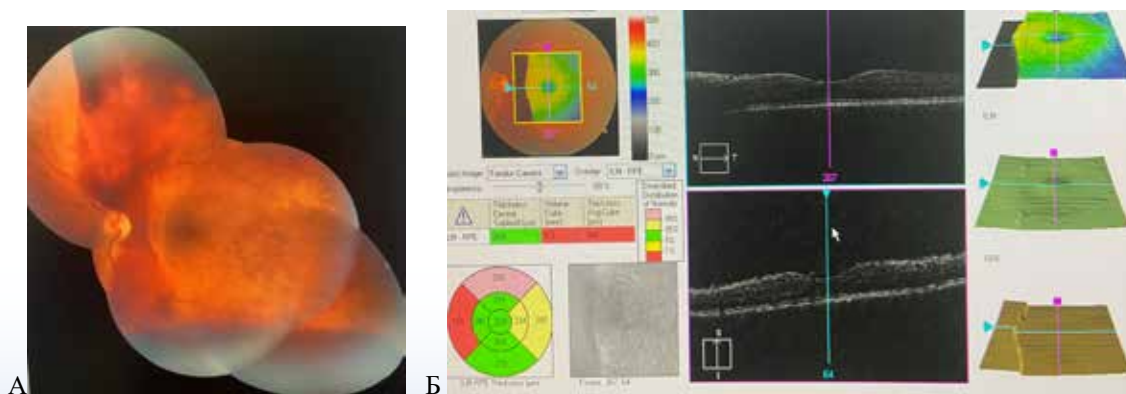
Толщина и объем сетчатки OS (по данным ОКТ) увеличились и составили: в фовеа — 246 мкм, средняя толщина макулярной зоны — 269 мкм, объем — 8,9 мм³.

Коагулограмма: МНО=1,0, АЧТВ=30 сек, протромбиновое время — 10 сек., фи-

бриноген — 2 г/л. Другую информацию пациентка не предоставила. Была осмотрена совместно с витреальным хирургом. Учитывая прогрессивное течение заболевания, пациентке был отменён вобензим и назначено оперативное вмешательство через 7 дней. Женщине было дано время на предоперационную подготовку. На момент осмотра с тактикой лечения (хирургией) пациентка была согласна, но в назначенный день на оперативное лечение не явилась.

На осмотр пришла спустя месяц. Всё это время пациентка принимала вобензим (самостоятельное решение). Состояние правого глаза прежнее. Острота зрения левого глаза — движение тени у лица, Р_о=13 мм рт.ст. Резкое снижение зрения пациентка отметила 2 недели назад; информацию об обращении к офтальмологу не предоставила. По данным ультразвукового исследования — гемофтальм. Из-за гемофтальма глазное дно не просматривалось. Осмотрена совместно с витреальным хирургом — учитывая «свежий» гемофтальм, на момент осмотра от оперативного лечения решено воздержаться. Предоставленные пациенткой лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи) — без особенностей. Заключение терапевта и эндокринолога не предоставила, приверженности к дальнейшему лечению не проявляла.

Через 1,5 месяца: острота зрения левого глаза — движение тени у лица, Р_о=14 мм рт.ст.; роговица прозрачная, передняя камера нормальной глубины; глублежащие отделы не офтальмоскопируются; по данным УЗИ — субтотальный



А — фундускартина, Б — данные ОКТ
Рисунок 4 — Состояние сетчатки через 5 дней

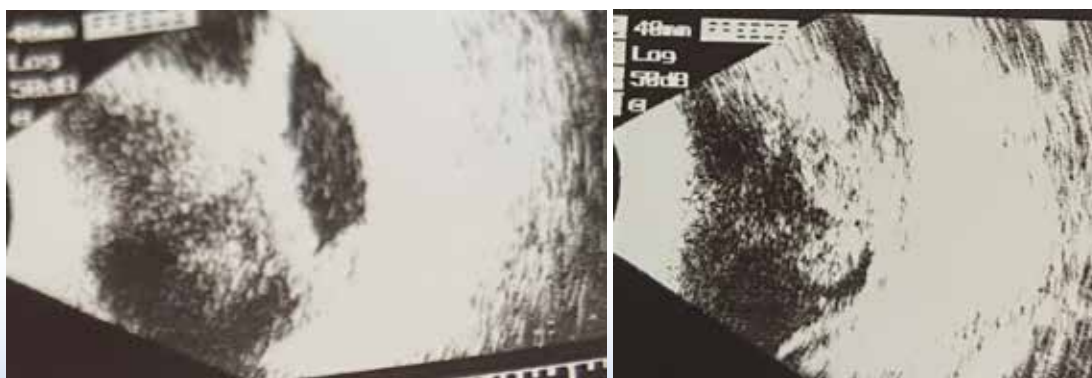


Рисунок 5 — Картина УЗИ левого глаза спустя 1,5 месяца

гемофтальм с образованием тяжёлой, крепящихся к сетчатке (рисунок 5).

В нижнем отделе — обширное преретинальное кровоизлияние (гематома). Назначена дата оперативного вмешательства (витреоретинальная хирургия). На оперативное лечение пациентка не явилась.

При витреоретинальной патологии глиальные клетки сетчатки, проникая в стекловидное тело, способствуют развитию клеточной пролиферации (пролиферативной витреоретинопатии (ПВР)). Проллиферации, фиксируясь к сетчатке, образуют тракции и способствуют развитию тракционной отслойки сетчатки. Развитие ПВР приводит к ряду структурных изменений, которые затрудняют проведение хирургического вмешательства и ухудшают анатомо-функциональные результаты лечения. При отсутствии хирургического лечения происходит прогрессирование процесса: развитие фиброза приводит к формированию воронкообразной отслойке

сетчатки. Кроме того, происходит развитие пролиферативного синдрома и в передних структурах глазного яблока, что приводит к отслойке цилиарного тела, гипотонии и субатрофии глазного яблока. Всё это означает слепоту на поражённый глаз.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует редкое течение ретиношизиса, осложнённое кровоизлиянием сначала в буллезную полость, а затем — в стекловидное тело с развитием пролиферативного процесса. Также следует отметить, что приверженность пациента к лечению играет немаловажную роль в сохранении зрительных функций глаза.

Библиографический список

1. Луковская, Н.Г. Ретиношизис. Этиопатогенез диагностика клиника лечение / Н.Г. Луковская, Ю.С. Астахов. — СПб. : ИПК «Бионт», 2008. — 112 с.
2. Ku, C.A. X-Linked Retinoschisis. / C.A. Ku, L.W. Wei, P.A. Sieving // Cold Spring Harbor perspec-

tives in medicine. – 2023. – Vol. 13, №9. – a041288. doi: 10.1101/cshperspect.a041288

3. Наш опыт хирургического лечения периферического ретиношизиса без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования / Д.О. Шкворченко, К.С. Норман, Е.С. Хрисанфова [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 100-103. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-100-103>

4. Buch, H. Prevalence and long-term natural course

of retinoschisis among elderly individuals: the Copenhagen City Eye Study / H. Buch, T. Vinding, N.V. Nielsen // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114, №4. – P. 751-755.

5. Byer, N.E. Long-term natural history study of senile retinoschisis with implications for management / N.E. Byer. // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, №9. – P. 1127-1137.

6. Луковская, Н.Г. Сенильный ретиношизис / Н.Г. Луковская, Ю.С. Астахов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2001. – № 4. – С.159.

T. Bobr, O. Predko, I. Butko

A CLINICAL CASE OF INTRARETINAL HEMATOMA IN BULLOUS RETINOSCHISIS

This clinical case describes a rare complication of retinoschisis — hemorrhage into the bullous cavity — that developed 8 years after the initial diagnosis of degenerative retinoschisis. The patient presented one month after the appearance of «spots» before her eye. Specialists diagnosed hemorrhage into the bullous cavity (in the superior retina). Visual acuity remained high (OU=1.0), and intraocular pressure was within normal limits (Po 11/12 mmHg). Subsequently, a peripapillary retrohyaloid hemorrhage developed, with blood flowing into the inferior retina and forming an intraretinal hematoma. When the patient refused surgical treatment, hemophthalmos developed over time (after 1 month), and after 1.5 months, a proliferative process developed, resulting in vitreomacular tractions.

Key words: *retinoschisis, hemophthalmos, proliferative syndrome, vitreomacular tractions*

Поступила 12.07.2025

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТАДИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ТИПА ОСТЕОДЕСТРУКТИВНОГО ПОРАЖЕНИЯ И КОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ: ВЗГЛЯД ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА

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

Множественная миелома (ММ) — плазмоклеточное злокачественное заболевание крови, одним из органов-мишеней которого является костная ткань. При этом есть несколько типов поражения костной ткани, которые могут быть визуализированы лучевыми методами исследования. В ходе исследования была поставлена задача установить взаимосвязи между характером поражения костной ткани, наличием костных плазмоцитом и стадией заболевания, а также выявить связи между типом поражения и наличием плазмоцитом. В исследование были включены 131 пациент с ММ в возрасте от 42 до 84 лет. Всем пациентам была выполнена низкодозовая рентгеновская компьютерная томография всего тела. Одиночные крупные очаги остеодеструкции различной локализации выявлены у 18 пациентов (13,74%), множественные мелкие очаги — у 31 пациента (23,66%). Сочетание одиночных крупных и множественных мелких очагов обнаружено у 44 пациентов (33,59%). Очагов остеодеструкции не выявлено у 38 пациентов (29,01%). Костные плазмоцитомы выявлены у 45 пациентов (34,4%). В ходе корреляционного анализа статистически значимой связи между стадией ММ и типом остеодеструкции не выявлено ($p=0,6581$), статистически значимой разницы в распределении плазмоцитом по стадиям заболевания не получено ($p=0,821$). Имеется статистически значимая связь между типом остеодеструкции и наличием плазмоцитомы: костная плазмоцитома чаще встречается у пациентов с сочетанием одиночных крупных и множественных мелких остеодеструктивных очагов поражения ($p=0,00005$).

Ключевые слова: множественная миелома, низкодозовая рентгеновская компьютерная томография, остеодеструкция, плазмоцитома, стадии Дьюри-Сальмон.

Введение

Множественная миелома (ММ) — онкологическое заболевание системы крови низкой степени злокачественности, субстратом которого являются плазматические клетки (дифференцированные В-лимфоциты), продуцирующие иммуноглобулины: моноклональные антитела, которые препятствуют нормальному функционированию костного мозга, с последующей резорбцией костной ткани и остеодеструкцией [1]. Множественная миелома является самой частой опухолью из Ig-секретирующих лимфом и составляет около 10% заболеваний крови и 1% — всех онкологических заболеваний в Республике Беларусь [2].

Несмотря на появление новых подходов в лечении, включая химиотерапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, ММ остаётся неизлечимым заболеванием со средней продолжительностью жизни 3–5 лет и составляет 2% всех случаев смерти от злокачественных новообразований [3]. Поэтому обнаружение миеломных дефектов костной ткани — один из важнейших критериев диагностики ММ. Это помогает определить стадию заболевания и выбрать подходящую тактику лечения, что способствует продлению жизни пациентов и улучшению её качества.

Критерий, оцениваемый лучевыми методами исследования, — поражение костей

скелета как органа-мишени. На протяжении долгого времени «золотым стандартом» визуализации проявлений ММ являлась рутинная рентгенография — метод, имеющий как свои несомненные плюсы, так и значительные минусы. Новым методом визуализации проявлений ММ, снижающим число недостатков рутинной рентгенографии, может стать низкодозовая рентгеновская компьютерная томография (НДКТ) всего тела.

НДКТ всего тела позволяет выявить следующие виды остеодеструктивных изменений [4]:

- одиночные крупные очаги остеодеструкции — участки разрушения костных балок с замещением получившихся дефектов патологическим субстратом, размерами более 5 мм, с нечёткими контурами, без склеротического ободка, разновеликие, не однотипные;

- множественные мелкие очаги остеодеструкции — однотипные диффузно расположенные остеолитические очаги, не исчисляемые, размерами от 3–4 мм до 5–7 мм, с тенденцией к слиянию;

- сочетание крупных одиночных и мелких множественных очагов.

Кроме того, визуализируются плазмоцитомы, остеосклеротические изменения, снижение костной плотности, петлистая перестройка костной ткани, инфильтрация жёлтого костного мозга в диафизах длинных трубчатых костей, осложнения ММ и сопутствующие патологические изменения, не связанные с ММ.

Цель исследования — установить взаимосвязи между характером поражения костной ткани, наличием костных плазмоцитов и стадией заболевания, а также выявить связи между типом поражения и наличием плазмоцитом.

Материал и методы исследования

НДКТ всего тела выполнялась на 64-срезовом двухэнергетическом компьютерном томографе DISCOVERY 750 HD (General Electric, США). Уровень сканирования: от свода черепа до пяточных костей (до голеностопных суставов для высоких пациентов).

Исследование проводится без предварительной подготовки пациента (нет необходимости в пероральном или внутривенном введении контрастного препарата) и выполняется в горизонтальном положении пациента: лежит на спине, руки размещает на передней поверхности тела, для исключения артефактов под ними располагается тонкая позиционная подкладка. Протокол сканирования зависит от комплекции пациента: 120/40 кВ/мАс — для пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <25, 120/60 кВ/мАс — для пациентов с ИМТ 25–30, 120/80 кВ/мАс — для пациентов с ИМТ 30–35, 140/40 кВ/мАс — для пациентов с ИМТ >35. Коллимация — 0,5 мм, толщина среза — 1,25 мм, инкремент — 50% от толщины среза. Реконструкция выполняется с использованием «среднего» ядра — 40.

Всего был обследован 131 пациент (70 мужчин и 61 женщина). Возрастной диапазон составил от 42 до 84 лет, средний возраст — $63,8 \pm 9,6$ года. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рисунке 1. Согласно приведённым данным, наибольшее количество пациентов относится к возрастной категории от 60 до 74 лет — 73 человека (55,73%); на втором месте находится категория пациентов в возрасте от 45 до 59 лет — 40 человек (30,53%).

Проявления ММ у пациентов пожилого возраста, особенно старше 65 лет, зна-

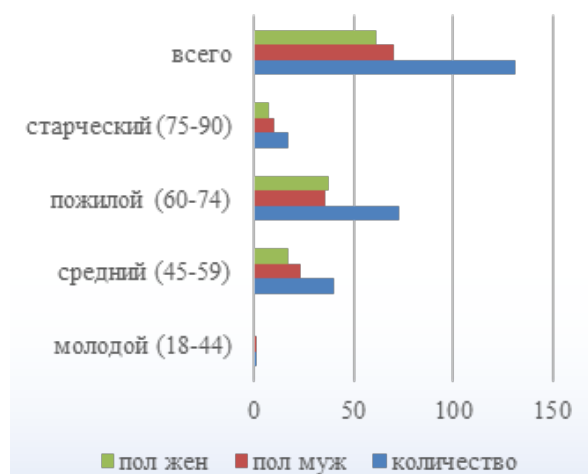


Рисунок 1 — Распределение пациентов по половому и возрастному критериям

чительно усугубляют их уже существующий комплекс коморбидных состояний [2]. Позднее выявление заболевания приводит к прогрессированию инвалидизации и заметному снижению качества жизни пациентов. Эти факторы подчёркивают необходимость ранней диагностики и своевременного начала лечения с целью улучшения клинических исходов и общего состояния здоровья пациентов.

Для оценки нормальности распределения были выполнены тесты Шапиро — Уилка и хи-квадрат, по результатам которых можно судить о соответствии распределения возраста пациентов нормальному ($p=0,22$ и $p=0,55$ соответственно). В ходе исследования методом хи-квадрат наличия статистически значимой связи возраста пациента и пола не получено ($p=0,50$).

Из 131 пациента, включённого в исследование, согласно классификации Дьюри — Салмона, 9 находились на 1 стадии (6,9%), 81 — на 2а стадии (61,8%), 16 — на 2b (12,2%), 12 — на 3а (9,2%) и 13 — на 3b стадии заболевания (9,9%). Распределение пациентов по стадиям представлено на рисунке 2.

Основную группу составили пациенты со стадией 2а по Дьюри — Салмона: 81 че-

ловек или 61,8% от общего числа исследуемых пациентов. На данной стадии объём опухолевой нагрузки уже достаточно значителен, чтобы вызывать клинические проявления, но при этом ещё не наблюдается выраженное поражение почек.

Критерием исключения из исследования служило наличие у пациентов другого онкологического заболевания. Для статистической обработки использовались MedCalc и Statistica 6.

Результаты исследования

Основные изменения костной ткани, определяющие наличие ММ:

1. Очаги остеодеструкции. Только одиночные крупные очаги остеодеструкции различной локализации выявлены у 18 пациентов (13,7%), только множественные мелкие очаги остеодеструкции — у 31 пациента (23,7%). Сочетание разновеликих одиночных крупных и однотипных множественных мелких очагов установлено у 44 пациентов (33,6%). Очагов остеодеструкции (ни одиночных, ни множественных) не обнаружено у 38 пациентов (29,0%). В ходе корреляционного анализа с использованием Хи-квадрат статистически значимой связи между стадией ММ и типом поражения костной ткани не выявлено ($p=0,66$).

2. Плазмоцитомы костные выявлены у 45 пациентов (34,4%). При этом только плазмоцитомы выявлены у 3 пациентов (2,3%). Распределение пациентов по стадиям и визуализируемым типам поражения костной ткани представлено в таблице 1. Используя метод, хи-квадрат статистически значимой разницы в распределении плазмоцитом по стадиям заболевания не получено ($p=0,82$).

3. Остеосклеротические изменения выявлены у 1 пациента. Поскольку данный тип изменений костной ткани является крайне редким при ММ [3], в дальнейший статистический анализ данный пациент включён не был.

Помимо связи стадии ММ с костными проявлениями, наличием костных плазмоцитом также выполнена оценка связи между типом поражения костной ткани и

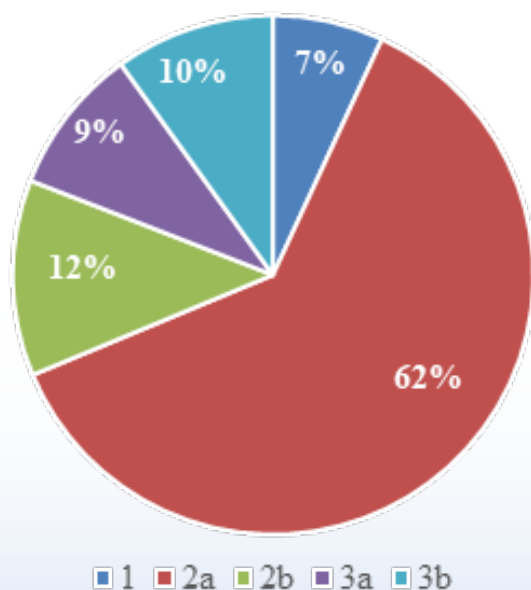


Рисунок 2 — Распределение пациентов по стадиям заболевания согласно классификации Дьюри — Салмона

Таблица 1 — Распределение пациентов по типу остеодеструктивных изменений, наличию плазмоцитомы в зависимости от стадии заболевания

Стадия по Дьюри — Салмона	Нет очагов	Одиночные очаги	Множественные очаги	Одиночные и множественные очаги	Плазмоцитомы
1	5	1	0	3	4
2a	22	14	18	27	27
2b	4	1	5	6	6
3a	2	1	4	5	5
3b	5	1	4	3	3
Всего	38 (29,0%)	18 (13,7%)	31 (23,7%)	44 (33,6%)	45 (34,4%)

наличием костных плазмоцитом. Распределение пациентов в зависимости от типа поражения костной ткани и наличия костной плазмоцитомы представлено в таблице 2.

Результаты статистической обработки данных с использованием хи-квадрат показывают связь между типом поражения костной ткани и наличием плазмоцитомы: костная плазмоцитома чаще встречается у пациентов с сочетанием одиночных крупных и множественных мелких остеодеструктивных очагов ($p=0,00005$). Согласно полученным данным, риск наличия костной плазмоцитомы у пациента без остеодеструктивных изменений по данным НДКТ всего тела составляет 7,9%, у пациента с одиночными крупными остеолитическими очагами — 22,2%, у пациента с множественными мелкими очагами остеодеструкции — 45,2%, а в случае их сочетания риск возрастает до 54,5 процента.

Второстепенные изменения (костные и внекостные):

4. Диффузное снижение костной ткани выявлено у 62 пациентов (47,3 процента).

5. Петлистая перестройка — тип изменений костной ткани, при котором остеодеструктивный процесс относительно сбалансирован процессом остеосинтеза, — на

томограммах представляет собой чередующиеся мелкие участки разрежения костной ткани и утолщённые костные балки. Данные изменения определялись у 15 пациентов (11,5 процента). Следует отметить, что у 5 пациентов (3,8%) подозрение на ММ было обусловлено обнаружением петлистой перестройки костной ткани и снижением костной плотности.

6. Инфильтрация костного мозга в диафизах длинных трубчатых костей выявлена у 13 пациентов (9,9 процента).

7. Осложнения — патологические переломы, стеноз позвоночного канала, межпозвонковых отверстий — определялись у 57 пациентов (43,5 процента).

8. Сопутствующие патологические изменения, не связанные с ММ, выявлены у 38 пациентов (29 процентов).

Обсуждение результатов

В клинический протокол диагностики и лечения пациентов с ММ в Республике Беларусь включено рентгенографическое исследование черепа, всех отделов позвоночника, плоских костей [5], долгое время считавшееся «золотым стандартом» визуализации проявлений данного заболевания. НДКТ всего тела — метод лучевой визуа-

Таблица 2 — Распределение пациентов в зависимости от типа остеодеструктивных изменений и присутствия костной плазмоцитомы

Костная плазмоцитома	Тип поражения костей				Всего
	Нет очагов	Одиночные очаги	Множественные очаги	Одиночные и множественные очаги	
нет	35	14	17	20	86 (65,6%)
есть	3	4	14	24	45 (34,4%)
	38 (29,0%)	18 (13,7%)	31 (23,7%)	44 (33,6%)	131

лизации, позволяющий за одно исследование охватить весь или, в некоторых случаях, практически весь скелет — основной орган-мишень, поражаемый ММ.

Основными проявлениями ММ, визуализируемыми НДКТ всего тела, являются те же, что определяются методом рутинной рентгенографии: очаги остеодеструкции (одиночные и множественные), костные плазмцитомы и остеосклеротические изменения, а также снижение костной плотности и петлистая перестройка костной ткани.

Согласно критериям Международной рабочей группы миеломы, выявление одного и более остеолитического очага размерами >5 мм является диагностическим критерием симптоматической ММ и требует начала лечения независимо от наличия или отсутствия других симптомов [6]. По этой причине визуализация играет важную роль в ведении пациентов с ММ.

Основным принципом стадирования онкологического заболевания является определение распространённости опухоли, которое реализуется через систему TNM (tumor, nodus, metastasis). При этом первой стадии соответствует локальное образование, четвёртой — максимально распространённый процесс. Данная система не подходит для стадирования онкогематологических заболеваний, основой стадирования которых являются определение объёма опухолевой нагрузки и выраженность клинико-лабораторных проявлений [7].

Существует несколько классификаций ММ. Самой распространённой из них, используемой для стадирования заболевания, является классификация Дьюри — Салмона, основанная на оценке опухолевой массы, которая определяется четырьмя основными параметрами: уровнем М-белка, уровнем гемоглобина, концентрацией кальция в сыворотке и степенью вовлечённости костной ткани [8]. Каждая стадия делится на подкатегории А и В в зависимости от функции почек.

Имеются данные, что количество остеолитических очагов связано со стадией заболевания [2]. Эта взаимосвязь напрямую

отражает основу классификации Дьюри — Салмона (примерный объём опухолевого клона): наличие литических очагов служит основой для постановки диагноза, а степень распространения — основой для стадирования. В то же время, существует ещё и клинико-рентгенологическая классификация ММ, учитывающая тип поражения костной ткани, определяемый на основе данных рентгенологического исследования и морфологического анализа пунктатов и трепанобиоптатов костей: очаговый, диффузный, диффузно-очаговый, склеротический [9].

В ходе данной работы было исследовано наличие взаимосвязи стадии ММ с различными типами остеодеструктивных изменений, таких как одиночные разнотипные очаги, множественные однотипные очаги, а также их сочетание. Количество остеолитических очагов, их размеры и общий объём не учитывались.

Одиночные крупные очаги остеодеструкции — участки разрушения костных балок с замещением получившихся дефектов патологическим субстратом (мягкотканый компонент может не визуализироваться), размерами более 5 мм, округлой, овальной или неправильной формы, соответствуют очаговой форме ММ (рисунок 3а). Множественные мелкие очаги остеодеструкции — однотипные остеолитические очаги, неисчисляемые, размерами от 3–4 мм до 5–7 мм, возникают в следствие прогрессирования диффузной инфильтрации костного мозга миеломными клетками и высвобождения факторов активации остеокластов [10], соответствуют диффузной форме ММ (рисунок 3б). Наличие одного типа очагов не исключает присутствие другого, их сочетание может встречаться у одного пациента — диффузно-очаговая форма ММ (рисунок 3в).

Статистически значимой корреляции между стадией заболевания и типом остеолитических изменений не выявлено ($p=0,66$). Это означает, что любой тип остеодеструктивных изменений может встречаться у пациента на любой из стадий, ни один из типов поражения не является

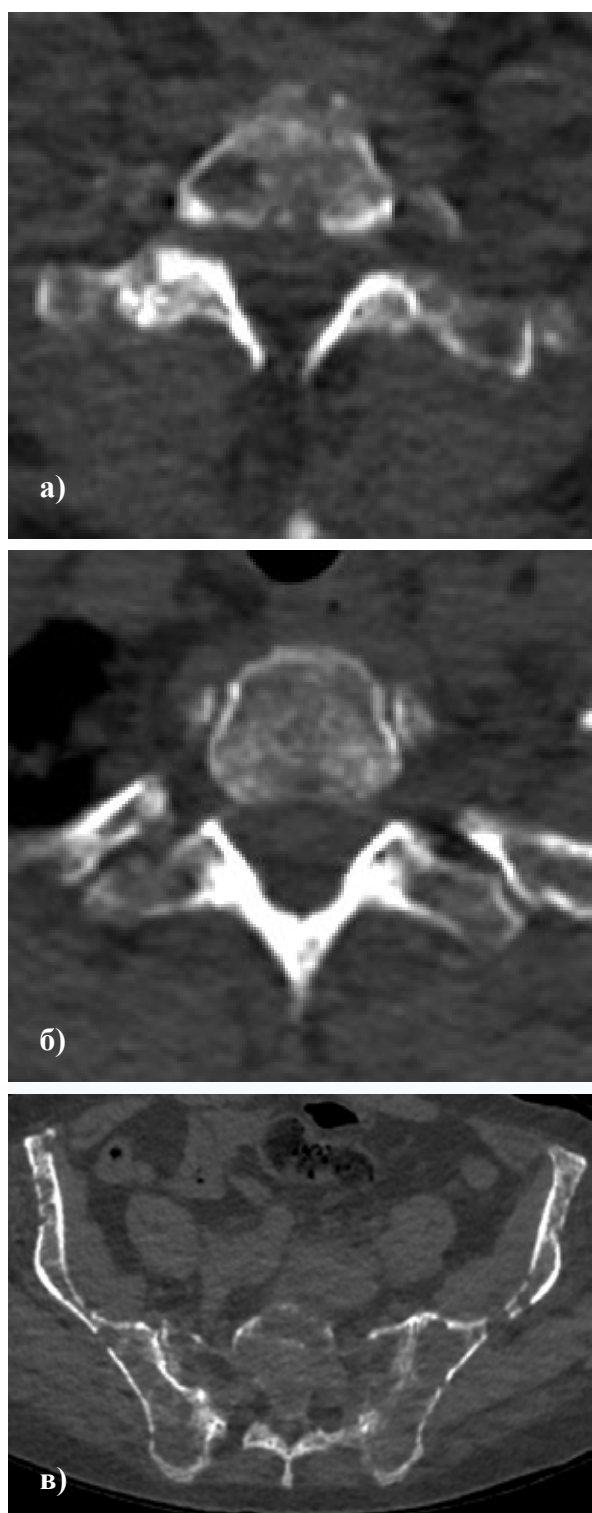


Рисунок 3 — Типы остеодеструктивных изменений: а) одиночные очаги; б) множественные очаги; в) сочетание одиночных и множественных очагов

патогномичным для какой-либо стадии и не предопределяет таковую и, соответственно, не влияет на выбор тактики ведения пациента.

ММ нередко сопровождается формированием костных плазмоцитом, возникающих вследствие опухолевой пролиферации в костномозговой полости с разрушением кортикального слоя и распространением мягкотканного компонента за пределы кости в окружающие ткани [11]. По литературным данным, частота костных плазмоцитом варьирует от 7 до 32,5% [12]. По результатам данного исследования костные плазмоцитомы различной локализации выявлены у 45 пациентов (34,4 процента).

Согласно литературным источникам, у пациентов с костной плазмоцитомой частота достижения значимого противоопухолевого ответа (полного ответа или очень хорошего частичного ответа) в процессе лечения достоверно ниже, чем у пациентов без плазмоцитом [9]. Кроме того, наличие костных плазмоцитом оказывает отрицательное влияние на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов [13], что делает наличие таковой самостоятельным фактором риска.

В рамках исследования не было выявлено статистически значимой связи между стадией ММ и наличием костной плазмоцитомы ($p=0,821$). Это означает, что присутствие плазмоцитомы (или её отсутствие) не позволяет предсказать стадию заболевания.

В то же время, доказана взаимосвязь между типом поражения костной ткани и наличием костной плазмоцитомы ($p=0,00005$). Плазмоцитомы статистически чаще встречались у пациентов с сочетанием одиночных крупных и множественных мелких очагов остеодеструкции. Кроме того, риск появления плазмоцитомы у пациентов с комбинацией одиночных крупных и множественных мелких очагов гораздо выше, чем таковой у пациентов с любым из них по отдельности (54,5% против 22,2% — для одиночных крупных и 45,2% — для множественных мелких очагов), что наталкивает на необходимость выбора более агрессивной тактики ведения данных пациентов.

Выводы

Обнаружение любого типа остеодеструктивных изменений, плазмоцитомы не является патогномоничным для какой-либо стадии ММ: тип изменений костной ткани, вызванный ММ, выявляемый методом НДКТ всего тела, не зависит от стадии заболевания ($p=0,66$), взаимосвязи между стадией ММ и наличием плазмоцитомы не выявлено ($p=0,82$). Тип и локализацию костных изменений следует рассматривать как независимый параметр для планирования местного лечения (лучевая терапия, хирургическое лечение) и мониторинга осложнений (патологические переломы, вовлечение окружающих структур и др.).

Имеется корреляция между типом поражения костной ткани и наличием костной плазмоцитомы: костная плазмоцитома чаще встречается у пациентов с сочетанием одиночных крупных и множественных мелких очагов поражения ($p=0,00005$).

Библиографический список

- Collins, C.D. Multiple myeloma / C.D. Collins // *Cancer Imaging*. – 2010. – Vol. 10, №1. – P. 20-31. – DOI: 10.1102/1470-7330.2010.0013.
- Кравченко, Д.В. Множественная миелома. Практическое пособие для врачей. / Д.В. Кравченко, С.А. Ходулева, Д.К. Новик. – Гомель: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», 2016. – 83 с.
- Бессмельцев, С. С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть I / С. С. Бессмельцев // *Клиническая онкогематология*. – 2013. – Т. 6, №3. – С. 237-257. – DOI: 10.21320/2500-2139-2013-6-3-237-257.
- Рентгеновская компьютерная томография в диагностике и мониторинге поражения костей при множественной миеломе с использованием низкодозового и стандартного протоколов сканирования / И.Э. Костина, М.К. Гитис, Л.П. Менделеева // *Гематология и трансфузиология*. – 2018. – Vol. 63, №2. – С. 113-123.
- Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2005 г. № 274 : в ред. от 21.07.2016 № 685 // Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/dlya-spetsialistov/standarty-obsledovaniya-i-lecheniya/gematologiya.php> (дата обращения 14.01.2025).
- Derlin, T. Imaging of multiple myeloma: Current concepts / T. Derlin, P. Bannas // *World J Orthop*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 272-282. – DOI: 10.5312/wjo.v5.i3.272.
- Роль различных методов исследований в определении величины опухолевого клона у больных множественной миеломой / А.Д. Гарифуллин, С.В. Волошин, И.С. Мартынкевич, К.М. Абдулкадыров // *Вестник гематологии*. – 2015. – Vol. 11, №1. – P. 59-69.
- Durie, B.G.M. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival / B.G.M. Durie, S.E. Salmon // *Cancer*. – 1975. – Vol. 36, № 3. – P. 842-854. – DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842-854.
- Клиническая онкогематология : руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — М. : Медицина, 2001. – С. 423–448.
- Whole-body MRI versus whole-body MDCT for staging of multiple myeloma / A. Baur-Melnyk, S. Buhmann, C. Becker [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2008. – Vol. 190, №4. – P. 1097-1104. – DOI:10.2214/AJR.07.2635.
- Особенности клинической картины множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами / Е.А. Мамаева, М.В. Соловьева, М.В. Соловьев [и др.] // *Онкогематология*. – 2023. – Т. 18, №1. – С. 48-56. – DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-48-56.
- Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations / C. Varga, W. Xie, J. Laubach [et al.] // *Br J Haematol*. – 2015. – Vol. 169, №6. – P. 843-850. – DOI: 10.1111/bjh.13382.
- Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients / M. Varettoni, A. Corso, G. Pica [et al.] // *Ann Oncol*. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 325-330. – DOI: 10.1093/annonc/mdp329.

A. V. Domantsevich

THE RELATIONSHIP BETWEEN MULTIPLE MYELOMA STAGE, TYPE OF OSTEODESTRUCTIVE LESION, AND BONE PLASMACYTOMA: A RADIOLOGIST'S PERSPECTIVE

Multiple myeloma (MM) is a plasmacytic malignant disease of the blood, with bone tissue being one of the target organs. There are several types of bone involvement that can be visualized by radiologic methods.

Objective of the study is to establish relationships between the nature of bone involvement, the presence of bone plasmacytoma, and the disease stage, as well as to identify a link between the type of involvement and the presence of plasmacytoma. The study included 131 MM patients aged 42 to 84 years. All patients underwent low-dose whole-body X-ray computed tomography.

Single osteodestructive foci of various localizations were detected in 18 patients (13,74%), multiple foci in 31 patients (23,66%). A combination of single and multiple foci was found in 44 patients (33,59%). No osteodestructive foci were found in 38 patients (29,01%). Bone plasmacytomas were detected in 45 patients (34,4%). In correlation analysis, no statistically significant association between MM stage and the type of osteodestruction was found ($p=0,66$), and no statistically significant difference in the distribution of plasmacytoma by disease stage was obtained ($p=0,82$). There is a statistically significant association between the type of osteodestruction and the presence of plasmacytoma: bone plasmacytoma is more often found in patients with a combination of single and multiple osteodestructive foci ($p = 0,00005$).

The detection of any type of osteodestructive changes does not prove to be pathognomonic for any MM stage. There is a correlation between the type of osteodestruction and the presence of bone plasmacytoma: plasmacytoma is more often found in patients with a combination of single and multiple focal lesions.

Keywords: *multiple myeloma, low-dose whole-body computed tomography, osteodestruction, plasmacytoma, Durie-Salmon stages*

Поступила 02.09.2025

УДК: 612.017.1-097:614.39(476)
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-63-74

М.В. Белевцев¹, С.О. Шарапова¹,
И.Е. Гурьянова¹, Ю.С. Жаранкова¹,
Е.А. Полякова¹, С.Н. Алешкевич¹,
И.С. Сакович¹, А.Н. Купчинская¹,
Т.П. Володашич¹, Е.Я. Скоповец¹,
В.Р. Вертелко¹, П.Ю. Бобрик¹,
М.Г. Шитикова¹, Д.А. Цеханович¹,
Л.В. Жерко¹, Т.А. Углова¹,
А.В. Солнцева¹, А.П. Саливончик²,
С.В. Зыблева², О.М. Хурс³,
О.В. Прибушения³

РЕГИСТР ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ: 20-ЛЕТНИЙ ОПЫТ

¹ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь;

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

³ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных генетически детерминированными врождёнными дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы. Распространённость ПИД в мире является одним из ключевых эпидемиологических показателей, позволяющих формировать оптимальную политику общественного здравоохранения в отношении их лечения и профилактики на государственном и международном уровнях. С помощью регистров удаётся показать различия этнической географической распространённости ПИД, получить данные о клинических особенностях, диагностике и вариантах лечения. С 2005 года в Республике Беларусь ведётся целенаправленная работа по оказанию медицинской помощи пациентам с ПИД. На начало 2025 года Республиканский регистр ПИД Республики Беларусь включает 774 пациента. Постоянный ежегодный рост выявления новых случаев ПИД подчёркивает прогрессивное улучшение осведомлённости врачей о первичных нарушениях иммунной системы, хотя, безусловно, необходимы дополнительные меры в данном направлении.

Ключевые слова: *первичные иммунодефициты, Республиканский регистр, секвенирование нового поколения NGS и WGS, TREC, KREC*

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, обусловленных генетически детерминированными врождёнными дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы. Сегодня в международную классификацию ПИД включено 555 врождённых нарушений иммунитета и 17 фенотипов, обусловленных мутациями в 504 различных генах [1]. За последние два десятилетия создание национальных

и международных регистров ПИД в более чем 20 странах, включая ESID-регистр (основан в 1994 году и охватывает свыше 30 000 пациентов по состоянию на 2024 год) [2], значительно способствовало эпидемиологическому анализу, повышению диагностической точности и оптимизации терапии. Отсутствие национальных регистров ПИД приводит к низкой выявляемости заболевания, недостаточной осведомлённости врачей и ограниченной доступности специализированной помощи.

Распространённость ПИД в общей популяции оценивают примерно, как 1 на 10 000 населения, за исключением бессимптомных форм селективного дефицита IgA [3]. Также следует учитывать, что показатели могут варьировать в зависимости от этнических групп и географических регионов. Благодаря внедрению эффективных протоколов иммунологической и генетической диагностики, количество выявляемых пациентов с диагнозом ПИД ежегодно растёт как во всем мире, так и в Республике Беларусь.

На начало 2025 года в Беларуси зарегистрировано 774 пациента с ПИД. Несмотря на значительный прогресс в диагностике, наблюдаемая распространённость остаётся ниже ожидаемых значений. Согласно эпидемиологическим моделям, основанным на данных по европейской популяции, предполагаемое число пациентов с ПИД в Республике Беларусь должно составлять от 1 500 до 2 000 случаев. К основным факторам, ограничивающим выявляемость, относятся недостаточная осведомлённость медицинского сообщества о распространённости ПИД, а также многообразие клинических проявлений и сложности верификации диагноза в рамках дифференциальной диагностики.

Клиническая картина ПИД характеризуется широким спектром проявлений. В случаях, когда в клинической картине доминируют тяжёлые, трудно поддающиеся контролю инфекции, иммунопатология приобретает более очевидные признаки. Манифестация первичного иммунодефицита, особенно тяжёлой комбинированной иммунной недостаточности, в раннем возрасте, как правило, связана с высокой летальностью [4]. Раннее установление диагноза повышает шансы на выживание и успешное проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Помимо инфекционных проявлений, ПИД может проявляться неинфекционными клиническими синдромами, включая аутоиммунные заболевания, гемо-

фагоцитоз, задержку физического и/или психомоторного развития, признаки дисэмбриогенеза и пороки развития, ангионевротические отёки различной локализации, тромботические микроангиопатии, злокачественные лимфопролиферативные заболевания и другие. Так, около 40% пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) демонстрируют неинфекционные проявления на начальных этапах заболевания, такие как доброкачественная или злокачественная лимфопролиферация, аутоиммунные реакции (включая аутоиммунную цитопению), хроническая энтеропатия и др. [5]. Также описана группа врождённых дефектов иммунной регуляции, характеризующихся аутоиммунной патологией, лимфопролиферацией (злокачественной и незлокачественной) и гипервоспалением.

Злокачественные новообразования занимают второе место по частоте причин смертности среди пациентов с ПИД. Общий риск развития онкологических заболеваний у данной категории оценивается в диапазоне от 4% до 25% [6]. Современные достижения в терапии ПИД, включая заместительную терапию иммуноглобулином, способствовали увеличению продолжительности жизни пациентов и, одновременно, росту выявляемости злокачественных новообразований [7].

Цель работы — провести анализ структуры и эффективности работы Республиканского регистра первичных иммунодефицитов Республики Беларусь.

Материал и методы исследования

В Республиканский регистр ПИД Республики Беларусь включены 774 пациента с верифицированным диагнозом «первичный иммунодефицит» (согласно Клиническому протоколу диагностики первичных иммунодефицитов): в возрасте от 1 месяца до 63 лет, из которых 53% составляют мужчины и 47% — женщины. Пациентам оказывалась медицинская помощь на базах ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематоло-

гии и иммунологии», ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» и ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»».

Результаты исследования

С 2005 года в Республике Беларусь ведётся целенаправленная работа по оказанию медицинской помощи пациентам с ПИД. В последние годы наблюдается устойчивый рост выявляемости новых случаев: с момента начала диагностики ПИД, когда было верифицировано и впервые зарегистрировано всего 53 случая, количество диагностированных заболеваний увеличилось более чем в 14 раз. На начало 2025 года Республиканский регистр ПИД Республики Беларусь включает 774 пациента, из которых 53% составляют мужчины и 47% — женщины. ТГСК выполнена 49 пациентам (6,33%), выживаемость при этом составила 71,4 процента.

Частота встречаемости ПИД в Беларуси составляет 8,5:100 000 жителей. Данные сопоставимы со странами Восточной Европы и выше, чем в России (1,3:100 000) и Украине (1,78:100 000) [8, 9]. Для сравнения: минимальная распространённость ПИД в Италии в 2019 году составила 5,1 на 100 000 населения, Германии (2017 год) — 2,72:100 000, Ирландии — 8,8:100 000, Швейцарии — 4,2 :100 000, Франции — 11:100 000 [10, 11, 12, 13, 14].

При более детальном рассмотрении различных групп ПИД следует отметить, что в Республике Беларусь регистрируется почти в 10 раз больше пациентов с дефектами системы комплемента (0,9 на 100 000 населения), в то время как в Польше этот показатель составляет 0,089 на 100 000, Украине — 0,048 на 100 000, а в России — 0,23 на 100 000. В то же время, распространённость аутовоспалительных нарушений в Беларуси ниже, чем в соседних странах, и составляет 0,043 на 100 000 населения. Для сравнения, в Польше этот показатель равен 0,091 на 100 000, России — 0,15 на 100 000, Украине — 0,048 на 100 000 [8, 9, 15].

Распределение пациентов по основным категориям и нозологическим формам в со-

ответствии с действующей классификацией представлено в таблицах 1–9. Наиболее многочисленными группами ПИД в Республике Беларусь являются дефекты антителообразования (30%, $n=232$) и комбинированные синдромальные иммунодефициты (29,7%, $n=230$). За ними следуют дефекты системы комплемента (13,6%, $n=105$), иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией (7,9%, $n=61$), иммунодефициты с дефектами клеточного и гуморального звена иммунитета (5,8%, $n=45$), врождённые дефекты числа или функции фагоцитов (4,9% $n=38$), аутовоспалительные нарушения (3,7%, $n=29$), недостаточность костного мозга (3,2%, $n=25$), дефекты врождённого иммунитета (1,2%, $n=9$).

Молекулярно-генетическая диагностика позволила верифицировать 59 нозологий первичных нарушений иммунной системы, при этом генетически диагноз был подтверждён более чем в половине всех случаев ПИД (63%). У большинства пациентов с дефектами антителообразования, такими как ОВИН и селективный дефицит IgA, отсутствует генетическое подтверждение диагноза. Напротив, пациенты с комбинированными синдромальными иммунодефицитами (КИД) и дефектами системы комплемента продемонстрировали наибольшую долю генетических диагнозов. Наиболее частой причиной генетического диагноза КИД является ген IL2RG; КИН с синдромальными признаками — синдром делеции 22q11.2; дефектов антителообразования — ВТК; иммунной дисрегуляции — AIRE; врождённых дефектов числа или функции фагоцитов — CYBB; дефектов врождённого иммунитета — CXCR4 и STAT1; аутовоспалительных нарушений — NLRP12 и NLRP3; дефектов системы комплемента — SERPING1; костномозговой недостаточности — FANCA.

Из 774 пациентов у 52 (6,7%) развилось 55 онкологических заболеваний, включая два случая после ТГСК. Медианный возраст пациентов на момент диагностики ПИД составил 7 лет (от 2 ме-

сяцев до 52 лет). Лишь у 30% пациентов диагноз ПИД был установлен до возникновения онкологического заболевания. На данный момент живы 26 пациентов (50%), при этом злокачественные новообразования стали основной причиной смерти. 10 пациентам была проведена ТГСК в период ремиссии, двое из них умерло. Онкологические заболевания развились у пациентов с синдромом Ниймегена, синдромом Блума, атаксией-телеангиэктазией, гаплонедостаточностью FOXP1, синдромом Вискотта — Олдрича, дефектом RAG1, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1 типа, гаплонедостаточностью CTLA4, дефицитом HAVCR2, дефицитом DCLRE1C, хронической гранулематозной болезнью, дефицитом ELANE, синдромом атаксии-панцитопении (SAMD9L), анемией Фанкони и аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом. Среди онкологических заболеваний преобладали лимфомы (57%) и лейкозы (29%). Наиболее часто встречалась неходжкинская лимфома (49%, 27/55) с преобладанием диффузной В-крупноклеточной лимфомы (20%, 11/55). У двух пациентов в воз-

расте 16 месяцев и 16 лет была диагностирована периферическая Т-клеточная лимфома. Среди случаев острого лимфобластного лейкоза отмечалось доминирование Т-клеточных подтипов над В-клеточными.

В группу иммунодефицитов, вызванных дефектом клеточного и гуморального звена иммунитета (таблица 1), вошли пациенты с тяжёлым комбинированным иммунодефицитом (ТКИН, n=22) и комбинированным иммунодефицитом (КИН, n=23). Наиболее распространёнными нозологическими формами являются мутации в генах IL2RG и RAG1, что подтверждает мировые наблюдения. Уровень генетической верификации среди пациентов составил 44,4%, что ниже, чем в некоторых зарубежных регистрах, где этот показатель достигает 70–80% [16]. С целью улучшения ранней диагностики ТКИН в Республике Беларусь в 2023 году в Минске, а с августа 2024-го — в Брестской области, запущен пилотный проект скрининга новорождённых методом количественного определения копий эксцизионных колец Т- и В-клеточного рецептора (TREC и KREC).

Таблица 1 — Иммунодефициты с поражением клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Иммунодефициты с поражением гуморального и клеточного звена	Тяжёлый комбинированный иммунодефицит						
	IL2RG	6	0,77	6	100	1	0,06
	RAG1	5	0,65	5	100	1	0,05
	IL7RA	3	0,39	3	100	1	0,03
	ADA	1	0,13	1	100	1	0,01
	JAK3	2	0,26	2	100	0	0,02
	ТКИН без генетики	5	0,65	0	0	0	0,05
		22	2,84	17	77,3	4 (18%)	0,24
	Комбинированный иммунодефицит						
	CD40L	2	0,26	2	100	2	0,02
	МНС II	1	0,13	1	100	1	0,01
	КИН без генетики	20	2,58	0	0	9	0,22
		23	2,97	3	13,1	12 (52%)	0,25
	Всего	45	5,81	20	44,4	16 (35,5%)	0,49

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) была выполнена 7 пациентам с ТКИН и 6 пациентам с КИН, с общей выживаемостью 69,2 процента. У одного пациента с ТКИН (дефект в гене RAG1) в возрасте 1 года была диагностирована ВЭБ-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома. Несмотря на коррекцию доз химиотерапии, отмечалось прогрессирование лимфомы с последующим летальным исходом [17].

Группа синдромальных КИН (таблица 2) является одной из самых больших по количеству пациентов и составляет 29,7% от всего регистра ПИД. Наиболее часто встречались пациенты с синдромом Ди Джорджи (15,7%, 122 пациента), синдромом Ниймегена (3,6%, 28 пациентов), атаксией-телеангиэктазией (2,3%, 18 пациентов) и синдромом Вискотта — Олдрича (2%, 16 пациентов).

Важно отметить, что уровень генетической диагностики в данной группе составил 95,2%, что выше, чем в большинстве зарубежных исследований, где он колебался от 70% до 90% [18]. Для группы пациентов с синдромом Ниймегена характерной оказалась гомозиготная делеция 5 нуклеотидов в 6 экзонах гена NBN с. 657-661 del AСААА, которая в литературе получила название «славянская мутация» [19].

30% от всех зарегистрированных онкологических заболеваний при ПИД пришлось на группу пациентов с дефектами репарации ДНК. Частота развития злокачественных новообразований для пациентов с синдромом Ниймегена составила 36% (10/28), с атаксией-телеангиэктазией — 28% (5/18), с синдромом Блума — 40% (2/5). В спектре онкологических заболеваний преобладали лимфомы (58%). Также у двух пациентов с дефек-

Таблица 2 — Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с точно установленными синдромами

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтвержденные	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с точно установленными синдромами	Синдром Вискотта — Олдрича	16	2,07	15	94	11 (69%)	0,17
	X-сцепленная тромбоцитопения	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	Синдром Ниймегена	28	3,61	27	96	17 (61%)	0,31
	Иммунодефициты с центральной нестабильностью и аномалией лица, ICF	3	0,39	3	100	1 (33,3)	0,03
	Синдром Блума	5	0,65	5	100	3 (60%)	0,05
	FOXN1 AD	6	0,77	6	100	2 (33,3%)	0,06
	Полный синдром Ди Джорджи	4	0,52	4	100	3 (75%)	0,04
	Синдром Ди Джорджи	122	15,76	122	100	122 (100%)	1,33
	Гипер IgE-синдром	11	1,42	2	18	9 (82%)	0,12
	Синдром атаксии-телеангиэктазии	18	2,36	18	100	12 (67%)	0,19
	Синдром Шимке	2	0,26	2	100	1 (50%)	0,02
	Дефицит MYSM1	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	NEMO-синдром	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	Синдром Кабуки	9	1,16	9	100	9 (100%)	0,1
	PNP-дефицит	2	0,26	2	100	0	0,02
	IKZF3-AIOLOS-дефицит	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	Всего	230	29,71	219	95,2	192 (83,5%)	2,51

том в гене FOXP1 развилась диффузная В-крупноклеточная лимфома.

В группе комбинированных иммунодефицитов, ассоциированных с точно установленными синдромами ТГСК была выполнена 7 пациентам с синдромом Вискотта — Олдрича, 7 пациентам — с синдромом Ниймеген, 1 пациенту — с дефектом гена FOXP1. Смертность после ТГСК составила 20%, при этом выживаемость после трансплантации у пациентов с синдромом Ниймеген составила 100 процентов.

Дефицит антителообразования в регистре можно разделить на: селективный дефицит IgA (14,3%, 111 пациентов), второй по частоте встречаемости в данной группе ПИД — общий переменный иммунодефицит (ОВИИ) (11,3%, 88 пациентов), реже встречались Х-сцепленная агаммаглобулинемия (ХЛА) (2,6%, 20 пациентов) и аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия (0,5%, 4 пациента). При этом генетически подтверждён диагноз лишь в 15% случаев (35 пациентов), что обусловлено вариативностью молекулярных наруше-

ний и сложностью в нахождении целевого гена (таблица 3).

В группе пациентов с болезнями иммунной дисрегуляции чаще всего встречались случаи с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (10,9%, 18 пациентов), семейным гемофагocитарным лимфогистиоцитозом (9,2%, 15 пациентов), аутоиммунным полигландулярным синдромом (7,3%, 12 пациентов), Х-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1 и 2 типа (3,0%, 5 пациентов); дефекты Т-регуляторных лимфоцитов выявлены у 11 пациентов (6,7%) (таблица 4). Генетически подтверждён диагноз в 85,2% случаев (42 пациента). Пациенты данной группы имели схожую клиническую картину аутоиммунитета и дисрегуляции в сочетании с эндокринными нарушениями, поражением кожи и восприимчивостью к инфекциям. Шести пациентам с нарушениями иммунной регуляции была выполнена ТГСК, включая 3 случая семейного гемофагocитарного лимфогистиоцитоза, 2 случая Х-сцепленного лимфопролиферативного

Таблица 3 — Преимущественные дефекты антител

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Дефекты выработки антител	Х-сцепленная агаммаглобулинемия	20	2,58	20	100	19 (95%)	0,21
	Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия	4	0,51	0	0	4 (100%)	0,04
	Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИИ) без генетического подтверждения	79	10,21	0	0	71 (89,8%)	0,86
	Синдром активированной PI3K-киназы дельта	6	0,77	6	100	6 (100%)	0,06
	ОВИИ-PTEN	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	ОВИИ, NFKB1-дефицит	3	0,39	3	100	2 (100%)	0,03
	ОВИИ, NFKB2-дефицит	5	0,65	5	100	4 (100%)	0,05
	Гипер-IgM синдром	3	0,39	2	66,7	2 (66,7%)	0,03
	Селективный дефицит IgA	111	14,34	0	0	109 (100%)	1,21
	Всего	232	30	35	15,1	218 (93,9%)	2,52

синдрома 2 типа и один случай дефекта T-reg (CTLA4). Выживаемость после ТГСК для этой группы пациентов составила 50 процентов.

Стоит отметить высокую летальность среди пациентов с семейным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом и X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 1 и 2 типа. Эти данные подчёркивают агрессивный характер течения заболевания и необходимость разработки стратегий ранней диагностики, в частности — включение заболеваний в программы неонатального скрининга.

Врождённые дефекты количества или функции фагоцитов наиболее часто включали хроническую гранулематозную болезнь (ХГБ) (2,8%, 22 пациентов) и врождённую нейтропению (0,8%, 6 пациентов); при этом генетически подтверждён диагноз в более чем 89% случаев (34 пациента) (таблица 5). Выживаемость пациентов в данной группе составляет в 78,9% (30 пациентов), что отражает сложность в тактике лечения.

Выполнена ТГСК 12 пациентам с фагоцитарными дефектами, при этом большинство из них — с клиническим диагнозом хронической гранулематозной болезни (6 пациентов), из которых 3 пациента (50%) живы. Данные подчёркивают, что диагностика и лечение имеют решающее значение для предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Дефекты врождённого иммунитета в Республике Беларусь зарегистрированы у 9 пациентов (таблица 6). Генетически диагноз подтверждён в 89% случаев (8 пациентов). Данная группа пациентов характеризовалась глубоким нарушением естественного звена иммунитета, тем самым способствуя снижению восприимчивости к широкому спектру микроорганизмов. Пациенты подвержены бактериальным, вирусным и микобактериальным инфекциям, включая инвазивные грибковые заболевания.

В связи с таким тяжёлым течением заболевания выживаемость составила 77,7%, что характеризует данную группу как одну

Таблица 4 — Заболевания, обусловленные иммунной дисрегуляцией

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Болезни иммунной дисрегуляции	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — UNC13D	11	1,42	11	100	2 (18%)	0,12
	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — PRF1	1	0,13	1	100	1 (100%)	0,01
	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — без генетики	3	0,39	0	0	1 (33%)	0,03
	Дефекты T-reg — LRBA deficiency	2	0,26	2	100	1 (50%)	0,02
	Дефекты T-reg — CTLA-дефицит	3	0,39	3	100	3 (100%)	0,03
	Дефекты T-reg — IPEX	3	0,39	2	100	1 (33%)	0,03
	Дефекты T-reg — STAT3 GOF	3	0,39	3	100	3 (100%)	0,03
	Аутоиммунный полигландулярный синдром — AIRE	12	1,55	12	100	12 (100%)	0,13
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1 типа — SH2D1A	3	0,39	3	100	1 (33%)	0,03
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 2 типа — XIAP	2	0,26	2	100	0	0,02
	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром — FAS	9	1,16	9	100	9 (100%)	0,1
	Аутоиммунный лимфопролиферативный — like синдром	9	1,16	0	0,00	9 (100%)	0,1
	Все	61	7,88	42	85,2	43 (70,5%)	0,66

Таблица 5 — Врождённые дефекты количества или функции фагоцитов

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Врождённые дефекты числа и функции гранулоцитов	Врождённая нейтропения с мутацией в гене ELANE	6	0,77	6	100	5 (83%)	0,06
	Циклическая нейтропения	1	0,13	0	0	1 (100%)	0,01
	X-сцепленная нейтропения с мутацией в гене WAS	2	0,26	2	100	1 (50%)	0,02
	Дефект адгезии лейкоцитов	2	0,26	2	100	0	0,02
	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	22	2,84	22	100	18 (90%)	0,23
	Аутосомно-рецессивная хроническая гранулематозная болезнь	3	0,39	0	0	3 (100%)	0,03
	GATA2-дефицит	2	0,26	2	100	2 (100%)	0,02
	Все	38	4,91	34	89,47	30 (78,9%)	

из требующих наиболее ранней диагностики, поскольку включает ряд тяжёлых осложнений, в том числе сепсис.

В группе пациентов с аутовоспалительными заболеваниями зарегистрировано 29 случаев, что составляет 3,75% от всех пациентов в регистре ПИД (таблица 7). Пациенты данной группы характеризуются разнообразными нарушениями в иммунологических механизмах толерантности с гетерогенностью генетических нарушений, приводящих к чрезмерной активации или саморазрушению, что проявляется воспалительными процессами, аутоиммунными и аутовоспалительными синдромами. Генетический диагноз подтверждён у 16 пациентов (55%), что отражается в разнообразии как клинических симптомов, так и участвующих в молекулярных механизмах.

ТГСК была выполнена лишь 1 пациенту с дефицитом HAVCR2. Несмотря на это, выживаемость сохраняется на высоком уровне — 96,5%, что обусловлено правильным ведением данных пациентов с учётом их иммунологических данных.

Дефекты системы комплемента достоверно подтверждены у всех выявленных 105 пациентов (таблица 8), при этом выживаемость в данной группе составляет 100%, что обусловлено ранним выявлением и точностью постановки генетического диагноза. Данная многочисленная группа была представлена в основном пациентами с дефицитом ингибитора C1-эстеразы. С помощью технологий секвенирования генетические нарушения были диагностированы в 100% случаев. Наиболее часто мутации встречались в гене SERPING1 [8, 9].

Данная группа пациентов клинически характеризовалась повышенной чувствительностью к инфекционным агентам, а также имела другие нарушения, включая аутоиммунные и эндокринные нарушения.

В группе пациентов с выявленной клинической и морфологической недостаточностью костного мозга выявлены 25 пациентов (таблица 9), при этом генетически подтверждены лишь 36% случаев (9 пациентов) с выживаемостью в 64% (16 пациентов).

Таблица 6 — Дефекты врождённого иммунитета

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Дефекты врождённого иммунитета	STAT1 GOF дефицит	3	0,39	3	100	3 (100%)	0,03
	WHIM синдром	3	0,39	3	100	2 (66,7%)	0,03
	Дефект созревания естественных киллеров	1	0,13	0	0	0	0,01
	RANBP2 дефицит	2	0,26	2	100	2 (100%)	0,02
	Все	9	0,8	8	89	7 (77,7%)	0,1

Таблица 7 — Аутовоспалительные заболевания

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Аутовоспалительные заболевания	STING-ассоциированная васкулопатия, TMEM173	2	0,3	2	100	1 (50%)	0,02
	Гипер IgD синдром	2	0,3	2	100	2 (100%)	0,02
	Айкарди — Гутьереса синдром	2	0,3	2	100	2 (100%)	0,02
	ADA2 дефицит	2	0,3	1	50	2 (100%)	0,02
	Семейный холодовой аутовоспалительный синдром	4	0,6	4	100	4 (100%)	0,04
	Семейная средиземноморская лихорадка	3	0,45	3	100	3 (100%)	0,03
	CDC42-дефицит	1	0,15	1	100	1 (100%)	0,01
	HAVCR2-дефицит	1	0,15	1	100	1 (100%)	0,01
	PFAPA-синдром (Маршалла)	4	0,6	0	0	4 (100%)	0,04
	Аутовоспалительные синдромы без генетического подтверждения	8	1,0	0	0	8 (100%)	0,09
	Все	29	3,75	16	55	28 (96,5%)	0,31

Выводы

Распространённость ПИД в мире является одним из ключевых эпидемиологических показателей, позволяющих формировать оптимальную политику общественного здравоохранения в отношении их лечения и профилактики на государственном и международном уровнях. С помощью регистров удаётся показать различия этнической географической распространённости ПИД, получить данные

о клинических особенностях, диагностике и вариантах лечения.

Генетическая и фенотипическая неоднородность ПИД затрудняет своевременную и точную диагностику, препятствуя своевременному лечению пациентов. Появление секвенирования нового поколения NGS и WGS облегчило выявление ранее неизвестных генетических повреждений. Методы NGS включили секвенирование целого экзона (WES), которое можно использовать для обна-

Таблица 8 — Дефициты системы комплемента

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Дефекты системы комплемента	Дефицит ингибитора C1 эстеразы	104	13,43	104	100	104	1,13
	C2 дефицит	1	0,13	1	100	1	0,01
	Все	105	13,56	105	100	105	1,14

Таблица 9 — Недостаточность костного мозга

Группа ПИД	Нозологическая форма	Число пациентов	%	Генетически подтверждённые	%	Живы	Выявляемость на 100 000 населения
Недостаточность костного мозга	Анемия Фанкони	23	3,5	7	30,4	14 (56%)	0,25
	SAMD9L-дефицит	2	0,32	2	100	2	0,02
	Все	25	3,23	9	36	16 (64%)	0,27

ружения мутаций в генах, кодирующих белки и РНК, и секвенирование WGS — для комплексного секвенирования всего генома, включая интроны.

Частота встречаемости ПИД в Беларуси в 2025 году составляет 8,5:100 000 жителей. Данные сопоставимы со странами Восточной Европы и выше, чем в России (1,3:100 000) и Украине (1,78:100 000). С 2005 года в Республике Беларусь ведётся целенаправленная работа по оказанию медицинской помощи пациентам с ПИД. На тот момент в стране было верифицировано и зарегистрировано всего 53 случая, но за последующие годы количество диагностированных заболеваний увеличилось более чем в 14 раз. В итоге на начало 2025 года Республиканский регистр ПИД Республики Беларусь включает 774 пациента, из которых 53% составляют мужчины и 47% — женщины. ТГСК была выполнена 49 пациентам (6,33%), выживаемость при этом составила 71,4 процента.

Молекулярно-генетическая диагностика позволила верифицировать 59 нозологий первичных нарушений иммунной си-

стемы, при этом генетически диагноз был подтверждён более чем в половине случаев ПИД (63%). С целью улучшения ранней диагностики также разработана технология мультиплексной ПЦР для количественного определения копий TREC и KREC у пациентов с предположительным диагнозом ТКИН, которая отличается простотой, высокой чувствительностью и специфичностью и может использоваться в качестве лабораторного теста первой линии для обнаружения ТКИН.

Постоянный ежегодный рост выявления новых случаев ПИД подчёркивает прогрессивное улучшение осведомлённости врачей о первичных нарушениях иммунной системы, хотя необходимы дополнительные меры в этом направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee / M.C. Poli, I. Aksentijevich [et al]. // Journal of Human Immunity. – 2025. – V. 1. – №.1. – e20250003.

2. Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome – an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients / G. Kindle, M. Alligon, M.H. Albert [et al.] // *Journal of Human Immunity*. – 2025. – V. 1. – №3. – P. e20250007.
3. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future / I. Meyts, A. Bousfiha, C. Duff [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – V. 11. – P. 625753.
4. Severe combined immunodeficiency (SCID) and its new treatment modalities / A.M. Wadbudhe, R.J. Meshram, S. C. Tidke // *Cureus*. – 2023. – V.15. – №. 10.
5. CVID-associated intestinal disorders in the USIDNET registry: an analysis of disease manifestations, functional status, comorbidities, and treatment / L.E. Franzblau, R.L. Fuleihan, C. Cunningham-Rundles [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2024. – V. 44, №1. – P. 32.
6. Inborn errors of immunity and cancer / A.Tiri, R. Masetti, F. Conti [et al.] // *Biology*. – 2021. – V. 10, №4. – P. 313.
7. Role of immunoglobulin and antibodies in disease management // *International journal of biological macromolecules* / K.B. Megha, P.V. Mohanan // *International journal of biological macromolecules*. – 2021. – V. 169. – P. 28-38.
8. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry / A.A. Mukhina, N.B. Kuzmenko, Y.A. Rodina [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2020. – V. 11. – P. 1491.
9. Impact of the J Project on progress of primary immunodeficiency care in Ukraine / A. Volokha, A. Bondarenko, L. Chernyshova [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. – 2021. – V. 46, №2. – P. 250-257
10. The Italian Registry for Primary Immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet): Twenty Years of Experience (1999–2019) / V. Lougaris, A. Pession, M. Baronio [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2020. – V. 40, №7. – P. 1026-1037.
11. The German national registry of primary immunodeficiencies (2012–2017) / S.M. El-Helou, A.K. Biegner, S. Bode [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – V. 10. – P. 1272.
12. Inborn errors of immunity on the island of Ireland—a cross-jurisdictional UKPID/ESID registry report / P. Ryan, V. Redenbaugh, J. McGucken [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2022. – V. 42, №6. – P. 1293-1299.
13. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014 / K. Marschall, M. Hornes, M. Bitzenhofer-Grüber [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2015. – V. 182, №1. – S. 45-50.
14. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated / N. Mahlaoui, J.P. Jais, P. Brosselin [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – V. 140, №6. – P. 1731-1733.
15. Comprehensive activities to increase recognition of primary immunodeficiency and access to immunoglobulin replacement therapy in Poland / M. Pac, E. Bernatowska // *European journal of pediatrics*. – 2016. – V. 175, №8. – S. 1099-1105.
16. The United Kingdom primary immune deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017 / B. Shillitoe, C. Bangs, D. Guzman [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2018. – V. 192, №3. – P. 284-291.
17. Infant with diffuse large B-cell lymphoma identified postmortem with homozygous founder Slavic RAG1 variant: a case report and literature review / T.P. Volodashchik, E.A. Polyakova, T.M. Mikhaleuskaya [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2024. – V. 12. – P. 1415020.
18. Inborn errors of immunity: Manifestation, treatment, and outcome—an ESID registry 1994–2024 report on 30,628 patients / G. Kindle, M. Alligon, M.H. Albert [et al.] // *Journal of Human Immunity*. – 2025. – T. 1, №3. – e20250007.
19. Geographical Distribution, Incidence, Malignancies, and Outcome of 136 Eastern Slavic Patients With Nijmegen Breakage Syndrome and NBN Founder Variant c. 657_661del5 / S.O. Sharapova, O.E. Pashchenko, A.V. Bondarenko [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – V. 11. – P. 602482.

**M. Belevtsev, S. Sharapova, I. Guryanova, Yu. Zharankova, E. Polyakova,
S. Aleshkevich, I. Sakovich, A. Kupchinskaya, T. Volodashchik, E. Skopovets,
V. Vertelko, P. Bobrik, M. Shitikova, D. Tsehanovich, L. Zherko, T. Uglova, A. Solntseva,
A. Salivonchik, S. Zybleva, O. Hurs, O. Pribushenya**

REGISTRY OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE REPUBLIC OF BELARUS: 20-YEAR EXPERIENCE

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a heterogeneous group of diseases caused by genetically determined congenital defects of one or more components of the immune system. The prevalence of PIDs worldwide is one of the key epidemiological indicators that allows for the formation of optimal public health policies regarding their treatment and prevention at

the national and international levels. With the help of registries, it is possible to demonstrate differences in the ethnic and geographical prevalence of PID, and to obtain data on clinical features, diagnosis, and treatment options. Since 2005, targeted work has been initiated in the Republic of Belarus to provide medical care to patients with PID. As of the beginning of 2025, the Republican PID Registry of the Republic of Belarus includes 774 patients. The constant annual increase in the detection of new cases of PID highlights the progressive improvement in physicians' awareness of primary immune system disorders, although additional measures in this direction are clearly necessary.

Key words: *primary immunodeficiencies, Republican registry, next generation sequencing NGS and WGS, TREC, KREC*

Поступила 11.09.2025

УДК 616.69-008.1:616.13-007-089.844-08
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-75-80

О.В. Пархоменко^{1,2}, Э.А. Повелица^{1,2},
А.С. Князюк², В.А. Доманцевич¹,
А.М. Шестерня²

К ВОПРОСУ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА И ОПЕРАЦИИ VIRAG

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

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Микрохирургические реваскуляризирующие операции на половом члене (ПЧ), при артериогенной эректильной дисфункции (ЭД) благодаря правильному отбору пациентов позволяют получить результат, когда полноценная эрекция достигается до 85,3% случаев в течение первых трёх лет наблюдения и до 65,5% — в пятилетнем периоде.

Такие показатели указывают на необходимость дальнейшего совершенствования показаний к подобного рода операциям, а также совершенствование техники самих операций. Выполнено тринадцать реваскуляризирующих операций по методике Virag II и Michal II в модификации Sharlip. Обсуждается внедрение модификации операции Virag, заключающейся в наложении эпигастрико-пенильного анастомоза между нижней надчревной артерией и глубокой веной ПЧ, выполнении дополнительного разобщения глубокой вены с поверхностной веной ПЧ в дистальной его части с целью предупреждения сброса крови в поверхностную венозную систему ПЧ.

Ключевые слова: эпигастрико-пенильный анастомоз, эректильная дисфункция, реваскуляризация, операция Virag, глубокая вена полового члена

Введение

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU) по лечению артериогенной ЭД остаются актуальными реконструктивные операции на сосудах ПЧ и внутренней половой артерии (ВПА). Однако для этого необходимо проведение ряда сложных диагностических исследований, которые смогли бы предоставить полную и объективную информацию о сосудах бассейна ВПА [1].

По данным Moncada I., эффективность микрохирургических реваскуляризирующих операций, выполненных по показаниям, составляет от 85,3% случаев на протяжении первых трёх лет наблюдения и до 65,5% — в пятилетнем периоде. Данный факт подтверждает важность совершенствования как показаний для таких операций, так и самой техники их выполнения [2].

Несмотря на сохраняющееся в настоящее время неоднозначное отношение к микрохирургическим реваскуляризирующим

операциям на ПЧ, продолжающимися дискуссиями о приоритетности эндофаллопротезирования при артериогенной ЭД, данные операции по-прежнему остаются актуальными. Совершенствование методов лучевой визуализации сосудов бассейна ВПА позволяет осуществлять более тщательный отбор пациентов для микрохирургических реваскуляризирующих операций ПЧ [3–5].

Цель: представление собственных результатов микрохирургических реконструктивно-восстановительных операций на сосудах ПЧ при артериогенной ЭД.

Материал и методы исследования

Группа исследования была представлена 13 мужчинами репродуктивного возраста $41 \pm 3,5$ лет ($M \pm m$) с артериогенной ЭД по шкале МИЭФ-5 — 11 ± 0 баллов.

Для оценки артериального кровотока во ВПА и сосудах ПЧ в предоперационном периоде выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) аорто-

подвздошных сегментов с двух сторон, сосудов бассейна ВПА трансперинеальным доступом, сосудов ПЧ на аппарате VOLUSON 730 фирмы «GE», линейным датчиком 8–12 МГц с интракавернозной фармакологической пробой. По показаниям выполнялась МСКТ-ангиография на 64-срезовом двухэнергетическом компьютерном томографе производства фирмы «GE» (General Electric) (США) «Discovery750» в программе Pelvis.

Наложение эпигастрико-пенильного микроанастомоза осуществлялось с использованием микроскопа (Zeiss, Швейцария), налобного увеличителя (Dr. Kim, Ю. Корея) с использованием микрохирургического инструментария.

Показанием для операции служили сохранённый артериальный магистральный или магистральный изменённый кровотоки во ВПА. Это определялось после интракавернозной фармакологической пробы с индуцированной эрекцией уровня Е 3–4 по шкале Юнема. Линейная скорость кровотока в кавернозных артериях должна была составлять не менее 30 см/с, а также необходимыми условиями были проходимость кавернозных артерий, отсутствие эндотелиальной дисфункции кавернозной ткани и конечная диастолическая скорость кровотока в глубокой вене ПЧ не более 10 см/с.

Противопоказанием для операции являлся сахарный диабет с макро-микроангиопатией, нейрогенные и дисгормональные формы ЭД.

Для выполнения артериовенозного анастомоза использовалась нижняя надчревная артерия (ННА) и глубокая вена ПЧ (ГВПЧ). Перед операцией во время проведения УЗИ оценивалась ННА на предмет стенозов в артерии, её реакция расширения после интракавернозного введения лекарственного средства. Средняя линейная скорость кровотока в ННА до её мобилизации составляла $19,4 \pm 1,2$ см/с.

Оценка эффективности выполненной операции осуществлялась путём дуплексного сканирования эпигастрико-пенильно-

го анастомоза, артерий ПЧ, донорской артерии на 1-е и 7-е сутки, а также спустя 3 и 12 месяцев.

Результаты исследования

Выполнено 13 микрохирургических операций на сосудах ПЧ при артериогенной ЭД. Из них проведено 8 операций Virag II, 2 операции — Michal II в модификации Sharlip и 2 — Virag II с разобщением глубокой и поверхностной вен ПЧ (таблица 1).

На первом этапе проводилась мобилизация ГВПЧ по тыльной поверхности корня полового члена на протяжении 2 см. Затем, на втором этапе, осуществлялась мобилизация ННА из пахового доступа.

Сохранили параартериальную клетчатку вокруг ННА, избегая излишней её скелетизации, за исключением участка, необходимого для наложения артериовенозного анастомоза. Осуществляли введение в просвет ННА раствора гепарина с последующей её транспозицией в подкожно-жировую клетчатку паховой области на корень ПЧ к ГВПЧ. Наложение анастомоза осуществляли по типу «конец в бок» непрерывным швом нитью 7/0. С целью купирования спазма ННА и облегчения выполнения сосудистого анастомоза использовали орошение донорской артерии 2% раствором папаверина гидрохлорида. После наложения сосудистого анастомоза осуществлялся контроль его герметичности и проходимости. После этого перевязывали проксимальнее выполненного сосудистого анастомоза, ГВПЧ.

Таблица 1 — Сводные результаты выполненных операций реваскуляризации ПЧ за период 2018–2024 гг.

Операция	Количество	Осложнения	
		ранние	поздние
Michal II — Sharlip	2	2	-
Virag II	8	1	1
Virag II с разобщением вен ПЧ	3	-	-
Всего	13	3	1

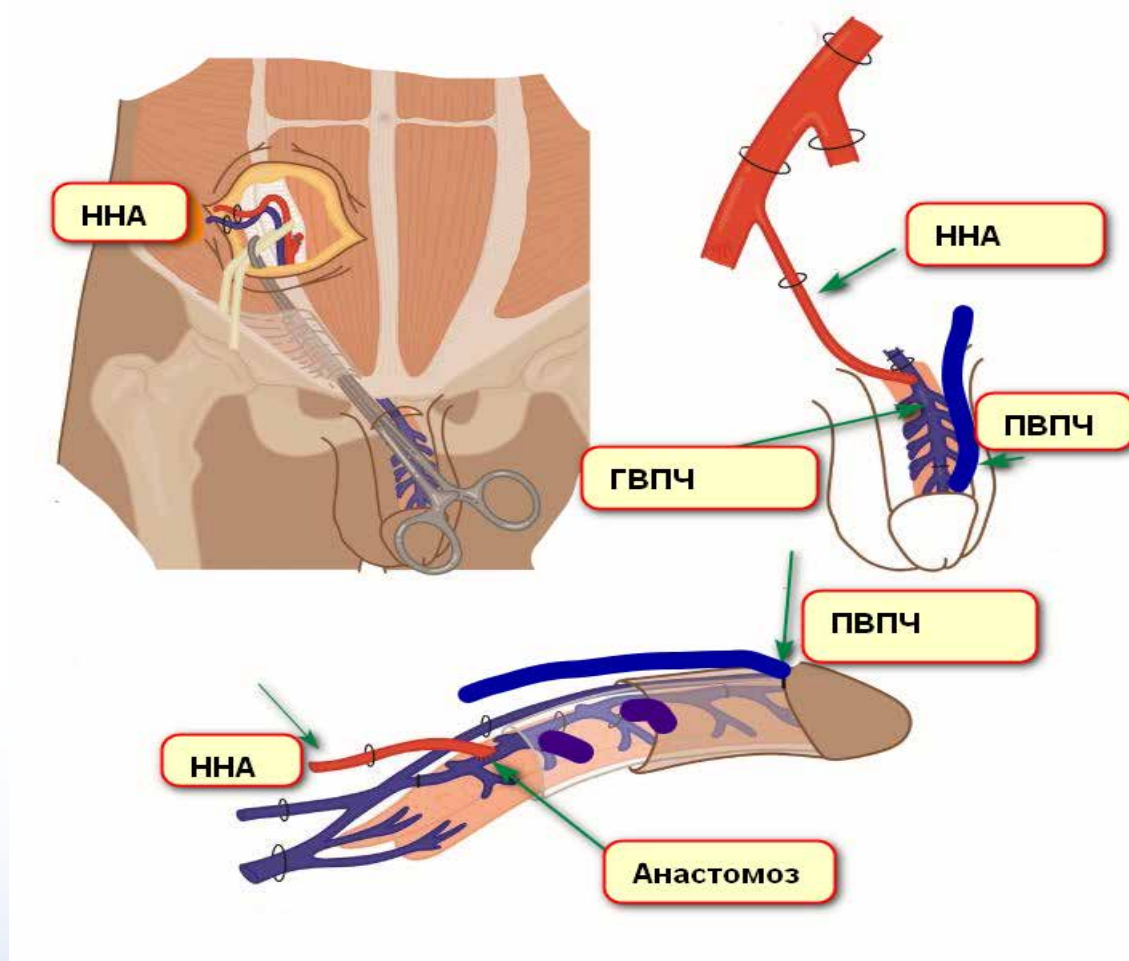


Рисунок 1 — Схематическое изображение мобилизации нижней надчревной артерии (ННА), глубокой (ГВПЧ) и поверхностной (ПВПЧ) вен полового члена при выполнении операции Virag II [10]

Учитывая анатомические особенности венозной системы ПЧ, нами был предложен способ выполнения операции Virag II с дополнительным разобщением глубокой вены ПЧ и поверхностной веной ПЧ (ПВПЧ) в области их слияния под фасцией Бака в дистальной части ПЧ (рисунок 1).

Разобщение ГВПЧ и ПВПЧ позволяло предотвратить сброс артериальной крови в поверхностную венозную систему ПЧ и тем самым максимально направить кровоток из ННА в кавернозные тела через ГВПЧ и эмиссарные вены. В такой модификации успешно выполнено три операции Virag II. Среднее время операции в предложенной модификации составляло 100 ± 10 минут.

Из 13 выполненных реваскуляризирующих операций у 9 (68,4%) пациентов отмечалась удовлетворительная функция эпигастрико-пенильного анастомоза и улучшение эрекции по шкале МИЭФ-5 с увеличением баллов с 11 до 20 на протяжении одного года. У трёх (22,8%) пациентов в раннем послеоперационном периоде наблюдался тромбоз эпигастрико-пенильного анастомоза (операция Michal II – Sharlip — два пациента; операция Virag II — один пациент), у одного пациента анастомоз функционировал всего лишь три месяца после операции Virag II.

В настоящее время согласно рекомендациям EAU у определённой категории

пациентов показано выполнение микрохирургических анастомозов на сосудах ПЧ с целью коррекции артериальной перфузии при артериогенной ЭД с исключением пациентов с дисгормональными и нейро-микроангиопатиями [1, 6].

Bypass анастомоз между донорской артерией и глубокой веной ПЧ позволяет улучшить артериальный приток к ПЧ при стенозо-окклюзионных поражениях в бассейне ВПА [7–10].

Полученные нами результаты эффективности выполненных реваскуляризирующих операций ПЧ при артериогенной ЭД составил 68,4 процента. Единственным видом послеоперационных осложнений был выявлен ранний или отсроченный тромбоз микрососудистого анастомоза. Других осложнений мы не наблюдали [8–10].

Неудачи, связанные с тромбозом сосудистого анастомоза после реваскуляризирующих операций на ПЧ с наложением микрохирургических сосудистых анастомозов при артериогенной ЭД, требуют внимательного анализа причин дисфункции. С нашей точки зрения, это необходимо для более тщательного определения показаний к хирургическому вмешательству, а также для принятия мер по профилактике факторов, вызывающих нарушение перфузии в анастомозе.

Несомненно, совершенствование техники операции и навыков выполнения микрохирургических сосудистых анастомозов являются важной составляющей успеха проведённого хирургического вмешательства на сосудах диаметром 2–3 мм.

Полученные нами результаты свидетельствуют о большем количестве осложнений при выполнении анастомоза между ННА и тыльной артерией ПЧ (операция Michal II – Sharlip), нежели при операции Virag II. Даже при незначительном количестве выполненных операций Virag II в модификации с разобщением глубокой и поверхностной вен ПЧ (три операции, или 22,8% от общего количества выполненных операций), мы не наблюдали осложнений в послеоперационном периоде.

Способом объективного контроля за состоянием и функцией эпигастрико-пенильного анастомоза является УЗИ. Дуплексное и триплексное сканирование донорской артерии и сосудов ПЧ, анастомоза, требует высоких профессиональных навыков у врача-специалиста ультразвуковой диагностики и позволяет оценить скоростные показатели кровотока в артериях, а также проходимость сосудов в серошкальном и цветовом режимах [11].

Заключение

Причинами неэффективности реконструктивно-восстановительных шунтирующих операций при коррекции артериогенной ЭД, с нашей точки зрения, являются неправильно установленные показания для операции (ЭД тяжёлой степени, эндотелиальная дисфункция, микроангиопатия сосудов ПЧ); травматизация и чрезмерная скелетизация донорской артерии (ННА) при её мобилизации; недостаточная мобилизация по длине донорской артерии и, как следствие, натяжение в сосудистом анастомозе; атеросклеротическое поражение самой донорской артерии и технические погрешности при выполнении сосудистого анастомоза, приводящие, в конечном итоге, к тромбозу эпигастрико-пенильного анастомоза [6, 11].

Одной из причин артериального тромбоза эпигастрико-пенильного анастомоза являются также гематомы в ране в зоне анастомоза. Согласно рекомендациям национального клинического протокола «Диагностика и лечение органической эректильной дисфункции», в послеоперационном периоде после микрохирургических операций на сосудах ПЧ с целью профилактики тромбоза эпигастрико-пенильного анастомоза показано назначение ингибиторов фосфодиэстеразы III типа (цилостазол) [12].

Улучшение отдалённых результатов подобного рода операций, с нашей точки зрения, может заключаться также в разобщении поверхностной и глубокой венозных систем в области венечной борозды

ПЧ с целью максимального наполнения артериальной кровью кавернозных тел, сводя к минимуму её утечку в поверхностную венозную систему ПЧ.

Литературный обзор свидетельствует о том, что интерес к микрохирургическим реваскуляризирующим операциям на ПЧ сохраняется. В настоящее время проводится достаточное количество подобных хирургических вмешательств, продолжается совершенствование методик операций, расширяются возможности выбора используемых bypass-шунтов, а также уточняются и оптимизируются показания к оперативному вмешательству [7–10].

Это свидетельствует о том, что, несмотря на широкое применение эндофаллопротезирования, продолжается поиск методов и способов сохранения естественного механизма эрекции.

В этой связи наиболее физиологичным является реваскуляризация ВПА трансперинеальным доступом, разработка и внедрение которой являются ближайшей перспективой андрогенитальной сосудистой хирургии.

Библиографический список

1. Male Sexual Dysfunction Available from: <http://http://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction/#3> 15.01.2022
2. Moncada, I. Complications of Surgery for Erectile Dysfunction / I. Moncada // ESU organized Course Management of surgical complications in urology, 10 November 2017, Moscow. – P. 34–41.
3. Angiographic Anatomy of the Male Pelvic Arteries / T. Bilhim, J. Pereira, L. Fernandes [et al.] // A.J.R. – 2014. – Vol. 203. – P. 373–382.
4. Повелица, Э.А. Динамическая мультиспиральная компьютерная контрастная ангиография внутренней половой артерии в диагностике артериогенной эректильной дисфункции / Э.А. Повелица, В.А. Доманцевич // Ангиоандрология. Клиническое руководство / под ред. Д.Г. Курбатова, А.А. Капто. – М.: Медпрактика, 2018. – Гл. 7. – С. 224–240.
5. Ультразвуковое исследование внутренней половой артерии трансперинеальным доступом при артериогенной эректильной дисфункции / Э.А. Повелица, Н.И. Доста, О.В. Пархоменко // Урология. – 2017. – № 4. – С. 55–61.
6. Клиническое значение сочетанного проявления автономной диабетической нейропатии со стенозо-окклюзионным поражением внутренней половой артерии у мужчин с эректильной дисфункцией / Э.А. Повелица, Н.И. Доста, Д.М. Ниткин [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7, №3. – С. 397–407.
7. Мустафаев, А.Т. Антеградная экстраперитонеоскопическая реваскуляризация полового члена в лечении васкулогенной эректильной дисфункции / А.Т. Мустафаев, П.С. Кызласов, Г.Г. Абуев, Е.В. Волокитин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2023. – № 2. – С. 91–98.
8. Penile revascularization using the descending branch of the lateral circumflex femoral artery: An alternative vascular graft / V. Ramella, G. Papa, F. Zorzi [et al.] // International Journal of Surgery Case Reports. – 2023. – Vol. 112. – Art. 108939.
9. Kawanishi, Y. Recovery of the hibernating cavernosum by penile revascularization / Y. Kawanishi, T. Miyake, M. Yamanaka // Arab Journal of Urology. – 2024. – P. 212–218. <https://doi.org/10.1080/20905998.2024.2333675>.
10. Penile Revascularization for Erectile Dysfunction Secondary to Arterial Insufficiency / Y.J. Park, W. Grayson D'Ar.J. Wainwright [et al.] // ePlasty. – 2024. – Vol. 24. – e23.
11. Подгайский В.Н., Шестерня А. М. Артериальный тромбоз эпигастрико-пенильного анастомоза после реконструктивных операций при артериогенной эректильной дисфункции / О.В. Пархоменко, Э.А. Повелица, В.А. Доманцевич [и др.] // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2018. – № 1(19) – С. 99–104.
12. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение органической эректильной дисфункции» Available from: http://pravo.by/upload/docs/op/W21833243p_1530824400.pdf 05.09.2018.

O.V. Parhomenko, E. A. Povelitsa, A.S.Kniazziuk, A.V. Domantsevich, A.M. Shesternja

ON THE ISSUE OF PENILE REVASCULARIZATION AND THE VIRAG OPERATION

Microsurgical revascularization procedures on the penis for arteriogenic erectile dysfunction (ED), with proper patient selection, allow for successful outcomes, achieving full erection in up to 85,3% of cases within the first three years of follow-up and up to 65,5% over a five-year period.

These results highlight the need for further refinement of indications for such surgeries, as well as improvements in surgical techniques. A total of thirteen revascularization procedures have been performed using the Virag II and Michal II techniques, modified by Sharlip.

The introduction of a modified Virag procedure is under discussion, which involves the creation of an epigastric-penile anastomosis between the inferior epigastric artery and the deep vein of the penis, along with an additional disconnection of the deep vein from the superficial vein in its distal part to prevent blood shunting into the superficial venous system of the penis.

Key words: *epigastric-penile anastomosis, erectile dysfunction, revascularization, Virag surgery, deep vein of the penis*

Поступила 10.07.2025

СИНДРОМ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ АБСОРБЦИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ОПЕРАТИВНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ

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

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

Статья посвящена наиболее грозному осложнению гистерорезектоскопии — синдрому внутрисосудистой абсорбции. Проведён анализ литературных данных с определением причин возникновения синдрома, клинических проявлений, диагностических аспектов и лечебной тактики. Частота встречаемости синдрома составляет 0,2 процента. Ведущим патогенетическим механизмом являются электролитные нарушения. Клинические проявления характеризуются нарастанием неврологической симптоматики, которая зависит от уровня натрия в крови и может привести к отёку лёгких, отёку головного мозга с возможным летальным исходом. Основным принципом лечения является коррекция электролитных нарушений, а именно натрия. При развитии острого повреждения почек — своевременное лечение с использованием гемодиализа, а в случае сердечной недостаточности — экстракорпоральной мембранной оксигенации. Лечение проводится в условиях отделения интенсивной терапии с участием мультидисциплинарной бригады.

Ключевые слова: монополярная и биполярная гистерорезектоскопия, синдром внутрисосудистой абсорбции, осложнения гистероскопии, интравазация жидких расширяющих сред, электролитные нарушения

Введение

История гистероскопии занимает более чем 200-летний период и является неотъемлемым атрибутом мониторинга внутриматочных вмешательств. Однако время, когда гистероскопии отводилась только «контролирующая» роль (так называемая диагностическая гистероскопия), безвозвратно прошло. Современная гистероскопия — самостоятельный метод хирургии в гинекологии, возможности которого предусматривают широкий спектр операций, объединённых в понятие «внутриматочная хирургия». Развитие последней тесным образом связано с прогрессированием электрохирургической технологии внутрисосудистой деструкции патологических образований — гистерорезектоскопии, которая является альтернативой абдоминальным операциям при таких нозологиях, как подслизистая миома матки, сложная гиперплазия эндометрия, внутриматочная пере-

городка, шеечная беременность, вращение плаценты, внутриматочные сращения и др.

Появление в арсенале врачей-гинекологов гистерорезектоскопии позволило коренным образом пересмотреть традиционные каноны терапии перечисленных выше заболеваний. Согласно данным многочисленных исследований, с внедрением в клиническую практику гистерорезектоскопии частота радикальных операций по поводу рецидивирующих маточных кровотечений уменьшилась в среднем на 30–40% [1]. В то же время освоение нового направления хирургии повлекло за собой развитие специфических осложнений, присущих данному виду операций (таблица 1) [2].

Одним из самых грозных осложнений в ряду вышеперечисленных является синдром внутрисосудистой абсорбции. При выборе среды для растяжения следует учитывать ряд факторов, включая объём операции, которую предстоит выполнить, и инструменты, которые будут использо-

Таблица 1 — Осложнения гистероскопии

Осложнение	Частота	Факторы риска
Перфорация матки	0,12–1,61%	Слепое вхождение инструмента, стенозы и стриктуры шейки матки, анатомические аномалии, деформации миомы матки, синехии, чрезмерное отклонение матки кпереди или кзади
Газовая эмболия	0,03–0,09%	Повторное введение инструмента через шейку матки, неадекватная подача воздуха к инструменту
Синдром внутрисосудистой абсорбции	0,20%	Чрезмерная абсорбция дилатирующей жидкости, большая площадь или глубокая резекция, высокое внутриматочное давление, повышенный риск гипонатриемии с использованием неэлектролитных сред, приводящей к отёку лёгкого и головного мозга
Кровотечение	0,03–0,61%	Разрыв шейки матки, перфорация матки, адгезиолизис, резекция образований в полости матки
Сосудистая реакция	0,21–1,85%	Триггер парасимпатической нервной системы во время манипулирования с шейкой матки

ваться. Традиционные электрохирургические устройства имеют **монополярную** конструкцию и могут использоваться только с безэлектролитными ирригационными жидкостями и **биполярные** электрохирургические устройства, требующие электролитных растворов (таблица 2) [3].

Все типы ирригационных сред потенциально могут вызывать осложнения, когда происходит быстрая системная абсорбция жидкости, приводящая к отёку лёгких и сердечной недостаточности. Однако клинически значимые нарушения более вероятны при использовании гипотонических и безэлектролитных расширяющих сред, поскольку они создают осмотический дисбаланс между внеклеточной и внутриклеточной жидкостью [4].

Монополярная конфигурация оборудования. При монополярной конфигурации электрооборудования тело пациента включе-

но в качестве проводника в электрическую цепь. При работе в жидкой окружающей среде последняя должна обладать свойствами диэлектрика для того, чтобы обеспечить изоляцию активного электрода от случайного соприкосновения с тканями в полости матки. При касании ткани и активации генератора электрическая энергия, поступающая на активный электрод, в зависимости от характеристик электрической волны будет осуществлять резание, коагуляцию или смешанное воздействие. Без соприкосновения с тканью электрический эффект на ткани не разовьётся в силу диэлектрических свойств сред.

Жидкостные среды для расширения полости матки при монополярной конфигурации представлены следующими растворами: 5% глюкоза, 1,5% глицин, 3% сорбитол, 5% маннитол. Данные растворы подвергаются метаболическому распаду в организме и в силу гипоосмолярной природы для данного типа сред характерны специфические осложнения:

- гемодинамические — связанные с проникновением жидкостной среды в сосудистое русло и развитием синдрома перегрузки жидкостью;
- гипоосмолярная природа большинства растворов приводит к эффекту дополнительного притяжения жидкости в интерстициальное пространство и развитию гиперволемии, гипонатриемии, гипоосмолярности, отёка головного мозга и, в отдельных случаях, смерти [4].

Таблица 2 — Ирригационные жидкости, используемые для гистерорезектоскопии

Характеристика	Наименование
Электролиты	Раствор хлорида натрия (0,9%) Раствор Рингера
Диэлектрики (растворы) с низкой вязкостью	Глицин (1,5%) Глюкоза (5%) Маннитол (5%) Сорбитол (3%) Цитал (3,2%)
Диэлектрики (растворы) с высокой вязкостью	Гискон (декстран-70)

Два исследования (MISTLETOE (Overtone et al, 1997) и Шотландская группа по аудиту гистероскопии (1995)), изучавшие распространённость осложнений, связанных с гистероскопией, обнаружили возникновение интравазаций более 1 литра в 5% случаев, кардиореспираторные осложнения — в 0,5% случаев, висцеральные ожоги — в 0,06% [5]. Отек головного мозга развивался у 100% пациенток с дефицитом (интравазацией) более 1 литра 1,5% глицина.

Биполярная энергия. Электрохирургические генераторы высокой частоты, созданные в последнее время, «превратили» монополярные инструменты в режущие биполярные, которые не требуют наличия дисперсного электрода на теле пациентки. В биполярной гистерорезектоскопии ток проходит через ткани только между электродами петли, которая находится в поле зрения хирурга [5]. В среде электролита жидкость, проводя электрический ток между электродами, разогревается до температуры 40–70°C и образует ионизированные пузырьки газа — плазму [6]. «Плазма» при касании ткани бережно повреждает её на меньшую по сравнению с монополярной конфигурацией глубину. Плазма-эффект, а также возможность уменьшения силы тока до минимально необходимой, обеспечивают качественное резание и коагуляцию [7]. В биполярной технологии минимизированы несовершенство изоляции и возможная утечка электрического тока, вследствие этого снижен риск термального повреждения отдаленных органов и тканей через прямой контакт с инструментом [8]. Также снижен риск влияния на работу других устройств, находящихся на теле или внутри него [9]. При биполярной конфигурации оборудования в качестве электролита используется 0,9% раствор NaCl, раствор Рингера, раствор Гартмана. Эти растворы являются изоосмолярными, поэтому попадание их в сосудистое русло в избыточном количестве вызывает развитие простого гипervолемического состояния, которое характеризуется перегрузкой правых отделов сердца. При интравазации более 2,0 л

может произойти отек лёгких, генерализованный отек (анасарка), воздушная (газовая) эмболия [10].

Синдром внутрисосудистой абсорбции. Всасывание жидкости в сосудистое пространство (интравазация) — центральный и основной механизм перегрузки жидкостью и гипонатриемии, которые являются опасными для жизни осложнениями. Избыточное всасывание гипоосмолярных растворов связано с гипонатриемией, тогда как использование изотонического физиологического раствора связано с перегрузкой жидкостью [11]. Основной движущей силой интравазации является давление растягивающей среды.

Гипонатриемия и перегрузка жидкостью считаются опасными, но редкими осложнениями гистероскопии. Согласно многоцентровому исследованию, включающему анализ более 21 000 оперативных гистероскопических процедур, частота перегрузки жидкостью и гипонатриемии составила 0,06% [12]. Объем поглощённой среды, который измеряется дефицитом объёма, является наиболее значимым фактором риска развития гипонатриемии и имеет прямую связь со степенью гипонатриемии [13]. Причём чрезмерная абсорбция при гистерорезектоскопии может произойти в течение семи — двенадцати минут [14, 21].

В таблице 3 приведена частота встречаемости дефицита более 1 л при различных видах внутриматочной хирургии.

Факторы, влияющие на всасывание жидкости:

1. Внутриматочное давление — чем выше давление, тем больше степень всасывания в организм; системное всасывание жидкости значительно увеличивается, когда внутриматочное давление превышает среднее артериальное давление. Необходимо помнить, что давление в маточных венах значительно ниже артериального и составляет 8–15 мм рт. ст. Соответственно абсорбция в маточные вены может быть значительной при низких цифрах внутриматочного давления. Кроме того, внутриматочное давление >75 мм рт. ст. увели-

Таблица 3 — Частота чрезмерной абсорбции при различных видах внутриматочной хирургии*

Вид внутриматочного вмешательства	Частота (%)
Общая частота чрезмерной абсорбции	0,46% (49/10693)
Трансцервикальная резекция миомы	2,57% (16/623)
Удаления остатков плодного яйца	2,36% (9/381)
Гистероскопическая резекция маточной перегородки	1,20% (6/501)
Трансцервикальная резекция эндометрия	0,48% (4/828)
Трансцервикальная резекция спаек	0,53% (14/2621)

* — Дефицит жидкости более 1 л был определён как диагностический критерий чрезмерной абсорбции

чивает объём среды, проходящей по фаллопиевым трубам в брюшинную полость. При этом обеспечить адекватную визуализацию можно при внутриматочном давлении более 100 мм рт. ст.

2. Глубина проникновения в миометрий — когда повреждение тканей распространяется на более глубокий миометрий; введённая жидкость может быстро всасываться через открытые венозные синусы миометрия. Риск всасывания жидкости ещё выше во время миомэктомий, когда нарушаются крупные кровеносные сосуды, что облегчает всасывание жидкости под давлением.

3. Продолжительность операции — чем дольше процедура, тем больше времени требуется для накопления жидкости в организме.

4. Размер полости матки — чем больше полость матки, тем больше площадь поверхности эндометрия для абсорбции жидкости и, как правило, дольше длительность процедуры. Однако, несмотря на необходимость большего количества введённой жидкости, труднее достичь высокого внутриматочного давления для обеспечения адекватной визуализации [15].

Проблемы учёта ирригационной жидкости. Поскольку самым важным в развитии осложнений является уровень дефицита жидкости, т.е. разница между ко-

личеством использованного и выведённого раствора, то необходим её строгий учёт.

Не существует проблем при учёте жидкости в закрытой системе, когда её подача и забор осуществляются по каналу притока и каналу оттока. Однако систему при проведении гистероскопии нельзя считать закрытой, поскольку происходит потеря жидкости следующими путями:

- излитие раствора через ирригационный канал тубуса резектоскопа (с помощью стопорного крана ирригационного канала регулируют внутриматочное давление, а также отток жидкости, смешанной с кровью, обеспечивая тем самым чёткое изображение в окуляре телескопа);
- заброс жидкости в брюшную полость через проходимые маточные трубы;
- интравазация раствора;
- отток жидкости через пространство между тубусом резектоскопа и шеечным каналом;
- излитие раствора через цервикальный канал при извлечении резецированных тканей [16].

Точно оценить истинный объём интравазации весьма проблематично. Так, объём жидкости, эвакуированный через тубус резектоскопа в ёмкость, и жидкость, излившаяся через канал и собранная в ёмкость, могут быть измерены довольно точно, в то время как объём раствора, поступившего в брюшную полость, абсорбированного бельём или излившегося на пол, может быть оценён с определённой погрешностью.

Какой объём ирригационной жидкости, используемой при гистероскопии, можно считать безопасным? Ming-Tse Wang et al. определили, что в группе пациенток с синдромом внутрисосудистой абсорбции объём используемого изотонического раствора составил 4250 мл, гипотонического раствора — 2400 мл [17].

Клиника. Синдром внутрисосудистой абсорбции может проявляться множеством признаков и симптомов: тошнота, рвота, головная боль, слабость, отёк лёгких, острый респираторный дистресс-синдром,

отёк гортани, отёк мозга. Было обнаружено, что женщины в пременопаузе, у которых развилась послеоперационная гипонатриемическая энцефалопатия, в 25 раз чаще умирали или имели постоянные неврологические осложнения по сравнению с мужчинами и женщинами в постменопаузе с гипонатриемической энцефалопатией. Это объясняется различиями во влиянии половых гормонов на функцию натриевого насоса в центральной нервной системе [18]. Pramod A et al. описали случай, в котором кроме электролитных нарушений при использовании в качестве дилиатирующей среды глицина 1,5% наблюдалась острая транзиторная потеря зрения. При этом дефицит составлял 6 литров глицина. Зрение восстановилось лишь через 20 часов [19].

В таблице 4 представлены клинические проявления в зависимости от уровня натрия в сыворотке крови [20].

Лечение. Лечение синдрома внутрисосудистой абсорбции зависит от симптомов и их тяжести. Если использовались изотонические растворы, то у пациента будут симптомы, соответствующие объёмной перегрузке, и лечение будет сосредоточено на оптимизации респираторного статуса с помощью дополнительной кислородной поддержки, неинвазивной вентиляции и коррекции гиперволемии петлевыми диуретиками. Если средой для растяжения матки был гипотонический раствор без электролитов, то у пациентов будут наблюдаться нарушения электролитного баланса в дополнение к гиперволемии. Поскольку гипонатриемия является наиболее распространённой наблюдаемой аномалией элек-

Таблица 4 — Клинические проявления синдрома внутрисосудистой абсорбции в зависимости от уровня натриемии

Симптомы гипонатриемии	Уровень натрия в сыворотке ммоль/л
Тревога, дезориентация, раздражительность, подёргивание, всхлипывания	130–135
Отёк лёгких, полиурия	123–130
Гипотония, брадикардия, цианоз, изменения психики	120–125
Энцефалопатия, застойная сердечная недостаточность, летаргия, спутанность сознания, судороги	<120
Отёк ствола мозга, остановка дыхания, кома	<115

тролитного баланса, врачи должны сохранять высокую степень настороженности, если у пациента после оперативной гистероскопии проявляются неврологические симптомы. Лечение (алгоритм действий) предполагаемой гиперволемической гипонатриемии, возникающей вследствие перегрузки жидкостью более 1000 мл, представлен в таблице 5 [20].

Симптоматическую и/или тяжёлую острую гипонатриемию (сывороточный натрий <120 ммоль/л) купируют путём введения 3% гипертонического раствора в виде болюса объёмом 100 мл, вводимого в течение 10 минут. Это можно повторить до трёх раз по мере необходимости, чтобы повысить уровень натрия в сыворотке на 4–6 ммоль/л для предотвращения отёка мозга. Пациентов с менее тяжёлыми проявлениями можно лечить медленной инфузией 3% гипертонического солевого рас-

Таблица 5 — Алгоритм действий при гипонатриемии

Бессимптомная гипонатриемия и $[Na^+] \geq 120$ ммоль/л	Симптоматическая гипонатриемия и/или $[Na^+] < 120$ ммоль/л
Гемостаз Прекращение операции Прекращение инфузии Ограничение жидкости (менее 1 л в день) и петлевые диуретики (40–80 мг фуросемида)	Гипертонический (3%) солевой раствор (1 л = 513 ммоль/л NaCl по сравнению с обычным физиологическим раствором, где 1 л = 154 ммоль/л), Уровень Na повышать не быстрее 2 ммоль/л\ч Дополнительный кислород Постоянный мочевого катетер Тщательное мониторирование витальных функций и участие многопрофильной команды

твора (0,5–2 мл/кг/час). Также рекомендуется мониторинг электролитов сыворотки крови каждые два — четыре часа.

После возникновения гипонатриемии важно определить скорость коррекции. Резкая чрезмерная коррекция уровня натрия в сыворотке увеличивает риск осмотического демиелинизирующего синдрома (ODS). Напротив, опасный для жизни отёк мозга может возникнуть, если уровень натрия в сыворотке не поднимется до целевого диапазона в течение определённого временного периода [18].

При развитии острого анурического повреждения почек должен быть применён метод гемодиализа для удаления накопившейся жидкости.

При развитии острого респираторного дистресс-синдрома с тяжёлой гиперкапнией, гипоксемией и сердечной недостаточностью целесообразна венозно-артериальная ЭКМО.

Yoo S.W. и др. привели случай коррекции гипонатриемии после гистерорезектоскопии у пациентки с развившимся отёком лёгкого. Учитывая содержание натрия 82 ммоль/л, авторы использовали двухэтапную схему лечения. Первоначальной целью была быстрая коррекция гипонатриемии до 120 ммоль/л; затем корректировка должна была постепенно продолжаться до <8 ммоль/день. Тем самым авторы снизили вероятность отёка мозга, поставив цель достичь уровня натрия 120 ммоль/л в течение первых 24 часов, а затем минимизировали вероятность ODS, выполнив последующую постепенную коррекцию. При исходном содержании натрия 82 ммоль/л вводился 3% NaCl, начиная со 100 мл/ч. Уровни натрия в сыворотке примерно через 1 и 3 ч составили 92 и 102 ммоль/л соответственно. Скорость введения была снижена до 50 мл/ч, а уровень натрия в сыворотке проверялся каждые 2 ч и доводился до 10–50 мл/ч. Примерно через 12 ч после коррекции уровни натрия в сыворотке составили 118 ммоль/л, а 3% NaCl заменили на 0,9% NaCl. Отёк лёгких, наблюдаемый при рентгенографии грудной клетки

уменьшился, а уровни лактата нормализовались с 8,7 до 1,8 ммоль/л [21].

У пациентов с гипонатриемией менее 24 часов крайне маловероятно развитие ODS. Отёк мозга, наиболее опасное осложнение гипонатриемии, возникает почти исключительно у пациентов с острой гипонатриемией.

Имеются данные, что временное прекращение операции в виде 10-минутного интервала может снизить скорость интравазации жидкости на 38,8–85,8% (в среднем — 67,1%) в связи с гемостатической герметизацией открытых кровеносных сосудов [22].

В обзоре Atieh A.S. приведены варианты лечения синдрома внутрисосудистой абсорбции врачами различных клиник [3].

Согласно протоколу МЗ РБ «Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)» 13 июня 2023 г. №100 лечение гипонатриемии включает следующие этапы:

1. Расчёт дефицита натрия (ммоль), который осуществляется по следующей формуле:

дефицит натрия = масса тела (кг) × калий × (натрий целевой — натрий плазмы),
где калий = 0,6 для мужчин и = 0,5 — для женщин.

При коррекции сопутствующей гипокалиемии из полученного результата дефицита натрия вычитается количество вводимых ммольей калия.

2. Обязательными диагностическими исследованиями при гипонатриемии являются: анализ кислотно-основного состояния крови; общий анализ крови (определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов и лейкоцитов, подсчёт лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов); биохимический анализ крови (определение уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора, магния, фосфора, глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, С-реактивного белка); общий анализ мочи; определение осмолярности крови и мочи, уровня натрия в моче.

3. При гипонатриемии выполняются: введение внутривенно болюсно раствора натрия хлорида (раствор для инфузий (для инъекций) 9 мг/мл) в дозе 2 мл/кг массы тела в течение 20 минут. Скорость роста натрия плазмы не должна превышать 10 ммоль/л в первые сутки и 8 ммоль/л в каждые последующие сутки до достижения 130 ммоль/л; контроль уровня натрия в плазме; повтор болюса дважды или до увеличения натрия плазмы на 5 ммоль/л; отмена гипертонического раствора при регрессе симптомов; повышение натрия плазмы на 1 ммоль/л в час при помощи раствора натрия хлорида 30 мг/мл при отсутствии регресса симптомов после увеличения натрия плазмы на 5 ммоль/л [23].

Выводы

1. У здоровых пациентов максимальный дефицит жидкости не должен превышать 1000 мл для гипотонических растворов, 2500 мл — для изотонических растворов и 500 мл — для высоковязких растворов.

2. Если дефицит жидкости достигает 750 мл гипотонического раствора, 2000 мл раствора электролитов или 300 мл высоковязкого раствора, следует рассмотреть возможность прекращения процедуры, оценить гемодинамический, неврологический, респираторный и сердечно-сосудистый статус пациента, признаки и симптомы перегрузки жидкостью, провести измерение электролитов и осмолярности сыворотки, рассмотреть возможность назначения диуретиков (фуросемида) и начать дальнейшее диагностическое и терапевтическое вмешательство по показаниям.

3. Для пожилых пациентов, пациентов с сопутствующими заболеваниями, с сердечно-сосудистой или почечной недостаточностью должны быть более низкие пороговые значения дефицита жидкости.

4. Бессимптомную гиперволемию с гипонатриемией или без неё следует лечить ограничением жидкости с диуретиками или без них.

5. Симптоматическая гипонатриемия и перегрузка жидкостью требует перевода в

отделение интенсивной терапии и многопрофильного участия.

Библиографический список

1. Давыдов, А.И. Оперативная гистероскопия / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков. — Москва: Династия, 2015. — 196 с.
2. Munro, M. G. AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Management of Hysteroscopic Distending Media: (Replaces Hysteroscopic Fluid Monitoring Guidelines) / M.G. Munro, K. Storz, J.A. Abbott [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. — 2013. — Vol. 20, №2. — P. 137–148.
3. Atieh, A.S. Acute severe hyponatremia following hysteroscopic procedure in a young patient: a case report and review of the literature / A.S. Atieh, O.K. Abu Shamma, M.O. Abdelhafez [et al.] // Case Reports in Nephrology. — 2021. — Article ID 7195660. — DOI: 10.1155/2021/7195660.
4. Ключаров, И.В. Электрическая энергия при гистероскопии / И.В. Ключаров, В.В. Морозов // Практическая медицина. — 2017. — № 7 (108). — С. 47–50.
5. Overton, C. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study / C. Overton, J. Hargreaves, M. Maresh // British Journal of Obstetrics and Gynaecology. — 1997. — Vol. 104, №12. — P. 1351–1359.
6. Wendt-Nordahl, G. The Vista system: a new bipolar resection device for endourological procedures: comparison with conventional resectoscope / G. Wendt-Nordahl, A. Häcker, O. Reich [et al.] // European Urology. — 2004. — Vol. 46, №5. — P. 586–590.
7. Golan, A. Bipolar electrical energy in physiologic solution — a revolution in operative hysteroscopy / A. Golan, R. Sagiv, M. Berar [et al.] // The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. — 2001. — Vol. 8, №2. — P. 252–258.
8. Riedel, H.H. There is no place in gynecological endoscopy for unipolar or bipolar high-frequency current / H.H. Riedel, K. Semm // Endoscopy. — 1982. — Vol. 14, №2. — P. 51–54.
9. Levy, B.S. Bowel injuries during laparoscopy. Gross anatomy and histology / B.S. Levy, R.M. Soderstrom, D.H. Dail // The Journal of Reproductive Medicine. — 1985. — Vol. 30, №3. — P. 168–172.
10. Odell, R. C. Electrosurgery: principles and safety issues / R. C. Odell // Clinical Obstetrics and Gynecology. — 1995. — Vol. 38, № 3. — P. 610–621.
11. Berg, A.A randomized trial comparing monopolar electrodes using glycine 1.5% with two different types of bipolar electrodes (TCRis, Versapoint) using saline, in hysteroscopic surgery / A. Berg, L. Sandvik, A. Langebrekke, O. Istre // Fertility and Sterility. — 2009. — Vol. 91, №4. — P. 1273–1278.
12. Aydeniz, B. A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies / B. Aydeniz, I.V. Gruber, B. Schauf [et al.] // European

Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2002. – Vol. 104, №2. – P. 160–164.

13. Istre, O. Changes in serum electrolytes after transcervical resection of endometrium and submucous fibroids with use of glycine 1.5% for uterine irrigation / O. Istre, K. Skajaa, A. P. Schjoensby, A. Forman // Obstetrics and Gynecology. – 1992. – Vol. 80, №2. – P. 218–222.

14. The Use of Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Intrauterine Pathology / ACOG.org. – 2020. – URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2020/03/the-use-of-hysteroscopy-for-the-diagnosis-and-treatment-of-intrauterine-pathology> (дата обращения: 18.07.2025).

15. Давыдов, А.И. Осложнения оперативной гистероскопии: профилактика и лечение / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, Н.Х. Новрузова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — Т. 15, №6. — С. 52–60.

16. Wang, M.-T. Operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome is more than just the gynecological transurethral resection of the prostate syndrome: a case series and literature review / M.-T. Wang, C.-C. Chang, M.-H. Hsieh [et al.] // Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 59, №5. – P. 748–753.

17. Elegante, M.F. Operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome causing hyponatremia with associated cerebral and pulmonary edema / M.F. Elegante, J.A. Hamera, J. Xiao, D.A. Berger // Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. – 2019. – Vol. 3, №3. – P. 252–255.

18. Pramod, A. Glycine induced acute transient postoperative visual loss / A. Pramod, S. Rajagopal, V.P. Iyer, H.S. Murthy // Indian Journal of Anaesthesia. – 2015. – Vol. 59, №5. – P. 318–319.

19. Advanced Hysteroscopy - Module [Электронный ресурс] / ACOG.org. – 2021. – URL: <https://www.acog.org/education-and-events/simulations/scog002/module> (дата обращения: 18.07.2025).

20. Rapid correction of severe hyponatremia and control of subsequent overcorrection in operative hysteroscopy intravascular absorption syndrome: a case report / S.W. Yoo, M.J. Ki, Y.J. Oh [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2022. — Vol. 101, №44. — Article e31351.

21. Kumar, A. A simple technique to reduce fluid intravasation during endometrial resection / A. Kumar, A. Kumar // The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 2004. – Vol. 11, №1. – P. 83–85.

22. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 13 июня 2023 г. № 100 Об утверждении клинического протокола «Интенсивная терапия критических для жизни состояний (взрослое население)» // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340254p> (дата обращения: 18.07.2025).

23. Shirk, G.J. Control of intrauterine fluid pressure during operative hysteroscopy / G.J. Shirk, R.J. Gimpelson // The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. – 1994. – Vol. 1, № 3. – P. 229–233.

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

INTRAVASCULAR ABSORPTION SYNDROME AS A COMPLICATION OF SURGICAL HYSTEROSCOPY

The article is devoted to the most formidable complication of hysteroresectoscopy - intravascular absorption syndrome. The analysis of literary data with determination of the causes of the syndrome, clinical manifestations, diagnostic aspects and treatment tactics is carried out. The frequency of occurrence of the syndrome is 0,20%. Clinical manifestations are characterized by the increase of neurological symptoms, which depend on the level of sodium in the blood and can lead to pulmonary edema, cerebral edema with possible lethal outcome. The main principle of treatment is correction of electrolyte disturbances, namely sodium. In case of development of acute kidney injury — timely treatment using hemodialysis, and in case of heart failure — extracorporeal membrane oxygenation.

Key words: *monopolar and bipolar hysteroresectoscopy, intravascular absorption syndrome, hysteroscopy complications, intravasation of liquid diluents, electrolyte disorders*

Поступила 05.08.2025

РИСКИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У НАСЕЛЕНИЯ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

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

В ходе эпидемиологического исследования установлено, что количество случаев реализации СД 2 типа у мужчин и женщин нарастает с увеличением биологического возраста, с более ранней (на 7–10 лет) реализацией заболевания у мужчин. Формирование пика СД 2 типа у мужчин зарегистрировано в возрастном периоде 35–39 лет, у женщин — 45–49 лет.

Среди пациентов в возрасте 34–39 лет, не имеющих верифицированного диагноза СД 2 типа на момент скрининга, у 8,1% зарегистрировано смещение липидограммы в сторону атерогенеза. Повышение уровня случайной гликемии выше целевых значений зарегистрировано у 0,4% обследованных; уровня гликированного гемоглобина выше целевых показателей — у 1,8% и требовало постановки диагнозов «преддиабет» или «СД 2 типа». Данные биохимические изменения указывают на бессимптомное течение СД 2 типа. Это говорит о необходимости контроля гликированного гемоглобина и липидограммы. А пациентов, имеющих смещение липидограммы в сторону атерогенеза, необходимо рассматривать как группу риска формирования СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, липидограмма, гликированный гемоглобин, относительный риск

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из причин снижения качества и продолжительности жизни населения. Несмотря на внедрение в систему здравоохранения стратегии первичной профилактики, направленной на информирование населения о принципах здорового образа жизни, снижение корректируемых факторов риска развития СД 2 типа, клиническая реализация случаев заболевания среди населения остаётся высокой.

К 2011 году во всём мире примерно у 360 млн. человек был установлен СД 2 типа, к 2030 году число заболевших прогнозируется на уровне более 550 млн. человек. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что половина случаев СД не будут диагностированными, в том числе около 300 млн. человек будут иметь доманифестные формы СД 2 типа — преддиабет (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, диабет беременных) [1–3].

В Республике Беларусь в течение последних 5 лет рост первичной заболеваемости СД 2 типа составлял 5–6% в год. В ходе проведения исследования STEPS, охватившего около 8,5 тысячи жителей Республики Беларусь, установлено, что в возрасте 18–45 лет около 80,0% респондентов имеют низкий или немного повышенный риск развития СД 2 типа, и около 10,0% — высокий или очень высокий риск. В возрасте старше 45 лет более 15% жителей Беларуси имеют высокий и очень высокий 10-летний риск развития СД 2 типа [4, 5]. Это диктует необходимость обоснования и разработки стратегии диагностики преддиабета и сахарного диабета 2 типа у населения.

Целью исследования являлся анализ клинико-эпидемиологических данных с целью выявления рисков манифестации СД 2 типа у населения трудоспособного возраста.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные первичной заболева-

емости лиц трудоспособного возраста из базы данных Госрегистра за 11-летний период.

Проведён анализ первичной заболеваемости СД 2 типа у трудоспособного населения в зависимости от возраста и длительности наблюдения (по данным Госрегистра). Для эпидемиологического анализа была определена группа лиц, проживающих на территориях с периодическим радиационным контролем, — 5 группа первичного учёта (5 ГПУ); группа риска Б — лица от 0 до 18 лет на момент аварии на Чернобыльской АЭС (1986 — 1968 годов рождения). Данная выборка являлась закрытой и была возможна корректная оценка результатов динамического эпидемиологического наблюдения.

Лабораторный скрининг включал биохимический анализ крови для оценки липидного обмена: уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП; диапазон референсных значений 2,50–4,11 ммоль/л), уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП; диапазон референсных значений — 1,04–1,55 ммоль/л). Скрининг нарушений углеводного обмена включал определение тощаковой гликемии (диапазон референсных значений глюкозы плазмы крови — 3,9–5,9 ммоль/л) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c в диапазоне 4,0–5,6% оценивался как нормальный; 5,7–6,4% — преддиабет и более 6,5% — СД. Целевым уровнем случайной гликемии был определён показатель $\leq 10,0$ ммоль/л. Определялись триглицериды (ТГ) общего холестерина (ОХ). Был рассчитан коэффициент атерогенности (КА); целевое значение — менее 3,0.

Для оценки распространённости СД 2 типа были использованы грубые интенсивные, стандартизованные и повозрастные показатели первичной заболеваемости.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета SPSS 24.0. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитан с помощью статистической среды WinPeri.

Результаты исследования

Результаты ретроспективного анализа первичной заболеваемости СД 2 типа у трудоспособного населения Республики Беларусь представлены на рисунке 1.

На протяжении анализируемого периода СД 2 типа в единичных случаях регистрировался в возрасте 25–29 лет. В возрасте 30–34 года как у мужчин, так и у женщин наблюдался рост первичной заболеваемости СД 2 типа с формированием пика заболеваемости у мужчин в возрасте 35–39 лет и у женщин — 45–49 лет. Повозрастные риски развития СД 2 типа мужчины/женщины не имели статистической значимости. Однако, разницы в возрасте манифестации СД 2 типа послужили стартом клинико-лабораторного анализа в зависимости от возраста у мужчин и женщин.

В ходе проводимых скринингов на базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» мы проанализировали результаты лабораторного обследования 1 246 жителей Гомельской области трудоспособного возраста, не имеющих верифицированного СД 2 типа. При проведении клинико-лабораторного обследования была учтена структура базы данных «Госрегистр» и использовано деление на возрастные группы по 5-летним интервалам. Выделили 2 возрастные группы: моложе 35 и 35 и более лет. Кроме того, возраст до 35 лет у обследованных соответствовал латентному периоду, что позволило оценить изменения, предшествующие реализации

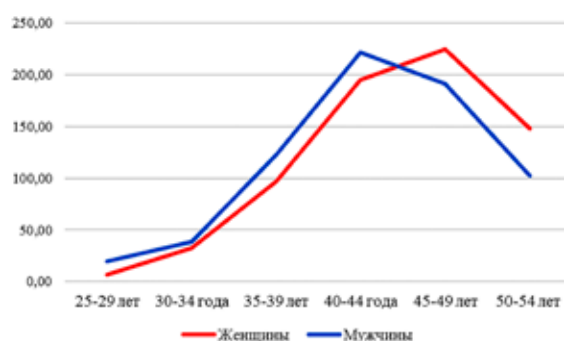


Рисунок 1 — Повозрастные показатели первичной заболеваемости СД 2 типа у трудоспособного населения

Таблица 1 — Биохимические показатели в возрасте до 35 лет у мужчин и женщин

	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Критерий Манна — Уитни	
		1	3		1	3		
	Женщины			Мужчины			Z	p
ОХ, ммоль/л	4,70	4,18	5,30	4,96	4,40	5,70	-4,77	p<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,80	4,46	5,10	5,00	4,68	5,34	-6,88	p<0,001
ТГ, ммоль/л	0,73	0,54	1,05	1,05	0,71	1,48	-9,19	p<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,67	1,40	1,98	1,37	1,15	1,63	11,76	p<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,57	2,10	3,14	3,00	2,41	3,58	-6,87	p<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,30	0,25	0,50	0,50	0,30	0,70	-9,20	p<0,001
КА	1,80	1,40	2,40	2,60	1,90	3,40	-12,81	p<0,001
HbA1c, %	5,10	4,80	5,20	5,20	5,00	5,30	-5,79	p<0,001

СД 2 типа. Возраст обследованных в группе моложе 35 лет составил 32,33 (32,13; 32,52) года; возраст обследованных в группе 35 и более лет составил 37,76 (37,54; 38,01) года ($Z=-13,36$; $p<0,05$).

Лабораторное обследование показало, что медиана HbA1c находилась в диапазоне референсных значений и существенно не отличалась у обследованных в разных возрастных группах. Медиана HbA1c в группе до 35 и в группе более 35 лет соответственно составила 5,1 (4,9; 5,3)% и 5,1 (5,0; 5,2) процента. Медианы случайной гликемии находились в пределах референсных значений. Медиана случайной гликемии у обследованных в возрасте до 35 лет составила 4,86 (4,51; 5,20) ммоль/л и имела устойчивую тенденцию снижения ($Z=-1,94$; $p=0,053$) по сравнению с медианой в возрасте 35 и более лет (5,00 (4,71; 5,20) ммоль/л). Повышение уровня случайной гликемии более 10 ммоль/л было зарегистрировано у 0,4% обследованных, повышение уровня гликированного гемоглобина выше целевых показателей зарегистрировано у 1,8% обследованных в обеих возрастных группах.

Повышение случайной гликемии и/или гликированного гемоглобина выше целевых значений было интерпретировано как преддиабет, риск которого значимо увеличивался ($\text{Exp}(b)=1,12$ (1,08÷1,15), $p<0,0001$) при увеличении биологического возраста ($b=0,11$). Результаты приведённых наблюдений подтверждаются скачко-

образным ростом по возрастных показателей первичной заболеваемости СД 2 типа у лиц в возрасте старше 35 лет.

В целом по группе пациентов, не имеющих верифицированного диагноза СД 2 типа на момент скрининга, зарегистрировано смещение липидограммы в сторону атерогенеза — у 8,1 процента. Несмотря на отсутствие значимости ОРСД 2 типа мужчины/женщина среди трудоспособного населения, при анализе биохимических показателей липидограммы и уровней гликированного гемоглобина установлены значимые отличия у мужчин и женщин в возрасте до 35 лет по всем анализируемым показателям (таблица 1).

Данные изменения могли характеризовать раннее развитие атеросклероза и нарушений углеводного обмена у мужчин молодого возраста. Это согласуется более ранним стартом СД 2 типа у мужчин, выявленным в ходе анализа первичной заболеваемости.

У женщин (в возрасте до 35 лет) зарегистрированы значимо более низкие показатели атерогенных фракций липидов, гликированного гемоглобина и случайной гликемии. Далее были выявлены значимые различия между мужчинами и женщинами как в одинаковых, так и в разных возрастных группах (таблицы 2–4).

У женщин в возрасте старше 35 лет по сравнению с мужчинами такого же возраста зарегистрированы значимо низкие показатели атерогенных фракций липи-

Таблица 2 — Биохимические показатели в возрасте старше 35 лет у мужчин и женщин

	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль		Критерий	
		1	3		1	3	Манна — Уитни	
	Женщины			Мужчины			Z	p
ОХ, ммоль/л	4,70	4,40	5,20	5,30	4,90	5,70	2,77	0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,90	4,70	5,10	5,00	4,90	5,40	1,15	0,25
ТГ, ммоль/л	0,70	0,56	1,12	1,25	0,67	1,70	2,39	0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,61	1,42	1,90	1,26	1,10	1,67	-2,76	0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,63	2,42	3,25	3,23	2,87	3,56	1,94	0,05
ЛПОНП, ммоль/л	0,30	0,30	0,50	0,60	0,30	0,80	2,55	0,01
КА	1,90	1,50	2,50	3,25	1,80	3,90	3,20	0,01
HbA1c, %	5,05	5,00	5,15	5,20	5,20	5,30	2,00	<0,05

Таблица 3 — Биохимические показатели у женщин трудоспособного возраста

	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль		Критерий	
		1	3		1	3	Манна — Уитни	
	Женщины до 35 лет			Женщины старше 35 лет			Z	p
ОХ, ммоль/л	4,70	4,17	5,30	4,70	4,40	5,20	-0,44	0,66
Глюкоза, ммоль/л	4,77	4,45	5,10	4,90	4,70	5,10	-1,88	0,06
ТГ, ммоль/л	0,73	0,54	1,04	0,70	0,56	1,12	-0,04	0,97
ЛПВП, ммоль/л	1,67	1,39	2,00	1,61	1,42	1,90	0,77	0,44
ЛПНП, ммоль/л	2,56	2,10	3,13	2,63	2,42	3,25	-1,47	0,14
ЛПОНП, ммоль/л	0,30	0,24	0,50	0,30	0,30	0,50	-0,26	0,80
КА	1,80	1,40	2,30	1,90	1,50	2,50	-1,35	0,18
HbA1c, %	5,10	4,80	5,20	5,05	5,00	5,15	-0,50	0,62

Таблица 4 — Биохимические показатели у мужчин трудоспособного возраста

	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль		Критерий	
		1	3		1	3	Манна — Уитни	
	Мужчины до 35 лет			Мужчины старше 35 лет			Z	p
ОХ, ммоль/л	4,96	4,40	5,70	5,30	4,90	5,70	-1,91	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,00	4,68	5,34	5,00	4,90	5,40	-0,90	0,37
ТГ, ммоль/л	1,05	0,71	1,48	1,25	0,67	1,70	-0,74	0,46
ЛПВП, ммоль/л	1,37	1,15	1,63	1,26	1,10	1,67	0,56	0,57
ЛПНП, ммоль/л	3,00	2,41	3,58	3,23	2,87	3,56	-1,09	0,28
ЛПОНП, ммоль/л	0,50	0,30	0,70	0,60	0,30	0,80	-1,10	0,27
КА	2,60	1,90	3,40	3,25	1,80	3,90	-1,37	0,09
HbA1c, %	5,20	5,00	5,30	5,20	5,20	5,30	-0,82	0,41

дов, гликированного гемоглобина и случайной гликемии.

Медиана ЛПВП у мужчин не достигала целевых значений как в возрасте 35 и более лет, так и в возрасте до 35 лет, что могло быть трактовано, как атерогенез. Медиана гликированного гемоглобина не вышла за пределы референсных значе-

ний у трудоспособного населения старше 35 лет. Однако, у мужчин по сравнению с женщинами того же возраста зарегистрировано значимое повышение медианы гликированного гемоглобина. На фоне значимого различия в уровнях гликированного гемоглобина значимых различий в уровнях случайной гликемии не было.

У женщин трудоспособного возраста регистрировалась устойчивая тенденция роста медианы случайной гликемии в возрасте старше 35 лет против аналогичного показателя у женщин до 35 лет. Медианы фракций атерогенных липидов значимо не отличались в возрасте до и старше 35 лет.

У мужчин трудоспособного возраста выявлено значимое повышение уровня ОХ в возрасте старше 35 лет. Анализ липидограммы в целом у мужчин можно было охарактеризовать как достоверный сдвиг в сторону атерогенеза в возрасте старше 35 лет за снижения ЛПВП, что привело к росту КА. Уровень ЛПВП у мужчин в обеих возрастных группах не достигал целевого значения, что в целом характеризуется снижением протекторных свойств липидов.

Удельный вес обследованных (без учёта пола) с гиперхолестеринемией в возрасте до 35 лет составил 7,5%; в возрасте 35 лет и более — 4,7% и не имел значимых отличий ($\chi^2=3,76$; $p>0,05$). Снижение уровня ЛПВП ниже целевых значений в группе до 35 лет

зарегистрировано у 3,5%; в возрасте 35 и более лет — у 1,6%, а частота встречаемости данного нарушения не имела значимых отличий ($\chi^2=0,69$; $p>0,05$). Повышение уровня ЛПНП выше целевых значений в группе до 35 лет зарегистрировано у 1,9%; в возрасте 35 и более лет — у 3,6% ($\chi^2=0,41$; $p>0,05$). Удельный вес пациентов с выявленными отклонениями атерогенных и протекторных липопротеидов значимо не отличался в возрастных группах. Однако удельный вес пациентов с отклонением интегрального показателя КА от референсных значений был значимо выше в возрастной группе 35 и более лет и составил 12,5 процента. Удельный вес данных изменений в возрасте до 35 лет составил 7,9% ($\chi^2=4,99$; $p=0,03$).

Рост уровня триглицеридов ($b=0,38$) повышал риск развития преддиабета ($\text{Exp}(b)=1,46$ ($1,21\div 1,76$), $p<0,0001$). Рост КА ($b=0,28$) повышал риск развития преддиабета ($\text{Exp}(b)=1,33$ ($1,08\div 1,63$), $p<0,007$). Медианы значений КА и ТГ были значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами в обеих возрастных группах.

Таблица 5 — Случаи и риски реализации СД 2 типа у трудоспособного населения

Годы	Наблюдаемые случаи				Риск СД 2 типа	
	СД реализован		СД не реализован			
	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥35 лет	<35 лет	≥35 лет
2011	14	75	46 535	27 287	1,00	1,00
2012	15	97	51 277	30 793	3,26 (1,58; 6,76) p<0,03	1,15 (0,85; 1,55) p=0,38
2013	19	134	53 692	35 092	1,18 (0,59; 2,35) p=0,65	1,39 (1,05; 1,84) p<0,02
2014	16	129	53 702	36 854	0,99 (0,48; 2,03) p=0,97	1,27 (0,96; 1,69) p<0,10
2015	26	180	55 395	42 949	1,56 (0,81; 2,99) p=0,18	1,52 (1,16; 2,09) p<0,002
2016	27	198	55 628	44 855	1,61 (0,85; 3,08) p=0,14	1,61 (1,23; 2,10) p<0,0001
2017	25	220	55 451	50 111	0,53 (0,28; 1,02) p=0,06	1,60 (1,23; 2,08) p<0,0001
2018	13	232	53 656	52 975	0,81 (0,38; 1,71) p=0,06	1,59 (1,23; 2,07) p<0,0001
2019	9	301	51 442	55 562	0,58 (0,26; 1,34) p=0,20	1,97 (1,53; 2,54) p<0,0001
2020	6	287	48 247	62 902	0,41 (0,16; 1,08) p=0,06	1,66 (1,29; 2,14) p<0,0001
2021	4	189	44 001	55 790	0,30 (0,07; 0,96) p<0,03	1,23 (0,94; 1,61) p=0,13
2022	0*	317	0	99 390	—	—
2023	0*	338	0	92 852	—	—

* С 2022 года возраст всех субъектов 5ГПУ ГРБ превысил 34 года и стал соответствовать интервалу 35–39 лет

Клинико-эпидемиологический анализ показал, что в возрасте меньше 35 лет удельный вес случаев реализации СД 2 типа составил менее 1,0% (таблица 5).

В группе до 35 лет снижался риск развития СД 2 типа по сравнению с 2011 годом. Так, в 2012 году ОР СД 2 типа (2012/2011) составил 3,26 (1,58; 6,76; $p < 0,03$) и являлся статистически значимым. Далее риск монотонно снижался и составил ОР СД 2 типа (2012/2020) = 0,41 (0,16; 1,08; $p = 0,06$). В 2021 году ОР СД 2 типа (2012/2021) = 0,30 (0,07; 0,96; $p < 0,03$) и явился статистически значимым. Избыточный риск имел отрицательное значение и составил -3,23 за весь период наблюдения. Снижение риска зарегистрировано на уровне устойчивой тенденции ($p < 0,1$), регистрирующейся с 2017 года. Тенденция снижения риска СД 2 типа может быть обусловлена переходом части населения в более старшую группу, уменьшением численности группы, а также реализацией мер профилактики, что снизило вероятность манифестации заболевания.

В группе 35 лет и более лет ОР СД 2 типа превысил «1,00» и монотонно нарастал весь период наблюдения. Значимый рост ОР СД 2 типа зарегистрирован в период 2013–2020 гг. Частота встречаемости впервые выявленного СД 2 типа в 2011 году составила 0,3%; 2020-м — 0,5%; 2021-м — 0,3%, но рост числа реализованных случаев СД 2 типа не имел статистической значимости.

Количество случаев реализации СД 2 типа у мужчин и женщин нарастало с увеличением биологического возраста, с более ранней на 7–10 лет реализацией у мужчин. Формирование пика СД 2 типа у мужчин зарегистрировано в возрастном периоде 35–39 лет, у женщин — 45–49 лет. Данный факт подтверждается атерогенной направленностью обмена липидов у мужчин в возрасте моложе 35 лет и от-

сутствием повозрастного значимого риска развития СД 2 типа у мужчин, по отношению к женщинам.

Выводы

Рисками манифестации СД 2 типа у трудоспособного населения являются 35–39 лет как у мужчин, так и у женщин, у которых зарегистрированы сдвиги липидограммы в сторону атерогенеза за счёт снижения ЛПВП ниже целевого уровня и повышение коэффициента атерогенности.

Вероятность реализации СД 2 типа у населения трудоспособного возраста нарастает с увеличением биологического возраста, с более ранней (на 7–10 лет) реализацией у мужчин.

Для мужчин в возрасте до 35 лет необходим контроль гликемии или гликированного гемоглобина для выявления манифестных и доманифестных форм СД 2 типа с целью коррекции образа жизни и/или для старта медикаментозного лечения.

Библиографический список

1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal*. – 1 January 2020 / – V. 41, Issue 1. – P.111–188.
2. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. Доступно по: http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/ (June 14 2019).
3. American Diabetes Association ADA. Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020.
4. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *European Heart Journal*. – 2019. – V.00. P.1-69.
5. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care // *Obes Facts*. – 2019. V.12. P.40–66.

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva

**RISKS OF CLINICAL MANIFESTATION OF DIABETES
MELLITUS TYPE 2 IN THE WORKING-AGE POPULATION**

An epidemiological study found that the incidence of type 2 diabetes mellitus in men and women increases with increasing biological age, with an earlier onset (by 7-10 years) in men. The peak of DM type 2 in men was observed between the ages of 35 and 39, and in women, between the ages of 45 and 49.

Among patients aged 34-39 who did not have a verified diagnosis of DM type 2 at the time of screening, 8.1% had a lipid profile shift toward atherogenesis. Increases in random glycemia above target values were observed in 0.4% of those examined, and glycated hemoglobin levels above target values occurred in 1.8%, demanding establishment of a diagnosis of prediabetes or DM type 2. These biochemical changes indicate an asymptomatic course of DM type 2 and necessity of monitoring of glycated hemoglobin and lipid profile. Patients with a lipid profile shifting towards atherogenesis should be considered as a risk group for the development of DM type 2.

Key words: *type 2 diabetes mellitus, prediabetes, risk factors, relative risk, primary incidence, working age*

Поступила 10.07.2025

УДК 616.155.294:616.98:578.822.2:616-053.2
DOI:10.58708/2074-2088.2025-3(35)-96-100

И.П. Ромашевская^{1,2}, С.А. Ходулева²,
А.Н. Демиденко¹, Е.Ф. Мицура¹,
Е.В. Борисова¹

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

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

²УО «Гомельский государственный медицинский университет» г. Гомель, Беларусь

Инфекционное заболевание, вызываемое парвовирусом В19, характеризуется разнообразной клиникой. Гематологические проявления парвовирусной инфекции — это красноклеточная аплазия и другие виды цитопений. В особой группе риска находятся дети с напряжённым эритропоэзом и иммунодефицитами. Выполнено исследование гематологических проявлений у шести пациентов с парвовирусной инфекцией. В двух случаях отмечалась транзиторная красноклеточная апластическая анемия, по одному случаю — аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопения и панцитопения. Арегенераторный криз был выявлен у одного ребёнка с наследственной гемолитической анемией. Гематологические проявления купированы курсами внутривенного иммуноглобулина, симптоматической терапией, а при необходимости — заместительной гемотрансфузионной терапией. Как показал наш опыт, парвовирусная инфекция с гематологическими проявлениями часто требует оказания экстренной медицинской помощи.

Ключевые слова: дети, парвовирусная В19 инфекция, анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз

Введение

Парвовирусная инфекция — сравнительно «новое» заболевание, но широко распространённое во всём мире. Семейство *Parvoviridae* (от лат. *Parvus* — маленький) объединяет мелкие и достаточно просто организованные ДНК-содержащие вирусы. По современным представлениям, патологию человека вызывает один представитель этого семейства, вирус рода *Erythroparvovirus* — парвовирус В19. Впервые он выделен в 1974 году Y. Cossart и соавт. из образца крови №19 при скрининговом обследовании пациента на вирусный гепатит В [1].

Парвовирусная инфекция — инфекционное заболевание, вызываемое парвовирусом В19 и характеризующееся широким кругом клинических проявлений. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно или проявляется гриппоподобными симптомами — лихорадкой, сла-

бостью, головной болью, миалгиями. Наиболее типичным клинически распознаваемым проявлением острой парвовирусной инфекции является инфекционная экзантема. Сыпь чаще всего носит пятнисто-папулезный не сливной характер. У каждого 10-го пациента в периоде высыпания наблюдаются артралгии, которые наиболее свойственны подросткам. У ряда пациентов развивается транзиторный апластический криз или другие гематологические проявления. Гематологические расстройства могут привести к угрожающему жизни состоянию [2, 3].

Воздушно-капельный путь передачи считается наиболее вероятным. С учётом устойчивости возбудителя и наибольшей его распространённости в детских коллективах, не менее значим и контактный механизм заражения. Заражение реализуется, как правило, в условиях длительного и тесного контакта. Однако, многие случаи заболевания проходят без указания на

контакт с больным. Инкубационный период чаще составляет 5–14 дней, иногда — до 21 дня [1].

Человеческий парвовирус В19 относится к мелким ДНК-содержащим вирусам. *In vitro* вирус реплицируется только в одном типе клеток — предшественниках эритроцитов (эритрокариоцитах костного мозга), отличающихся высокой скоростью деления [3]. Парвовирусная инфекция заканчивается гибелью клетки-мишени и прерыванием эритропоэза, поэтому обычно сопровождается анемией. Вирус тропен не только к клеткам-предшественникам эритроидного ряда костного мозга, но и к клеткам печени плода и эритроцитам пуповинной крови. Такой избирательный тропизм данного вируса связан с наличием рецептора (Р-антигена) эритроцитов, который экспрессируется не только на предшественниках эритроцитов, но и на зрелых эритроцитах, мегакариоцитах, гранулоцитах. Попадая в костный мозг, вирус прикрепляется к рецепторам эритробластов. В результате локальной репликации происходит временное выключение продукции ретикулоцитов, поэтому на пике виремии наблюдается аретикулоцитоз. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поскольку эритроциты имеют сравнительно длительный срок жизни, разрушение ретикулоцитов у большинства пациентов с парвовирусной инфекцией не приводит к анемии. Однако у детей с гематологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями острая инфекция может привести к развитию тяжёлого апластического криза [3].

При биопсии костного мозга обнаруживаются характерные гигантские про-нормобласты с вирусными включениями. Грубые гематологические расстройства требуют проведения комплекса неотложных мероприятий, заместительных гемотрансфузий. Транзиторная парциальная красноклеточная аплазия при парвовирус-

ной инфекции для большинства детей — процесс благоприятный и самоограничивающийся. Число эритроцитов, как правило, возвращается к норме сразу после разрешения инфекции.

Выделяют следующие клинические формы заболевания: инфекционная эритема, артропатия (артралгия или артрит), апластический криз у пациентов с хроническими гемолитическими анемиями, апластическая анемия, врожденная инфекция, приводящая к неиммунной водянке плода, внутриутробной гибели плода или выкидышу [1].

Могут встречаться другие синдромы, связанных с парвовирусной инфекцией: хронический артрит, васкулит, миокардит, нефрит, лимфаденит, иммунная тромбоцитопения, менингит и энцефалит, гемофагocитарный синдром, гепатит [1, 4].

В настоящее время не существует эффективного противовирусного препарата для этиотропной терапии парвовирусной инфекции. Используется симптоматическая терапия. При развитии апластического криза с тяжёлой анемией требуются трансфузии эритроцитарных компонентов крови. Помимо поддерживающей трансфузии эритроцитов показано внутривенное введение препаратов иммуноглобулина. Практика показала, что как рецидив анемии, так и повторное появление или рост уровня ДНК парвовируса В19 в сыворотке крови эффективно купируются курсами лечения внутривенным иммуноглобулином. На фоне улучшения показателей иммунитета у этих пациентов инфекция и анемия могут спонтанно разрешиться [5].

Цель исследования — изучить гематологические проявления парвовирусной В19 инфекции у детей.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 6 пациентов (3 мальчика и 3 девочки) с гематологической патологией, у которых была выявлена парвовирусная В19 инфекция. Возраст детей составил от 11 месяцев до 11 лет. Пациенты находились на стационар-

ном лечении в онкологическом гематологическом отделении для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель). Гематологический диагноз формировался на основании исследования общего анализа крови с подсчётом ретикулоцитов, биохимического анализа крови, морфологического исследования аспирата костного мозга, дополнительных исследований (антиэритроцитарные антитела, осмотическая резистентность эритроцитов, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, витамины В9 и В12). Диагноз парвовирусной инфекции устанавливали при обнаружении в крови методом иммуноферментного анализа специфических антител (иммуноглобулинов) классов М (IgM) и/или G (IgG). Двум пациентам дополнительно выполняли вирусологическое исследование аспирата костного мозга методом полимеразной цепной реакции. У всех пациентов парвовирусная инфекция имела среднетяжёлое течение.

Результаты исследования

В ходе обследования у двух пациентов была выявлена парциальная красноклеточная анемия тяжёлой степени. Лабораторно анемия характеризовалась как нормохромная с низким уровнем ретикулоцитов, резким снижением количества эритрокариоцитов в костном мозге без его общей гипоплазии, сохранностью лейко- и тромбоцитопоза, нормальным содержанием железа и ферритина в сыворотке крови. Пациенты нуждались в заместительной гемотранфузионной терапии эритроцитарными компонентами крови. У одного ребёнка кроме наличия специфического IgM было зафиксировано появление специфического IgG к парвовирусу. Курсовая доза внутривенного иммуноглобулина составила от 0,4 до 1,2 г/кг.

Согласно литературным данным, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга — заболевание или синдром, который клинически и лабораторно представлен глубокой анемией и избирательной (чистой) аплазией только красного ростка

кроветворения. Парциальная красноклеточная анемия в идиопатической форме выступает как самостоятельное заболевание, а в симптоматической форме — как синдром другого заболевания. При парциальной красноклеточной аплазии определяется тяжёлая нормохромная гипорегенераторная анемия с нормальными (при отсутствии длительного анамнеза заболевания) размерами печени и селезёнки [6].

Хотя красноклеточная аплазия является самой типичной для парвовирусной инфекции, течение заболевания может сопровождаться и другими видами цитопений. В частности, может развиваться тромбоцитопения центрального и периферического генеза. Первая происходит за счёт подавления мегакариоцитопоза в костном мозге, при этом обнаруживается белок NS1, ингибирующий образование колоний мегакариоцитов. Это указывает на тканевую тропность парвовируса B19, выходящую за рамки эритроидных клеток-предшественников, и показывает, что для популяций клеток, которые непригодны для репликации вирусной ДНК, токсичными могут быть сами белки вируса. Тромбоцитопения периферического генеза происходит за счёт образования антител к тромбоцитам с последующей чрезмерной гибелью тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе [3].

В нашем исследовании у одного ребёнка была диагностирована тромбоцитопения (тромбоциты $38 \cdot 10^9/\text{л}$) без нарушения мегакариоцитопоза в костном мозге. Тромбоцитопения была расценена как вторичная на фоне парвовирусной инфекции. После инфузии иммуноглобулина в курсовой дозе 1,0 г/кг показатели тромбоцитов нормализовались и остаются таковыми на протяжении 10 месяцев.

У годовалого пациента с очаговой пневмонией и парвовирусной инфекцией был выявлен панцитопенический синдром (анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения) с угнетением эритропоза и мегакариоцитопоза в костном мозге. Показатели общего анализа крови составили: лейкоциты —

$1,7 \cdot 10^9/\text{л}$, эритроциты — $3,0 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 90 г/л , тромбоциты — $35 \cdot 10^9/\text{л}$. После проведения курса антибактериальной терапии и инфузии иммуноглобулина в курсовой дозе $1,0 \text{ г/кг}$ гематологические показатели нормализовались. В последующем рецидива панцитопении не было.

Более серьёзные последствия острого инфицирования парвовирусом встречаются у детей с напряжённым эритропоэзом и иммунодефицитами первичного или вторичного генеза. У пациентов с иммунодефицитами может наблюдаться длительное тяжёлое угнетение всех ростков кроветворения [7].

Так, у пациентки с нейрофиброматозом была диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия тяжёлой степени на фоне парвовирусной инфекции с высоким титром специфического IgM. Иммунный характер гемолиза подтверждён положительной пробой Кумбса. Анемия на протяжении года имела рецидивирующий характер. Несколько раз проводилась заместительная гемотрансфузионная терапия отмытыми эритроцитами по индивидуальному подбору. Для лечения использовались многократные инфузии иммуноглобулина; курсовая доза составила 3 г/кг . Пациентка получала глюкокортикостероиды курсами. Спустя год показатели общего анализа крови нормализовались и при дальнейшем наблюдении в течение 6 месяцев остаются таковыми.

По литературным данным, мутация гена NF1 при нейрофиброматозе вызывает изменения в уровнях цитокинов, тучных клетках, макрофагах, микроглии, Т- и В-клетках, что свидетельствует об изменении активности иммунной системы. Это может привести к нестандартной клинической ситуации в случае вирусных инфекций, в том числе парвовирусной [8].

У пациентов с врождёнными гемолитическими анемиями и гемоглобинопатиями (серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, талассемии, ферментопатии) типичным проявлением парвовирусной инфекции является транзиторный апластический криз [1, 3, 7]. В

нашем исследовании у ребёнка с наследственной гемолитической анемией, обусловленной дефицитом фермента глюкозофосфатизомеразы, наблюдался тяжёлый арегенераторный криз. Пациенту потребовалось пять трансфузий эритроцитарных компонентов крови в течение 10 дней и инфузия иммуноглобулина $1,5 \text{ г/кг}$ на курс. После купирования арегенераторного криза в течение последующих четырёх месяцев наблюдения состояние пациента остаётся удовлетворительным.

Заключение

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали разнообразие гематологических проявлений парвовирусной инфекции у детей. Транзиторная парциальная красноклеточная аплазия, тромбоцитопения, панцитопения, гемолитическая анемия, тяжёлый апластический криз у ребёнка с наследственной гемолитической анемией — это клинические ситуации, которые часто требуют оказания экстренной медицинской помощи. Как правило, пациенты нуждаются в заместительной гемотрансфузионной терапии. Раннее выявление парвовирусной инфекции является важным в плане дифференциальной диагностики и своевременного патогенетического лечения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список

1. Анохин, В.А. Парвовирусная инфекция у детей / В.А. Анохин, А.М. Сабитова, Т.А. Аглямова [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, №1. — С. 22-28.
2. Горбачева, Л.В. Современные аспекты парвовирусной В19 инфекции у детей / Л.В. Горбачева, В.Г. Пятёркина, Н.С. Тянь [и др.] // Детские инфекции. — 2024. — Т. 23, №3. — С. 11-14.
3. Роппельт, А.А. Клинические и лабораторные проявления острой парвовирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями / А.А. Роппельт, А.П. Васильева, И.И. Калинина [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2015. — Т. 14, №4. — С. 25-31.
4. Зыкова, Т.А. Парвовирус В19: особенности распространения у онкологических больных / Т.А. Зыкова, Е.А. Шевякова // Российский медицин-

ский журнал. – 2018. – Т. 24, №4. – С. 206-212.

5. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature / Y. Crabol, B. Terrier, F. Rozenberg [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 56, N7. – P. 968-977.

6. Стуклов, Н.И. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: учебное пособие для врачей / Н.И. Стуклов, В.К. Альпидовский, П.П. Огурцов –

М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. – 264 с.

7. Никишов, О.Н. Парвовирусная инфекция – современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине / О.Н. Никишов, А.А. Кузин, А.Ю. Антипова, И.Н. Лаврентьева // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2015. – Т. 83, №4. – С. 29-35.

8. Мустафин, Р.Н. Изменения в иммунной системе в патогенезе нейрофиброматоза 1-го типа // *Онкогематология*. – 2022. – Т. 17, №1. – С. 113-120.

I. Romashevskaya, S. Khoduleva, A. Demidenko, E. Mitsura, E. Borisova

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PARVOVIRUS B19 INFECTION IN CHILDREN

An infectious disease caused by parvovirus B19 is characterized by a diverse clinical presentation. Hematological manifestations of parvovirus infection include red cell aplasia and other types of cytopenias. Children with intense erythropoiesis and immunodeficiencies are at a high-risk group. A study was conducted on the hematological manifestations in six patients with parvovirus B19 infection. In two cases, transient pure red cell aplasia was observed; there was one case each of autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, and pancytopenia. Aregenerative crisis was identified in one child with hereditary hemolytic anemia. Hematological manifestations are managed with courses of intravenous immunoglobulin, symptomatic therapy, and, if necessary, replacement transfusion therapy. Parvovirus infection with hematological manifestations often requires urgent medical assistance.

Key words: *children, parvovirus B19 infection, anemia, thrombocytopenia, agranulocytosis*

Поступила 14.08.2025

УДК 616.127-005.4-008.3-073.96-071
DOI:10.58708/2074-2088.2025-3(35)-101-108

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко,
Н.И. Корженевская, О.А. Романива,
А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова,
Л.А. Ткаченко

МЕСТО СПЕКЛ-ТРЕКИНГ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

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

Спекл-трекинг эхокардиография — перспективная современная методика для оценки структурно-функциональных изменений миокарда. Оцениваемый с её помощью показатель глобальной продольной деформации миокарда более чувствителен к ранним изменениям сократимости левого желудочка. Целью данной статьи является оценка на основании клинического случая роли спекл-трейкинг эхокардиографии в диагностике ишемической болезни сердца и сопоставления выявляемых результатов с данными ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии. Полученные данные показывают, что стандартная эхокардиография в сочетании с оценкой продольной деформации по данным спекл-трекинг эхокардиографии имеет важное значение и даёт дополнительные возможности в диагностике ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эхокардиография, 2D Speckle Tracking, ЭКГ-синхронизированная перфузионная ОФЭКТ миокарда в покое и с физической нагрузкой, коронарография

Введение

В Беларуси, как и во всём мире, несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности. В структуре смертности населения нашей страны сердечно-сосудистые заболевания занимают 54%, и в последние годы просматривается тенденция к увеличению данного показателя. Наиболее распространённой причиной смерти в период с 2000 г. является ишемическая болезнь сердца (ИБС), на которую приходится 16% от общего числа смертей в мире. К 2019 г. смертность от ИБС возросла более чем на 2 млн. случаев и достигла 8,9 млн. случаев. Ишемическая болезнь сердца также занимает лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Беларуси. Лечение ИБС и её осложнений (таких как инфаркт

миокарда) требует значительных финансовых затрат, что ложится тяжёлым бременем на системы здравоохранения [1, 2, 3].

Хотя медицинские технологии и подходы к лечению продолжают развиваться, ИБС остаётся одной из основных причин инвалидности и преждевременной смерти во всём мире. В связи с этим важно выявлять ИБС как можно раньше, для того чтобы можно было начать оказание помощи посредством консультирования и назначения лекарственных средств.

Эхокардиография является важным неинвазивным диагностическим методом, нашедшим широкое применение в кардиологии. Из года в год спектр её использования возрастает. Постепенное внедрение в клиническую практику технологии недоплеровского, угол-независимого отслеживания спеклов (пятен серой шкалы, генерируемых взаимодействием между ультразвуковым лучом и волокнами миокарда при стан-

дартной двумерной сонографии, известной как спекл-трекинг эхокардиография), и её эффективность в диагностике и стратификации риска при различных заболеваниях сердца [4, 5, 6] с большей вероятностью позволили оценить дополняющую ценность и преимущества метода, в том числе — при оценке локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ИБС [7, 8].

Продольная деформация является наиболее используемой, так как отражает изменение работы субэндокардиальных волокон, которые первыми страдают при поражении коронарных артерий (КА). Поэтому глобальный продольный стрейн (ГПС) ЛЖ достиг большего клинического значения. Метод показывает усреднённые значения продольного стрейна (ПС) по каждому сегменту из апикальных четырёх-, двух- и трёхкамерной (длинной оси ЛЖ) проекций для получения 17-сегментной модели ЛЖ. Для анализа все шесть стенок ЛЖ традиционно разделяют на три уровня: базальный, средний и верхушечный. Нормальным значением ПС принято считать –20%; тем не менее, допускается, что этот параметр в ряде случаев может зависеть от фирмы-производителя аппарата, технических аспектов или индивидуальных особенностей пациента.

Анализ движения спеклов позволяет определить ишемическое субэндокардиальное повреждение по нескольким критериям. Наиболее часто используемым параметром для оценки раннего поражения субэндокардиальных волокон всех камер сердца является продольная деформация или ПС. Глобальная продольная деформация, или глобальный продольный стрейн (ГПС) ЛЖ на схеме «бычий глаз» наглядно демонстрирует региональную оценку повреждения ЛЖ в соответствии с коронарной васкуляризацией миокарда [9]. Эти данные могут быть полезны для быстрой постановки диагноза в неопределённых случаях острого коронарного синдрома (ОКС) и при других формах ИБС (в англоязычной литературе отождествляемых с хроническим коронарным синдромом

(ХКС)), а также в предоставлении полезной прогностической информации.

Цель исследования: оценить место спекл-трекинг эхокардиографии в современной диагностике ишемической болезни сердца на примере клинического случая.

Клинический случай

Пациент А., 67 лет, направлен на консультацию кардиолога в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») с амбулаторного приёма в УЗО «Гомельский областной клинический кардиологический центр» (УЗО «ГОККЦ») со следующим основным диагнозом: «ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК 2 (клинически и по ВЭМП). Атеросклеротический кардиосклероз. Недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Редкая одиночная желудочковая экстрасистолия по холтеровскому мониторингу ЭКГ. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Гипертоническое сердце. Н1. Диастолическая дисфункция тип 1. Дислипидемия». Сопутствующий диагноз: «Транзиторная ишемическая атака в анамнезе».

Пациент был отправлен на консультацию для решения вопроса о проведении ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда.

При осмотре пациент жалоб не предъявлял. Из анамнеза: «Жалобы на периодически возникающее чувство жжения в грудной клетке с иррадиацией в шею, нижнюю челюсть, зубы, сопровождающиеся головной болью. Данные жалобы беспокоят в течение 6 месяцев». Также пациент отмечал, что вышеуказанные жалобы начали возникать около двух лет назад, но ранее были значительно реже и носили менее интенсивный характер. Из анамнеза: «повышение артериального давления (АД) около 7 лет, ИБС, стабильная стенокардия напряжения (ССН) около двух лет. Максимально АД повышалось до 160/100 мм рт.ст. Постоянно принимает: гиполипидемиче-

ский препарат, ингибиторы АПФ, блокатор кальциевых каналов, бета-блокатор, аспирин кардио, антиангинальный препарат. При опросе сахарный диабет, инсульт, инфаркт миокарда отрицает».

Объективно при осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное, температура тела 36,6 градуса, вес 70 кг, рост 170 см. ИМТ 24,22 кг/м², сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые розовые. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, аускультативно систолический шум на верхушке. Уровень АД 140/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 70 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Периферических отёков нет.

Врачом кардиологом ГУ «РНПЦРМиЭЧ» пациент был направлен на спекл-трекинг эхокардиографию (СТЭ) с последующим проведением ЭКГ-синхронизированной перфузионной ОФЭКТ миокарда.

При проведении ЭхоКГ выявлены: фиброз головок папиллярных мышц митрального клапана (МК); незначительная регургитация на МК (1–2 степени); нормальная систолическая функция миокарда ЛЖ; диастолическая дисфункция ЛЖ. Нарушения зон локальной сократимости не выявлено (таблица 1).

При использовании метода СТЭ обнаружено снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) (таблица 2, рисунок 1).

При этом наиболее значимые снижения локального ПС выявлялись в базальном и среднем сегментах нижней стенки и составили 6% и 11% соответственно; в базальном и среднем сегментах нижней перегородки (14% и 18%); базальном сегменте передней перегородки (13%); базальном сегменте передней стенки (14%); базальном сегменте задней стенки ЛЖ (13 процентов).

Схема «бычий глаз» ГПС ЛЖ предполагает простую и быструю оценку распространения ишемии миокарда посредством оценки регионального ПС: разделение стенок сердца на 17 сегментов от вершины

Таблица 1 — Структурно-функциональные характеристики по данным ЭхоКГ

Показатели	Значения
Межжелудочковая перегородка, мм	9,0
Задняя стенка ЛЖ, мм	9,0
КДР, мм	57,0
КСР, мм	37,0
Масса миокарда ЛЖ по формуле «площадь — длина», г/м ²	164,6
ФВ ЛЖ (2D Simpson), %	65,0
IVRT, мс	117,4
DT, мс	271,8
E, см/с	64,0
A, см/с	79,0
e' later, см/с	9,0
e' sept, см/с	6,9
E/e'	15,0
E/A	0,96
Передне-задний размер ЛП, мм	39,0
LAVI, мл/м ²	32,2
СД ЛА, мм рт.ст.	27,0

Сокращения: КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ЛЖ — левый желудочек; СД ЛА — систолическое давление лёгочной артерии; ФВ — фракция выброса (скорости пиков E, A, отношение E/A, время замедления пика E (DTE), пиковая скорость раннего диастолического движения септальной (e'septal) и латеральной (e'lateral) частей митрального фиброзного кольца, индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ (E/e'septal, E/e'lateral, E/e' среднее)).

Таблица 2 — Глобальная продольная систолическая функция ЛЖ у обследованного пациента

Показатели	Значения
GLPS LAX, %	-19,9
GLPS A4C, %	-21,7
GLPS A2C, %	-18,7
GLPS Avg, %	-19,6

Сокращения: GLPS LAX — глобальная продольная деформация в проекции по длинной оси; GLPS A4C — глобальная продольная деформация в четырёхкамерной проекции; GLPS A2C — глобальная продольная деформация в двухкамерной проекции; GLPS Avg — глобальная продольная деформация усреднённая.

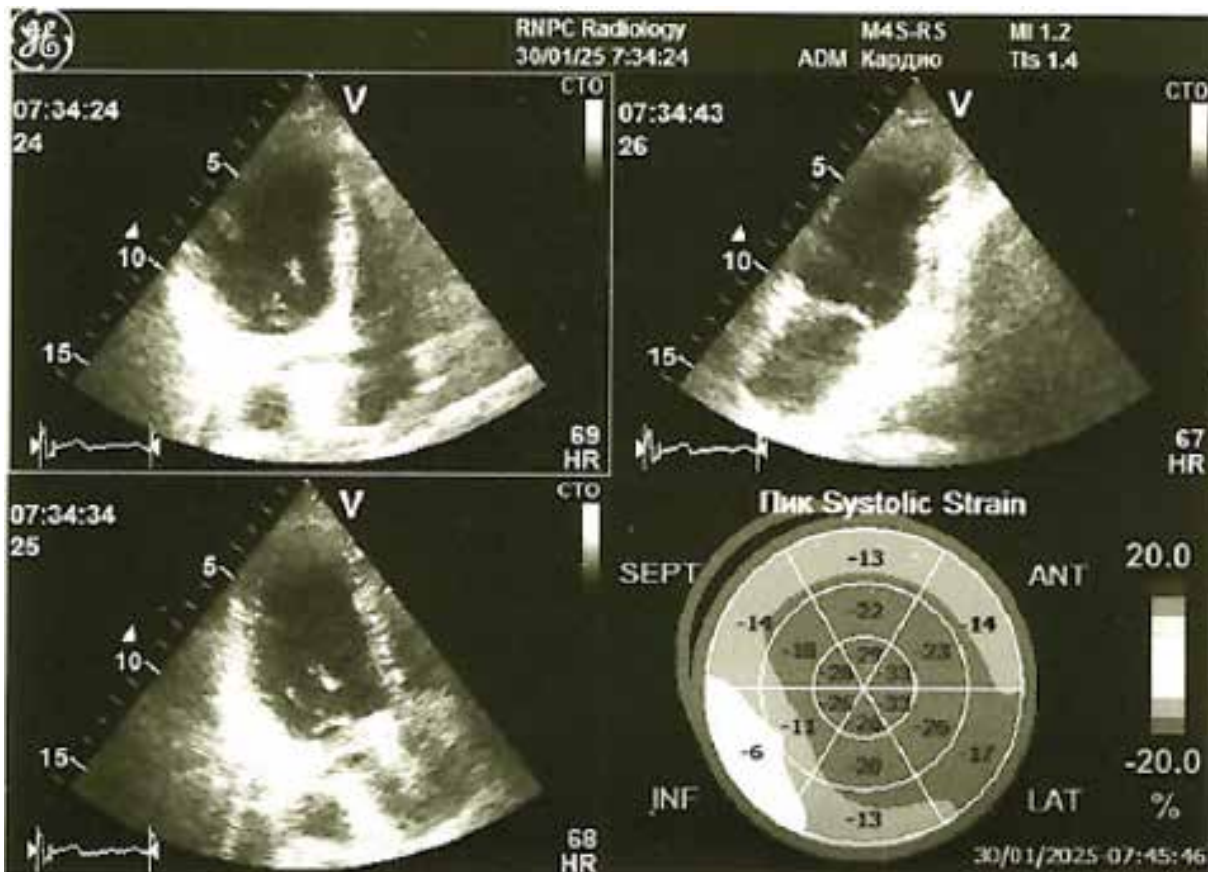


Рисунок 1 — Значения деформаций ЛЖ по данным технологии недоплеровского изображения миокарда в двумерном режиме (2D SpeckleTrackingImaging)

к основанию и визуализация очерченной области в определённых сегментах позволяют определить зоны нарушения кровоснабжения, соответствующие поражённой КА (рисунок 2).

Учитывая полученные данные при использовании метода СТЭ можно предположить, что у пациента имеет место стеноз ПМЖВ, ПКА, СВ, ОВ.

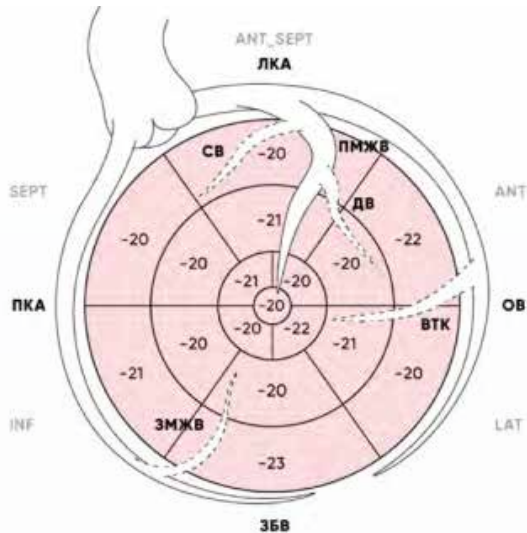
В дальнейшем пациенту была выполнена ЭКГ-синхронизированная перфузионная ОФЭКТ миокарда в покое и с физической нагрузкой (ВЭМП).

Протокол исследования

Исследование выполнено по двухдневному протоколу в последовательности STRESS/REST. Протокол ВЭМП прилагается. Продолжительность нагрузки 1 мин. 48 сек. Максимально достигнутая мощность 50 Вт. Достигнутая ЧСС 111 уд. в мин. (79% от субмаксимальной ЧСС). Критерий прекращения нагрузки: ишеми-

ческие изменения на ЭКГ, интенсивная боль в нижней челюсти. Зарегистрирована депрессия сегмента ST в отведениях: II, III, AVF — 1,9 мм, V4–V6 — до 2,1 мм от исходного уровня сегмента ST с элевацией в AVR, V1 до 2 мм. Время сохранения ишемических изменений на ЭКГ — 9 мин. восстановительного периода. На 8 мин восстановительного периода дана 1 таблетка нитроглицерина под язык. На высоте нагрузки зарегистрировано 5 желудочковых экстрасистол, в том числе одна парная. Проба расценена как положительная.

Оценка перфузии: в покое определяется незначительная по распространённости (Extent — 4%) и умеренная по степени тяжести гипоперфузионная зона (Severity — до 2,8 sd) среднего сегмента передней стенки ЛЖ (вероятно, как следствие перенесённого субэндокардиального инфаркта миокарда), лёгкая по степени тяжести гипоперфузионная зона периапикального сегмента нижней стенки ЛЖ. Общий объём



ANT — передние сегменты; ANT-SEPT — переднеперегородочные сегменты; SEPT — перегородочные сегменты; LAT — боковые сегменты; POST — задние сегменты; INF — нижние сегменты; ЛКА — левая коронарная артерия; ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь; СВ — септальная ветвь; ДВ — диагональная ветвь; ОВ — огибающая артерия; ВТК — ветвь тупого края; ПКВ — правая коронарная артерия; ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь; ЗБВ — заднебоковая ветвь

Рисунок 2 — Схема ГПС ЛЖ «бычий глаз». Карта «бычий глаз» продольного стрейна в зависимости от топографии коронарного кровоснабжения (при наиболее часто встречающемся правом типе кровоснабжения сердца) на 17-сегментной модели (приведённые значения на схематическом изображении соответствуют варианту нормы)

ём перфузионных нарушений — 3%. Суммарный рест-счёт (SRS) — 3 балла.

При проведении нагрузочной пробы определяется выраженная по распространённости (Extent — 15%) и от умеренной до значительной по степени тяжести гипоперфузионная зона (зона стресс-индуцированной ишемии) (Severity — до 4,8 sd) апикального сегмента ЛЖ, периапикальных сегментов передней и нижней стенок ЛЖ, среднего сегмента передней стенки ЛЖ, базального сегмента нижнеперегородочной области ЛЖ. Наиболее выраженные изменения фиксируются в периапикальном сегменте передней стенки ЛЖ (3 балла — выраженная гипоперфузия). Общий объём

перфузионных нарушений (TPD) при нагрузке — 12 процентов. Рискованный миокард — 11 процентов. Суммарный стресс-счёт (SSS) — 9 баллов, SDS — 6 баллов.

Оценка сократительной функции при проведении сцинтиграфии миокарда в покое: локальные двигательные нарушения по амплитуде движения и по систолическому утолщению в миокарде ЛЖ не выявлены. Глобальная систолическая функция нормальная: ФВ 53% (при норме у мужчин — более 45%). КДО (129 мл) и КСО (60 мл) не увеличены.

После нагрузки (приём 1 таблетки нитроглицерина на 8-й минуте восстановительного периода): определяются лёгкий гипокинез базального и средних сегментов переднеперегородочной, нижнеперегородочной области ЛЖ с лёгким снижением систолического утолщения базального сегмента переднеперегородочной области ЛЖ (как проявление постишемического станинга). ФВ нормальная (57%). КДО (129 мл) и КСО (56 мл) увеличены.

Резюме: на нагрузке 50 Вт (низкая толерантность к физической нагрузке) определяются сцинтиграфические признаки стеноза ПМЖВ с наличием малого фиксированного дефекта накопления (вероятен перенесённый субэндокардиальный инфаркт миокарда) среднего сегмента передней стенки с большой пери- и интрафокальной стресс-индуцированной ишемией (рискованный миокард — 11%) с лёгкой локальной дисфункцией миокарда ЛЖ после нагрузки (как проявление постишемического станинга в зоне рискованного миокарда) (рисунки 3, 4). Риск коронарных событий — высокий. Рекомендована коронароангиография в короткие сроки. Тактика ведения — оперативная.

После проведенных обследований пациент повторно консультирован кардиологом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», выставлен диагноз: «Основной: ИБС: ССН ФК 3 (ВЭМП положительный 50Вт, ОФЭКТ — выраженная по распространённости (Extent — 15%) и от умеренной до значительной по степени тяжести гипоперфузионная зона

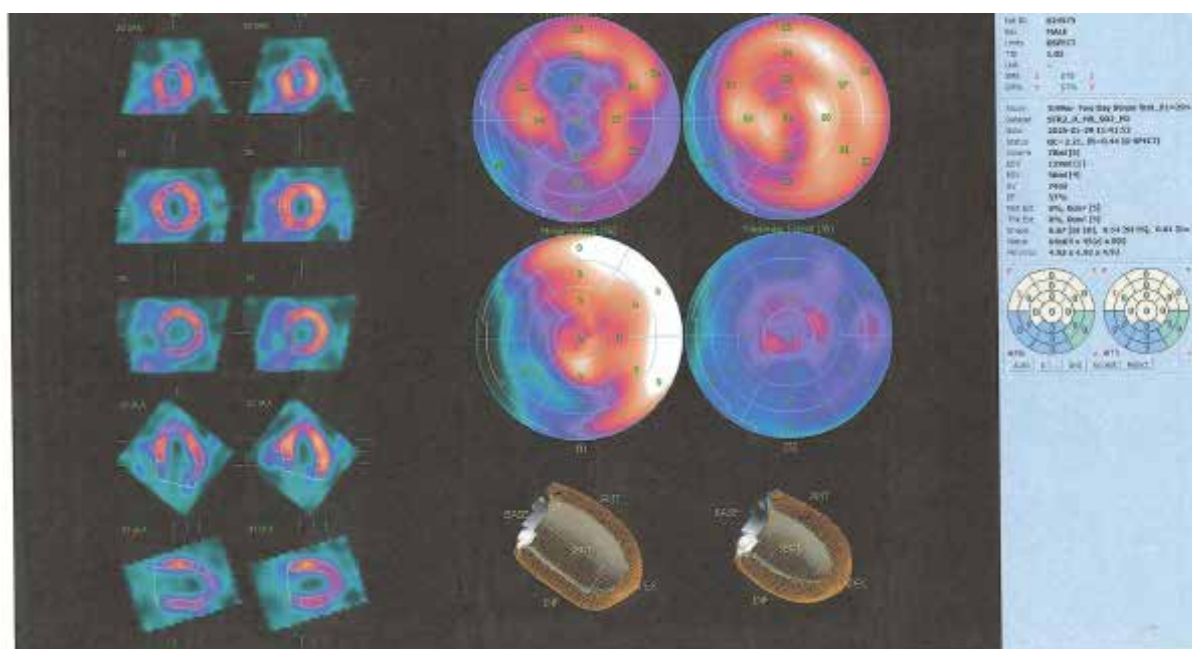


Рисунок 3 — Перфузионные томосцинтиграммы в покое

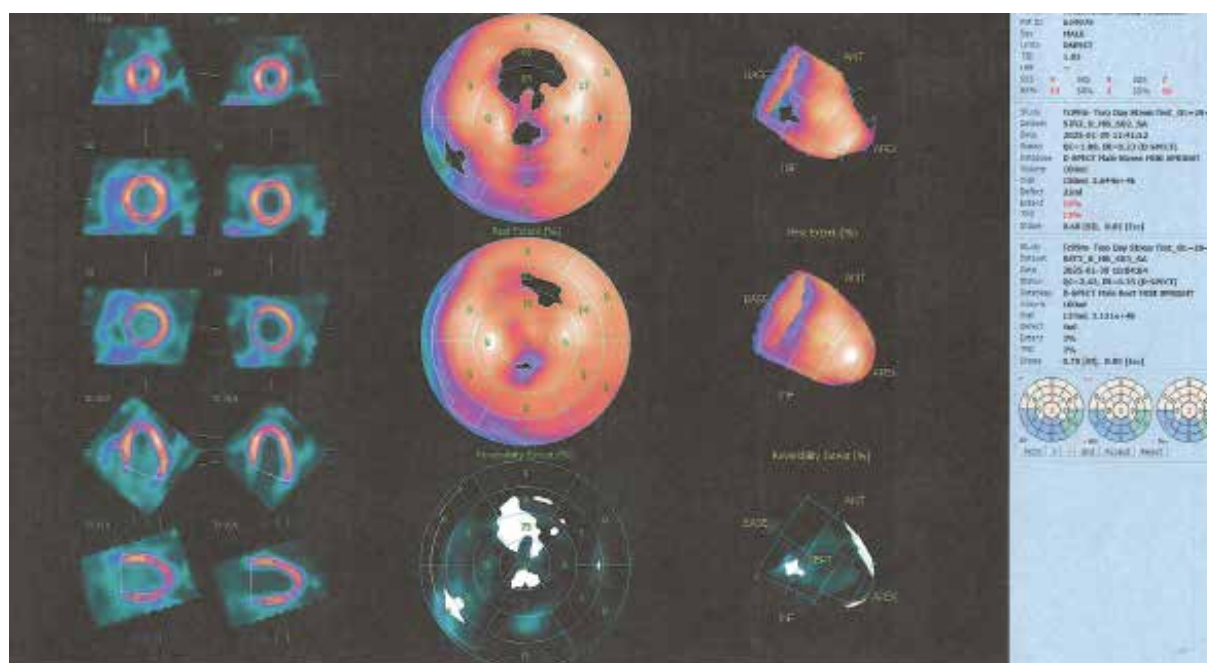


Рисунок 4 — Стабильный дефект перфузии в сочетании с нагрузочной пробой

(зона стресс-индуцированной ишемии) (Severity — до 4,8 sd) апикального сегмента ЛЖ, периапикальных сегментов передней и нижней стенок ЛЖ, среднего сегмента передней стенки ЛЖ, базального сегмента нижнеперегородочной обл. ЛЖ. Наиболее выраженные изменения фиксируются в периапикальном сегменте передней стенки ЛЖ. (3 балла — выраженная гипоперфузия). Общий объем перфузионных наруше-

ний (TPD) при нагрузке — 12%). Постинфарктный (по данным ОФЭКТ — малый фиксированный дефект накопления (вероятно — перенесенный субэндокардиальный инфаркт миокарда) среднего сегмента передней стенки с большой пери- и интрафокальной — стресс-индуцированной ишемией с легкой локальной дисфункцией миокарда ЛЖ после нагрузки) и атеросклеротический кардиосклероз. Недостаточность митраль-

ного клапана 1–2 степени. Редкая одиночная ЖЭС по ХМЭКГ. Осложнение основного: Н1. Диастолическая дисфункция 1 типа. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Гипертоническое сердце».

Рекомендовано: ЗОЖ, продолжить приём ранее проводимой терапии, проведение коронароангиографии (КАГ) в короткие сроки.

Ретроспективно пациенту была проведена КАГ в УЗО «ГОККЦ», по результатам которой выявлено: «КАГ: ствол — трифуркация. ПМЖВ: протяжённый стеноз проксимального сегмента до 80%, ОВ — протяжённые стенозы проксимального и среднего сегментов на 80–90%, СВ — протяжённый стеноз от среднего сегмента до 70%. ПКА: хроническая окклюзия с внутри- и межсистемным контрастированием дистальных отделов. КС правый». Рекомендована консультация кардиохирурга.

Заключение

Современные методы ультразвуковой диагностики позволяют зарегистрировать более ранние признаки поражения сердца. Весьма перспективным в этом отношении представляется метод спекл-трекинг ЭхоКГ, позволяющий объективно, а главное — количественно представить глобальную и регионарную функции миокарда на основе оценки деформации [10]. Многочисленные исследования подтверждают важную роль СТЭ в диагностике дисфункции миокарда у больных ишемической болезнью сердца [11, 12]. Описанный клинический случай подчёркивает значимость метода СТЭ в современной диагностике ишемической болезни сердца. При анализе представленного случая выявлено, что СТЭ с большой долей вероятности может определить поражение и оценить распространение ишемии миокарда при ИБС. При этом данный метод является неинвазивным, малозатратным и легко воспроизводимым.

Библиографический список

1. Государственная программа «Здоровье нации и демографическая безопасность» на 2021–

2025 гг. (утверждена постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 19 января 2021 г. №28) / [Электронный ресурс] // : [сайт]. — URL: (дата обращения: 31.07.2025).

2. Официальные справочники Национального статистического комитета Республики Беларусь / [Электронный ресурс] // : [сайт]. — URL: <https://www.belstat.gov.by/> (дата обращения: 31.07.2025).

3. Официальные справочники Всемирной организации здравоохранения: Европейский портал медицинской информации / [Электронный ресурс] // : [сайт]. — URL: (<https://gateway.euro.who.int/en/>) (дата обращения: 31.07.2025).

4. Медведев, П.И. Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца / П.И. Медведев, М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. 2016. — Т. 56. — № 2. — С. 79–84. doi: <http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.2.79-84>.

5. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview / M.C. Pastore [et al.] // Heart Fail Rev. — 2020. — Vol. 6, №25. — P. 937–948. doi: [10.1007/s10741-019-09865-3](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09865-3).

6. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis / D.A. Morris [et al.] // Open Heart. — 2017. — Vol. 4, №2. — P. 27–49. doi.org/10.1136/openhrt-2017-000630

7. Feasibility, reproducibility, and agreement between different speckle tracking echocardiographic techniques for the assessment of longitudinal deformation / S. Buccheri [et al.] // BioMed Res Int. — 2013. doi. org/10.1155/2013/297895

8. Application of left ventricular strain to patients with coronary artery disease / M. Takeuchi, V.C Wu // Curr Opin Cardiol. — 2018. — Vol. 33, №5. — P. 464–469. doi.org/10.1097/HCO.0000000000000536.

9. More than 10 years of speckle tracking echocardiography: Still a novel technique or a definite tool for clinical practice? / M. Cameli [et al.] // Echocardiography. — 2019. — Vol. 36, №5. — P. 958–970. doi. org/10.1111/echo.14339.

10. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography fundamentals and clinical applications / H. Geyer [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. — 2010. — Vol. 23, №7. — P. 734. doi: [10.1016/j.echo.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.02.015).

11. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. — 2015. — Vol. 16, №3. — P. 233–70. doi: [10.1093/ehjci/jev014](https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014).

12. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease / B.D. Hoit Circ // Cardiovasc Imaging. — 2011. — Vol. 4, №2. — P. 179–90. doi: [10.1161/CIRCIMAGING.110.959817](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.959817)

**A. Rodzina, D. Haurylenka, N. Karzhaneuskaya, A. Romaniva,
A. Salivontchik, K. Tsikhanava, L. Tkachenka**

**THE PLACE OF SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY
IN MODERN DIAGNOSTICS OF ISCHEMIC HEART
DISEASE: ANALYSIS OF A CLINICAL CASE**

Speckle tracking echocardiography is a promising modern technique for assessing structural and functional changes in the myocardium. The indicator of global longitudinal myocardial deformation estimated with its help is more sensitive to early changes in left ventricular contractility. The purpose of this article is to evaluate, based on a clinical case, the role of speckle tracking in the diagnosis of coronary heart disease and compare the detected results with ECG data from synchronized perfusion single-photon emission computed tomography of the myocardium and coronary angiography. The data obtained show that standard echocardiography combined with the assessment of longitudinal deformation according to speckle-tracking echocardiography is important and provides additional opportunities in the diagnosis of coronary heart disease.

Key words: *coronary heart disease, echocardiography, 2D Speckle Tracking, ECG-synchronized perfusion myocardial SPECT at rest and with exercise, coronary angiography*

Поступила 01.08.2025

THE EVOLUTION OF THYROID SURGERY IN CHINA: FROM OPEN APPROACH TO ENDOSCOPIC MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUES

Department of Thyroid and Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, China National Nuclear Corporation 416 Hospital, Chengdu, China

The development process of thyroid surgery in China is the result of the unremitting efforts and continuous exploration and improvement of generations of thyroid surgeons. Its development process integrates traditional medical wisdom with modern technological innovation, and has undergone a leapfrog development from exploratory surgery to precision and minimally invasive surgery. Traditional thyroidectomy is performed by exposing the thyroid gland through the Kocher incision in the neck. Most patients undergoing thyroid surgery, especially young women, often care about the visible surgical scars on their necks. Recently, with the advancement of technology, surgeons have been able to perform thyroidectomy outside the neck to avoid scarring on the neck. In this article, we summarize our center's experience in thyroid surgery to demonstrate the transition from traditional thyroidectomy to endoscopic surgery and standardized diagnostic and therapeutic approaches in China.

Key words: *thyroid cancer, surgical treatment, minimally invasive surgery, endoscopic surgery*

Introduction

Since the 21st century, the incidence of thyroid disorders in China has exhibited a marked upward trend. Epidemiological data from 2020 indicate that thyroid cancer ranks as the 7th most common malignancy in China and the 4th among female-specific cancers [1]. Surgical treatment remains the most effective treatment method for thyroid cancer. Over the past two decades or so, many modern technologies and equipment have been applied in thyroid surgery, electrocautery devices (e.g., harmonic scalpels) enabled precise hemostasis, intraoperative neuromonitoring (IONM) reduced recurrent laryngeal nerve injury rates, and endoscopic approaches improved cosmetic outcomes [2]. This article comprehensively reviews China's pivotal advancements in thyroid surgery and shares evidence-based clinical management strategies.

1. The Era of Conventional Open Thyroid Surgery

As early as 2700 BC, ancient Chinese medical records documented the use of iodine-rich seaweed for goiter treatment [3]. How-

ever, the ancient surgical methods were primitive and extremely risky, often leading to the death of patients due to massive bleeding or infection. It was not until the end of the 19th century, with the application of anesthesia techniques, anti-infection concepts and hemostasis, as well as the introduction of Professor Theodor Kocher's improved «collar incision» as a classic surgical method to China, that this situation was improved [4]. In the middle and late 20th century, our thyroid surgery center mainly focused on open surgery, emphasizing tumor resection and functional protection. However, the problem of postoperative scarring was prominent, and the scar residue after open surgery became an urgent issue that needed to be addressed in thyroid surgery.

2. The Introduction and Evolution of Endoscopic Minimally Invasive Techniques (1990s-2010s)

With the advancement of surgical methods and the development of minimally invasive surgery, especially as some young female patients have higher requirements for postoperative aesthetics, the acceptance of minimal-

ly invasive surgery is also increasing. Since Gagner completed the first endoscopic-assisted parathyroid surgery in 1996 [5], Dr. Qiu Ming's team in China also accomplished the first domestic transthoracic approach for thyroid adenoma resection in 2002 [6]. Thyroid surgeons are gradually able to perform thyroidectomy through multiple remote external cervical approaches with the assistance of endoscopy, avoiding visible scars on the neck to a certain extent. Since then, endoscopic thyroid surgery has been widely carried out in China, and progress has been made in many aspects such as surgical approaches, surgical indications, surgical operation skills, and surgical instruments. Meanwhile, the endoscopic surgical approaches have become increasingly diverse. For instance, in 2003, Gao Li modified it into a small anterior cervical incision (1.5-2.0cm) and extended it to lateral cervical lymph node dissection [7]. In 2011, Wang Cun-chuan's team pioneered the lateral cervical approach for anterior cervical scarless thyroidectomy, achieving the goal of «scarless neck» [8]. Surgical methods such as the Miccoli technique (and its modifications), Submental approach, Breast/areolar approach (unilateral or bilateral), Axillary approach, Retroauricular approach, Transoral approach, Supraclavicular approach have gradually matured [9]. Our Thyroid Surgery center carried out the first endoscopic thyroid surgery via the thoracic and breast approach as early as 2004, and the first endoscopic thyroid surgery via the transoral approach in 2017. Now, this surgical method of transoral approach has also become one of the most frequently performed endoscopic surgical methods in our center.

3. The Era of Robotic Surgery and Precision Medicine (2010s-Present)

Since China's first robotic thyroid surgery in 2014, the volume of robotic thyroid procedures has increased annually [10]. Robotic systems can now successfully complete various approaches including transoral vestibular and axillary routes for thyroidectomy. Compared to conventional endoscopic thyroid surgery, robotic-assisted procedures of-

fer distinct advantages: improved articulation of endoscopic instruments enables precise manipulation in complex operations (such as mediastinal lymph node dissection), enhanced three-dimensional visualization, and elimination of physiological tremor [11-12]. At present, our thyroid surgery center has not yet acquired robotic equipment to perform these advanced procedures. We must also acknowledge the inherent limitations of robotic surgery, including high costs, the bulky diameter of endoscopes and instruments, and the lack of tactile feedback. Future technological refinements will be necessary to optimize these systems specifically for thyroidectomy procedures, potentially through miniaturization of instruments and development of haptic feedback mechanisms. These improvements could make robotic thyroid surgery more accessible and technically superior in the coming years.

In recent years, thyroid nodule ablation therapy has rapidly developed in China as a surgical alternative. This technique is particularly suitable for patients who decline surgery or have surgical contraindications (e.g., advanced age, multiple comorbidities). It achieves precise tumor inactivation while perfectly preserving thyroid function, truly realizing «incisionless and scarless» treatment [13]. In 2024 alone (figure), our center successfully performed 894 thyroid ablation procedures,

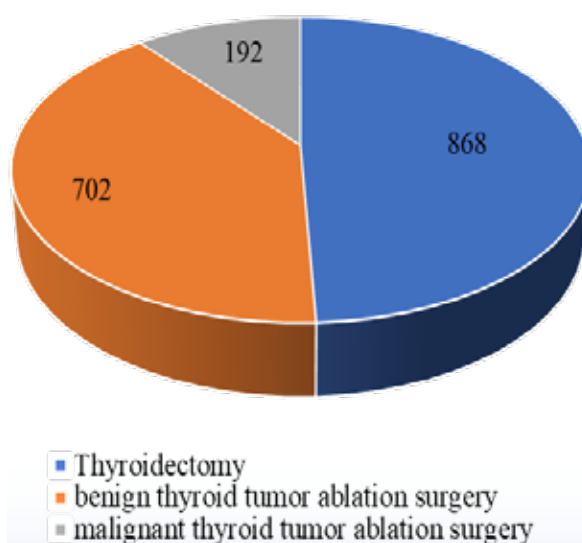


Figure — The number of thyroid surgeries of our center in 2024

including 192 cases of thyroid malignancies. However, the long-term therapeutic efficacy for malignant cases still requires extended follow-up for comprehensive validation.

4. Standardization and Future Trends in Chinese Thyroid Surgery (2020s-Present)

With the widespread adoption of various non-cervical direct-approach surgical techniques, numerous clinical standards and expert consensus documents have been developed, including: “Expert Consensus on Transbreast Endoscopic Thyroid Surgery (2017 Edition)”, “Expert Consensus on Transoral Vestibular Endoscopic Thyroid Surgery (2018 Edition)”. These guidelines have provided clear direction for standardizing endoscopic thyroid surgery practices [14-15]. Emphasis on Multidisciplinary Collaboration and Standardized Postoperative Management. China is actively advancing the establishment of a national thyroid cancer database to promote the standardization of surgical safety and efficacy evaluations. In the future, we may combine artificial intelligence with remote surgery, utilize 3D imaging and virtual reality technology to achieve remote endoscopic operations to solve the problem of uneven medical resources. At the same time, efforts should be made to accelerate the research and development of domestic robots, reduce the cost of surgery and promote the popularization of technology.

Conclusion

Thyroid surgery in China has achieved some accomplishments since the 20th century and has made epoch-making progress in many techniques and concepts. Chinese scholars have made many significant breakthroughs and achievements in thyroid diagnostic techniques, surgical treatment, systemic treatment and basic research. These advancements have provided patients with thyroid diseases with more accurate, safer, more effective and diverse treatment options, and have made the entire process of thyroid diagnosis and treatment more standardized. Meanwhile, we also recognize that there are still many challenges at present, such as the lack of treatment methods for advanced

thyroid cancer and the certain gap in the 5-year survival rate compared with developed countries. However, we firmly believe that through the unremitting efforts of the expert team, we will surely be able to accelerate the process of standardization, scientification, intelligence and effectiveness in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. In the future, Chinese thyroid surgery will continue to strive for innovation, research and cooperation to provide patients with better thyroid health management and treatment services.

References

1. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 / W. Cao, H.D. Chen, Y.W. Yu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2021. – Vol. 134, N7. – P. 783-791. doi: 10.1097/CM9.0000000000001474.
2. Liang, Y. Endoscopic surgery for papillary thyroid microcarcinoma: cases review and investigation of technique dissemination in China / Y. Liang, S. Xu // *Frontiers in endocrinology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1448672. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1448672>
3. Yang, S. The Divine Farmer's Materia Medica: A Translation of the Shen Nong Ben Cao / S. Yang. – Blue Poppy Press, 1998. – 205 p.
4. Modlin, I.M. Surgical triumvirate of Theodor Kocher, Harvey Cushing, and William Halsted / I.M. Modlin // *World J. Surg.* – 1998. – Vol. 22, N1. – P.103-113. doi: 10.1007/s002689900357.
5. Gagner, M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism / M. Gagner // *Br. J. Surg.* – 1996. – Vol. 83, N6. – P.875. doi: 10.1002/bjs.1800830656.
6. Endoscopic Thyroidectomy for thyroid adenoma without neck scar: a case report / M. Qiu, E. Ding, D. Jiang [et al.] // *Chin. J. General Surgery*. – 2002. – N02. – P.62.
7. The study of the application of modified Miccoli endoscopic lateral neck dissection in thyroid malignant tumors / D. Zhang, L. Gao, G. He [et al.]. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Province, 2021-03-23. [https://www.srrsh-english.com/research#content\(?\)](https://www.srrsh-english.com/research#content(?))
8. The development history and current status of endoscopic thyroid surgery in China / J. She, H. Gao, C. Wang [et al.] *Chin. J. Med.* – 2024. – Vol. 59, N 10. – P. 1050-1054.
9. Comparative Study between Robotic Total Thyroidectomy with Central Lymph Node Dissection via Bilateral Axillo-breast Approach and Conventional Open Procedure for Papillary Thyroid Microcarcinoma / Q. He, J. Zhu, D. Zhuang [et al.] // *Chinese medi-*

cal journal. – 2016. – Vol. 129, N18. – P. 2160–2166. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.189911>

10. Robotic thyroidectomy via axillary and anterior chest approaches: report of two cases / Q. He, P. Zhou, D. Zhuang [et al.] // Chin. J. Surgery. – 2014. – Vol. 41, N02. – P. 104–107.

11. Robotic thyroidectomy versus conventional open thyroidectomy for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis / J. Pan, H. Zhou, X. Zhao [et al.] // Surgical endoscopy. – 2017. – Vol. 31, N10. – P. 3985–4001. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5433-0>.

12. Surgical methods of total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis / Y. Yuan, B. Pan, E. Tang [et al.] // International journal of surgery (London, England). – 2024. – Vol. 110, N1. – P. 529–540.

<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000819>.

13. Efficacy and safety of thermal ablation for Bethesda III/IV thyroid nodules: a retrospective study / S. Li, Y. Wei, Zh. Zhao [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2025. – Vol. 16. – P. 1572535. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1572535>

14. Wang, P. Expert consensus on endoscopic thyroidectomy via anterior chest approach (2017 edition) / P.Wang, C. Xiang // Chinese Journal of Practical Surgery. 2017. – Vol. 37, N12. – P. 1369–1373. doi: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.12.14.

15. Expert consensus on transoral vestibular approach to endoscopic thyroid surgery / P.Wang, G.Wu, W.Tian [et al.] // Chinese Journal of Practical Surgery. – 2018. – Vol. 38, N10. – P. 1104–1107. doi:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.10.02.

Тяньци Хэ, Сюйлян Ся, Чжицянь Цзянь

ЭВОЛЮЦИЯ ХИРУРГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КИТАЕ: ОТ ОТКРЫТОГО ДОСТУПА К ЭНДОСКОПИЧЕСКИМ МАЛОИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМ

Развитие хирургии щитовидной железы в Китае является результатом неустанных усилий, непрерывных исследований и совершенствования опыта нескольких поколений хирургов. Этот процесс объединяет традиционную медицинскую мудрость с современными технологическими инновациями и претерпел скачок развития от пробной (испытательной) хирургии к прецизионной и малоинвазивной хирургии. Традиционная тиреоидэктомия выполняется путем обнажения щитовидной железы через разрез Кохера на шее. Большинство пациентов, перенесших операцию на щитовидной железе, особенно молодые женщины, часто беспокоятся о видимых послеоперационных рубцах на шее. В последнее время, благодаря развитию технологий, хирурги получили возможность выполнять тиреоидэктомию вне шеи, чтобы избежать образования рубцов. В данной статье мы обобщили опыт нашего центра в области хирургии щитовидной железы, чтобы на этом примере продемонстрировать переход от традиционной тиреоидэктомии к эндоскопической хирургии, а также к стандартизированным диагностическим и лечебным подходам в Китае.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, хирургическое лечение, малоинвазивная хирургия, эндоскопическая хирургия

Поступила 30.05.2025