

# **Медико-биологические проблемы жизнедеятельности**

Научно-практический рецензируемый журнал

**№ 4(36)  
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 19.11.25  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 100 экз.  
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.  
Зак. 295.

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. Буздалкин (к.т.н.,  
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),  
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент),  
Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,  
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., 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. Лызиков (д.м.н., профессор), А.В. Макарчик  
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицурा  
(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, Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),  
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Л. Усс  
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,  
Минск), Р.А. Часнотьев (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

№ 4(36)  
2025

# **Medical and Biological Problems of Life Activity**

**Scientific and Practical Journal**

**Founder**

Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

Journal registration  
by the Ministry of information  
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre  
for Radiation Medicine  
and Human Ecology

**ISSN 2074-2088**

***Обзоры и проблемные статьи*****А.В. Жарикова, О.А. Кривошой**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

**Л.В. Жерко, М.В. Белевцев**

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

**Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицура, Ю.В. Толкачёва**

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

**Е.А. Ходасевич, В.Л. Красильникова**

Факоэмультсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

***Медико-биологические проблемы*****Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

**А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев**

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

**А.М. Шестюк, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринюк**  
Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

***Клиническая медицина*****А.Н. Демиденко, Н.Н. Климкович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицуря, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

***Reviews and problem articles*****A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

**L.V. Zherko, M.V. Belevtsev**

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

**L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva**

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

22

**E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova**

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

***Medical-biological problems*****L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

**A.E. Siliin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev**

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

**A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk**  
Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues***Clinical medicine*****A. Demidenko, N. Klimkovich, I. Romashewska, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

59

---

<b>Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климкович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая</b>	Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay
Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой	Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma
65	
<b>П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко</b>	P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko
Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией	Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension
72	
<b>О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова</b>	V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova
Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района	Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district
80	
<b>В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Трапашко, К.В. Бронская</b>	V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya
Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией	Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera
87	
<b>А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера</b>	A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera
Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста	Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age
96	

*Обмен опытом*

<b>Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина</b>
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона
103
<b>Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицуря, А.В. Жарикова</b>
Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца
109

*Experience exchange*

<b>E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina</b>
A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease
103
<b>L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhelevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova</b>
Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease

УДК: 618.2+618.63]:616.857-07-08(048.8)  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-5-15

А.В. Жарикова, О.А. Кривошёй

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ МИГРЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ (ОБЗОР)

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

В статье рассмотрены проблемные вопросы ведения пациентов с мигренем в период беременности и лактации. Приведены эффекты влияния репродуктивных гормонов на течение мигрени в различные периоды жизни женщины, особенно в период беременности и лактации. Определены опасные симптомы («красные флаги») головной боли, которые требуют дифференциальной диагностики мигрени с вторичным генезом цефалгий. Рассмотрены подходы ведения и терапии мигрени по купированию приступов и профилактическому лечению в период подготовки к беременности, в различные триместры беременности и период лактации.

**Ключевые слова:** мигрень, головные боли у женщин, беременность, период лактации, купирование приступов, профилактическое лечение

### Введение

Среди наиболее распространённых проблем современной неврологии особое место занимают первичные головные боли (ГБ), в частности — мигрень, которая является наиболее чаще встречающейся и диагностируемой формой первичных цефалгий в нашей популяции (её распространённость колеблется от 7,9% во Франции до 25,2% в Индии) [1, 2]. Вместе с тем, как показывает ряд исследований, распространённость мигрени косвенно и напрямую зависит от обращаемости пациентов к врачам-специалистам, доступности специалистов-цефалгологов, сроков ожидания и необходимости консультации, а также иных причин [3, 4].

Значимость проблемы мигрени определяется не только её высокой распространённостью, но и тем, что данный вид цефалгии является одной из значимых медицинских причин снижения качества жизни и занимает второе место среди причин нетрудоспособности и выраженной дезадаптации вследствие неврологической патологии [5]. Последние глобальные исследования бремени болезней (GBD) и 28-летний период исследования лет, про-

житых с инвалидизацией (years lost due to disability, YLD), показывают, что три неинфекционные патологии (боль в спине, головная боль, депрессия) из четырёх основных причин YLD не сдаают своих позиций до настоящего времени. В общей сложности на них с 1990-го по 2017 г. пришлось 162 млн. лет, прожитых с инвалидизацией (YLD) (95% интервал неопределенности (ИН) 118–216), что составляет пятую часть от всех YLD в мире [5].

В 2019 г. по данным GBD было зарегистрировано 793,8 млн. случаев первичной ГБ, а их распространённость достигла 2,6 млрд. случаев. При этом на долю первичных ГБ, в том числе и на мигрень, пришлось в 2019 г. 46,6 млн. лет, прожитых с инвалидизацией (YLD). Суммарно по показателям YLD в мире ГБ занимает третье место, а в возрасте 15–49 лет она занимает первое место и составляет 8% от всего общего числа YLD. Среди ГБ мигрень занимает лидирующие позиции по степени дезадаптации пациентов и, следовательно, значительного бремени для пациентов и общества в целом [6].

Согласно данным исследования GBD 2017 и 2019 гг. глобальное бремя мигрени продолжит расти и по прогнозам до 2050

года её распространённость будет увеличиваться. Исследователи показали, что в сравнении с 1990 г. распространённость мигрени в 2021 году увеличилась с 732,56 млн. до 1,16 млрд. случаев (на 58,15%), а заболеваемость и число лет с поправкой на инвалидизацию увеличилось на 42,06% и 58,27% соответственно [5, 6].

Анализ GBD (2017) по половозрастному фактору показал, что по распространённости причин YLD наибольший удельный вес мигрени приходится на женщин трудоспособного возраста от 20 до 49 лет [5, 7], а по данным исследований GBD (2019) ГБ среди женщин в возрасте до 50 лет отнесены в число первопричин основных проблем здравоохранения по снижению работоспособности [8].

По своей распространённости и заболеваемости мигрень относится к заболеваниям с гендерными различиями, поскольку чаще встречается среди пациентов женского пола [7]. Несмотря на то, что в возрасте 4–7 лет данная патология чаще встречается у мальчиков, с наступлением подросткового возраста и менархе распространённость мигрени растёт и увеличивается у девочек в 3 раза в сравнении с мальчиками [9].

Важным фактором течения мигрени в различные периоды жизни являются циклические гормональные колебания в организме женщины, особенно флюктуации уровня половых гормонов, в связи с чем такие периоды, как менархе, менструации, беременность, лактация и менопауза могут значительно влиять на тенденции тяжести, выраженность, частоту и характер мигренозных приступов у женщин. Приём гормональных препаратов (комбинированные оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, в том числе в рамках программы экстракорпорального оплодотворения) может также вносить существенный вклад в клинические проявления мигрени [10].

Наибольшие трудности вызывает ведение пациенток с мигренью в период беременности, что связано с особенностями колебаний половых гормонов в этот период. Колебания гормонов значимо влия-

ют на клинические особенности течения и вариабельность параметров мигрени в различные триместры беременности, вызывают необходимость подбора терапии купирования и профилактической терапии с учётом особенностей влияния на плод, а также риска сосудистых осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, особенно при мигрени с аурой.

Существуют некоторые особенности течения мигрени в период беременности. Исследования показали, что 80% женщин, имеющие ГБ в период беременности, — это женщины с предсуществующей до беременности мигренью: 1,3–16,5% женщин отмечают появление первичных ГБ в период беременности, и только около 7% цефалгий носит вторичный характер [11].

В 1972 году было показано колебание уровня репродуктивных гормонов (эстрогена и прогестерона), регулируемых гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системой, в различные периоды менструального цикла женщины, беременности, лактации и менопаузы (Somerville, 1972) [7]. Ряд исследователей в клинических и экспериментальных работах показали значимое влияние половых гормонов на функциональную активность структур головного мозга и, что не менее важно, на ноцицептивные и антиноцицептивные структуры мозга, процессы нейротрансмиссии и корковой возбудимости. Исследования также доказали, что нейроны серотонинергической системы, регулирующие восприятие и ощущение боли, настроение, содержат рецепторы к прогестерону и эстрогену (таблицы 1 и 2).

При наличии в период беременности у женщин интенсивных ГБ («красный флаг»), несмотря на установленный диагноз мигрени, требуется проведение детальной дифференциальной диагностики и исключения вторичного генеза цефалгий.

Причинами вторичных ГБ у беременных могут быть:

1. Презклампсия.
2. ГБ на фоне инфекционного процесса.
3. Доброкачественная внутричерепная гипертензия.

**Таблица 1 — Эффекты влияния репродуктивных гормонов**

Наименование гормона	Эффекты	
Прогестерон	<u>Агонист гамма-аминомасляной кислоты:</u> - антидепрессивный эффект; - противосудорожный эффект; - противомигренозное влияние	<b>Дефицит:</b> коррелирует с большей распространённостью как у женщин, так и мужчин
Эстроген	Нейромодулятор (с помощью эстрогеновых рецепторов в ЦНС модулирует функциональную активность нейронов): - регуляция опиоидной системы; - регуляция секреции мелатонина; - высвобождение пролактина; - изменение уровня простагландинов и нейротрансмиттеров (в т.ч. катехоламинов, серотонина, эндорфина); - облегчающее влияние на глутаматергические системы; - ингибирующее влияние на ГАМКергические и норадренергические системы	<b>В норме уровень эстрогена повышен в области таламуса и миндалины, нейрональные системы которых участвуют в патогенезе мигрени.</b>  <b>Снижение уровня:</b> - повышение чувствительности эстрогеновых рецепторов гипоталамуса; - увеличение чувствительности тригеминального рецепторного поля и церебральной вазоактивности к серотонину, что приводит к усилению восприятия боли
Хорионический гонадотропин	Пик образования в первом триместре беременности оплодотворённым яйцом, с 9–10 недели — плацентой (максимальный пик — 8–10 неделя); с 18–20 недели уровень падает в 2 раза, поскольку плацента сама синтезирует эстрогены и прогестерон: - стимулирует функцию ёлтого тела; - запускает анатомо-физиологические изменения, свойственные беременности; - контролирует секрецию эстрогенов и прогестерона; - стимулирует секрецию фетального тестостерона (для нормального развития половых органов плода и становления фенотипического пола)	

4. Сосудистые заболевания (аневризма, артериальная диссекция, церебральный венозный тромбоз).

Следует отметить, что интенсивные приступы мигрени в период беременности повышают в 2–3 раза риск преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии, в 15–17 раз — риск острых церебральных катастроф, в частности — острых нарушений мозгового кровообращения, где встречаемость во время беременности и раннем послеродовом периоде составляет 34,2 случая на 100 тыс. родов [12, 13].

К сигналам опасности или «красным флагам» ГБ при беременности можно отнести:

- появление новой необычной ГБ или изменение характера прежней ГБ;

- присоединение новых симптомов ГБ, в том числе очаговых знаков;
- возникновение мигренозной ауры;
- судорожный синдром;
- ГБ с очаговым неврологическим дефицитом, нарушением сознания;
- ГБ, интенсивность которой меняется в зависимости от изменения положения тела;
- ГБ, вызывающая пробуждение во время сна;
- ГБ, вызванная физической активностью или приёмом Вальсальвы (кашель, натуживание, смех);
- ГБ, которая достигает максимума менее чем за 5 минут;
- ГБ после травмы;
- ГБ на фоне лихорадки;

**Таблица 2 — Колебания уровня эстрогенов в различные периоды жизни женщины и их эффекты на течение мигрени**

Периоды жизни женщины	Эффекты
Менструальный цикл	<p style="text-align: center;"><b>Триггер мигрени</b></p> <p><u>Снижение уровня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- перед менструацией;</li> <li>- период неактивной таблетки в терапии КОК (перерыв приема КОК);</li> <li>- у женщин, перенесших гистерэктомию или билатеральную оофорэктомию;</li> <li>- приём агонистов гонадотропин-рилизинг гормона при ЭКО.</li> </ul> <p><u>Флуктуация уровня:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- в перименопаузе.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Учащение приступов мигрени</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- начало приема терапии КОК;</li> <li>- заместительная гормональная терапия, содержащая эстроген.</li> </ul> <p><b>Урежение или отсутствие приступов, снижение интенсивности приступов</b></p> <p>Относительная гормональная стабильность (менопауза) (приостановление продукции репродуктивных стероидов)</p>
I триместр беременности	<p style="text-align: center;"><b>Триггер мигрени</b></p> <p><b>(приводящий к увеличению частоты и интенсивности приступов)</b></p> <p>Резкое снижение уровня эстрогена</p>
II триместр беременности	<p style="text-align: center;"><b>Урежение частоты и снижение интенсивности приступов мигрени</b></p> <p>Наращение уровня эстрогена (10–12 недели)</p>
III триместр беременности	<p style="text-align: center;"><b>Максимальное урежение приступов мигрени, вплоть до их отсутствия</b></p> <p>Наращение и высокий уровень эстрогена</p>
Послеродовый период	<p style="text-align: center;"><b>Возобновление приступов мигрени</b></p> <p>через несколько дней после родов в связи с резким снижением уровня эстрогенов.</p> <p style="text-align: center;"><b>Возобновление приступов мигрени сразу после рождения ребёнка</b></p> <p>в случаях отказа от грудного вскармливания</p>
Период лактации	<p style="text-align: center;"><b>Отсрочка возобновления приступов мигрени</b></p> <p>Снижение уровня эстрогенов по сравнению с беременностью, но более высокий уровень, чем до беременности, отсутствие колебания в период лактации</p>

- тромбофилия в анамнезе;  
- злокачественные новообразования в анамнезе;  
- наличие ВИЧ-инфекции или активного инфекционного процесса [12, 13].

В частности, при возникновении мигренозной ауры или её персистировании требуется детальное обследование беременной на гиперкоагуляцию (коагулограмма, уровень Д-димеров в крови), поскольку наличие в анамнезе мигрени с аурой при определенных условиях повышает риск ОНМК в 4,5–5 раз. Кроме того, третий триместр беременности сопровождается значимым максимальным повышением уровней фибриногена, VII, VIII, IX, X факторов, протромбина, что увеличивает риск тромбообразования и гиперкоагуляции, и тем самым

повышает риск острой патологии (церебральный венозный тромбоз, ОНМК).

В случаях выявления «красных флагов» для исключения вторичного генеза цефалгии показано проведение МРТ головного мозга, в том числе МРТ сосудов головного мозга в диффузионно-взвешенном режиме, FLAIR- и GRE-режимах (артериальные и венозные режимы, включая исследования венозных синусов), или мультиспиральная компьютерная ангиография и дуплексное сканирование магистральных сосудов головы [14].

Тактика ведения и лечения мигрени в период беременности представляет собой трудную задачу, поскольку наряду с оценкой рисков для матери и плода имеются значительные ограничения фармакотерапии в период беременности.

Основными принципами лечения мигрени во время беременности являются:

1. Достижение контроля над течением мигрени до периода планирования беременности.

2. Приверженность к когнитивно-поведенческой терапии.

3. При необходимости проведения abortивной и профилактической терапии:

3.1 оценка потенциальной пользы и вреда лекарственного средства для матери и плода;

3.2 индивидуальный подход в вопросах купирования мигренозных приступов и назначении профилактической терапии (по медицинским показаниям);

3.3 выбор в пользу монотерапии;

3.4 применение минимально эффективных терапевтических дозировок лекарственных средств;

3.5 предпочтение кратковременной терапии;

3.6 контроль состояния беременной женщины и плода;

3.7 минимизация фармакотерапии мигрени, особенно в I триместре и последние несколько недель беременности.

Абортная терапия или терапия купирования мигренозных приступов подразумевает под собой использования лекарственных средств для быстрого купирования ГБ. Вместе с тем, применение каких-либо лекарственных средств в период беременности влечёт за собой риски эмбриотоксичности, тератогенности, наличия перинатальных и постнатальных эффектов, врождённых аномалий и спонтанных абортов после их приёма. Это обусловлено в том числе тем, что в гестационном периоде по этическим ограничениям не проводятся обширные клинические исследования лекарственных средств, поскольку их приём в период беременности создаёт опасность для плода, так как большинство препаратов проникает через плаценту, а скорость их инактивации и выведения у плода недостаточна высока и может привести к неблагоприятным последствиям ввиду того, что быстро размножающиеся клетки пло-

да высокочувствительны к внешним воздействиям. Приём лекарственных средств в период беременности может привести к задержке внутриутробного развития плода с последующим физическим и интеллектуальном отставании ребёнка в развитии, развитию врождённой патологии. Кроме того, в период беременности физиологические изменения в организме женщины могут привести к изменению фармакокинетики лекарственных средств, что может оказать неблагоприятное влияние на плод и беременную женщину.

В связи с этим для обозначения потенциального риска лекарственных средств для плода существуют и продолжают разрабатываться классификации категорий риска при беременности, такие как FDA, FASS, ADEC [15]. Наиболее широкое распространение и применение получила американская классификация FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств), упрощённая версия которой применяется в медицинской практике многих стран. Согласно классификации FDA выделяют 5 категорий препаратов в зависимости от наличия или отсутствия потенциального риска для плода при их приеме [15]:

A (absent — отсутствие) — отсутствие риска;

B (best — лучшие) — нет доказательств риска (парацетамол);

C (caution — осторожность) — риск не исключён (антидепрессанты, противопаркинсонические средства);

D (dangerous — опасные) — риск доказан (диазепам, диклофенак);

X — противопоказаны при беременности (карбамазепин).

Основная доступная информация о безопасности лекарственных средств в период беременности в Республике Беларусь содержится в инструкции по применению, которая может быть просмотрена на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [16]. Для принятия решения о допустимости использования конкретного лекарственного средства в период лак-

тации и грудного вскармливания может использоваться база данных LactMed — справочник по совместимости лекарственных средств с лактацией для рецептурных и безрецептурных препаратов, который выпускается Национальной медицинской библиотекой Национального института Здоровья США [17].

Основной принцип, который применим при лечении ГБ в период беременности и лактации: «*primum non nocere*» — «не навреди», поскольку в большинстве случаев мигрень не оказывает негативного влияния на исход беременности [18]. Среди основных аспектов рекомендаций по ведению мигрени при беременности можно выделить [19]:

1. Поведенческие рекомендации:

- выявление и исключение триггерных факторов;

- изменение образа жизни;

- ведение дневника головной боли.

2. Рекомендации по более широкому использованию немедикаментозных методов терапии во время беременности:

- кофе, крепкий сладкий чай;

- отвлечение (прогулка), полноценный сон;

- биологическая обратная связь;

- релаксационные техники;

- физиотерапия, иглорефлексотерапия;

- массаж.

В связи с возможностью негативного влияния лекарственных средств на плод и беременную женщину важными аспектами ведения беременности у женщин с мигренозными приступами является когнитивно-поведенческая терапия, которая в первую очередь направлена на профилактику возникновения мигренозных атак в период беременности, а именно — исключение триггерных факторов, полноценный сон, достаточный водный режим, рациональный режим труда и отдыха, избегание стрессовых факторов и чрезмерных перегрузок, изменение привычного образа жизни, ведение дневника ГБ для минимизации провокаторов приступов.

В случае возникновения приступов в период беременности для профилактики их повторного возникновения и снижения ча-

стоты и интенсивности приступов, а также для поддержания психологических механизмов контроля боли возможно использование немедикаментозных методов лечения: релаксационных методик, иглорефлексотерапии, психотерапии, биологической обратной связи, массажа, медитации.

Фармакотерапевтическое лечение мигрени в период беременности и лактации должно быть строго индивидуально и базироваться на принципе чёткого и строгого обоснования назначенной фармакотерапии с оценкой соотношения пользы/риска для матери и плода. В случае необходимости использования фармакотерапии к особенностям проводимого лечения в период беременности и лактации можно отнести приоритет выбора наиболее безопасных в соответствии с классификацией FDA лекарственных средств, использование минимальной терапевтической дозы и незначительной продолжительности терапии, а также выбор в пользу монотерапии. Немаловажное значение имеют динамическое наблюдение за состоянием беременной женщины и плода, переносимость и возникновение нежелательных и побочных эффектов от приёма лекарственных средств, учёт приёма всех лекарственных средств, принимаемых женщиной. Одной из рекомендаций является максимальное ограничение приёма лекарственных средств от мигрени в I триместре беременности и в течение 1–2 недель до предполагаемого срока родов [7, 14].

Между тем, каждый мигренозный приступ требует устранения, особенно при выраженных проявлениях и дезадаптации беременной женщины. Выбор лекарственных средств, которые могут использоваться для купирования приступов мигрени в период беременности, определяется категорией потенциального риска для плода при их приёме согласно классификации FDA (таблица 3) [14, 17].

Согласно данным, представленным в таблице 3, абсолютно противопоказан во время беременности приём эрготамин-содержащих препаратов (категория X по

**Таблица 3 — Лекарственные средства для купирования приступов мигрени в различные триместры беременности в зависимости от категории потенциального риска по FDA**

Лекарственное средство	Триместр			Период лактации
	I	II	III	
Парацетамол	B	B	B	++
Ибuproфен	B	B	D	++
Аспирин	C	C	D	-
Напроксен	B/C	B/C	D	++
Индометацин	B/C	B/C	D	
Кофеин	B	B	B	
Кодеин	C	C	C/D	
Суматриптан	B/C	B/C	B/C	++
Наратриптан	C	C	C	
Ризатриптан	C	C	C	
Золмитриптан	?	?	?	+
Элетриптан	?	?	?	+
Метоклопрамид	B	B	B	+
Домперидон	C	C	C	
Сульфат магния	B	B	B	
Морфин	B	B	B/D	
Преднизолон	B/C	B/C	D	
Дексаметазон	C	C	C	
Прохлорперазин	C	C	C	
Хлорпромазин	C	C	C	
Метисергид	X	X	X	
Дигидроэрготамин	X	X	X	--
Фенобарбитал	X	X	X	

Примечание: категории риска по FDA: A — отсутствие риска; B — нет доказательств риска (лучшее); C — риск не исключён (осторожно); D — риск доказан (опасны); X — противопоказаны при беременности. В период лактации: (++) — рекомендовано; (+) — рекомендовано, нет данных о вреде; (+/-) — может быть рекомендовано, но с осторожностью; (?) — недостаточно данных, приём возможно без опасен; (-) — не рекомендовано; (- -) — противопоказано.

классификации FDA), поскольку доказан их выраженный тератогенный эффект и нарушение плацентарного кровотока, высокий риск развития гипертонических сокращений матки и спазмов сосудов, которые могут привести к формированию врождённых пороков развития, спонтанному аборту или дистрессу плода.

Кроме того, в период гестации женщинам с мигренью следует избегать приёма морфина, лекарственных средств из группы барбитуратов и бензодиазепинов, особенно в III триместре, поскольку данные препараты легко проникают через плацентарный барьер и могут привести к угнетению дыхательного центра плода [14].

Из наиболее безопасных препаратов, которые могут рассматриваться как средство купирования ГБ при мигрени, предпочтение отдаётся ацетаминофену (парацетамолу) (категория B по FDA). Вместе с тем, данное лекарственное средство не всегда эффективно, особенно при мигренозных приступах высокой интенсивности, и тогда может быть сделан выбор в пользу ацетилсалicyловой кислоты и ибuproфена (дискутабельно в отношении напроксена — категория B/C по FDA) в средних терапевтических дозировках. Использование указанных лекарственных средств относительно безопасно (категория B по FDA) во II триместре до 20 недели гестации. При этом имеются ограничения по их использованию в I триместре (категория B/C по FDA) с учётом данных о возможном увеличении случаев прерывания беременности и развития врождённых аномалий при их приёме в I триместре. Приём данных лекарственных средств в III триместре беременности, начиная с 20 недели, может оказывать негативное влияние на функцию почек плода и привести к маловодию. После 30 недели беременности использование НПВС повышает риск преждевременного закрытия артериального протока плода, способствует развитию стойкой лёгочной гипертензии, некротического энтероколита [17].

В отношении приёма триптанов в период беременности для купирования мигренозных приступов вопрос до конца не решён. Имеется информация о возможности использования суматриптана в период беременности в случаях неэффективности анальгетиков, поскольку ряд исследований (проспективное обсервационное когортное исследование с выборкой 432 женщин, оценка риска аномалий и нежелательных

исходов беременности у 680 женщин и др.) показали, что триптаны (в частности, наиболее часто применяемый триптан — суматриптан) не оказывают тератогенного действия [10, 17]. Суматриптан является наиболее гидрофильным триптаном, что затрудняет его проникновение через плаценту, в отличие от других, которые липофильны. Между тем, крупных многоценитровых исследований, касающихся оценки безопасности приёма триптанов в период беременности, не проводилось. Согласно инструкции по применению суматриптина, зарегистрированного УП «Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении», данное лекарственное средство для купирования ГБ при мигрени может использоваться во время беременности только тогда, когда потенциальная польза для матери превышает

любой возможный риск для плода [16].

В отношении профилактического лечения мигрени на этапе планирования беременности также следует руководствоваться отнесением применяемого лекарственного средства к категориям безопасности для плода и ребёнка (таблица 4) [17, 20].

В период гестации профилактическая терапия необходима женщинам с тяжёлыми, частыми, длительными и затяжными приступами, которые сопровождаются рвотой и выраженной дезадаптацией, что может негативно сказаться на дальнейшем развитии плода [20].

Руководствуясь данными, представленными в таблице 4, в период планирования беременности следует исключить или прекратить применение препаратов валпроевой кислоты, топирамата, в связи с их

**Таблица 4** — Лекарственные средства для профилактического лечения мигрени в различные триместры беременности и период лактации в зависимости от категории потенциального риска

Лекарственное средство	До беременности	I триместр	II триместр	III триместр	Период лактации
<b>Относительно безопасные препараты</b>					
Сульфат магния	B	B	B	B	
Витамин B12	B	B	B	B	
<b>Повышенная степень риска</b>					
Метопролол	+	C	C	C/D	+
Пропранолол	+	C	C	C/D	+
Ботулинический токсин типа А	+	+/-	+/-	+/-	+
Амитриптилин	+	C	C	D	+
Венлафаксин	+	C	C	C	+
Флуоксетин		B/C	B/C	B/C	
Верапамил	+	D	C	C	+
<b>Не рекомендовано к использованию во время беременности</b>					
Топирамат	--	C/D	C/D	C/D	+
Валпроевая кислота	--	D/X	D/X	D/X	+
Пароксетин		D	D	D	
Атенолол		D	D	D	
Моноклональные антитела к CGRP	--	--	--	--	--
Кандесартан	--	--	--	--	--
Лизиноприл	--	--	--	--	--

Примечание: (+) — рекомендовано; (+/-) — может быть рекомендовано, но с осторожностью; (- -) — противопоказано; категории риска по FDA: A — отсутствие риска; B — нет доказательств риска (лучшее); C — риск не исключён (осторожно); D — риск доказан (опасны); X — противопоказаны при беременности.

тератогенным эффектом. За 5–6 месяцев до планирования беременности следует отменить использование моноклональных антител к кальцитонин-ген-родственному пептиду (CGRP), исключить использование кандиноприла и лизиноприла.

В тоже время, в случаях необходимости проведения профилактической терапии в период беременности (при высокой частоте и интенсивности мигренозных приступов) возможно использование лекарственных средств, отдавая предпочтение бета-блокаторам (метопролол, пропранолол) в минимально эффективных дозировках. При этом новорождённые должны находиться под мониторингом на предмет возможного развития побочных фармакологических эффектов (брадикардия, гипотензия, гипогликемия).

При наличии рефрактерной/хронической мигрени у женщин в период беременности может рассматриваться назначение амитриптиллина или венлафаксина, которые являются препаратами 2-й линии профилактической терапии — их использование предпочтительно во II триместре и ограничено в III триместре из-за возможности неблагоприятного воздействия на плод.

В некоторых случаях из-за высокой молекулярной массы и периферического введения, что ограничивает проникновение ботулинического нейротоксина типа A и негативное воздействие, рассматривают вопрос использования данного лекарственного средства в период лактации [18].

Имеются сообщения о возможности использования в период беременности и лактации для купирования и профилактики мигренозных приступов периферических блокад анестетиками в область одного или нескольких нервов (затылочный, ушно-височный, надбровный, надглазничный), при которых отмечается снижение интенсивности и частоты приступов ГБ, а также отсутствие неблагоприятных побочных исходов со стороны плода [21].

Возникновение мигренозных приступов после родоразрешения и в период лактации может быть обусловлено флюктуа-

циями репродуктивных гормонов на фоне отказа от грудного вскармливания, а также, отчасти, может быть спровоцировано появлением новых триггеров, таких как хроническое недосыпание, изменения режима питания, увеличение физической и эмоциональной нагрузки. Тактика ведения мигрени в период лактации по своей сути похожа на тактику в период беременности, с одним основным отличающимся фактором попадания лекарственного средства в грудное молоко. Для купирования мигренозной ГБ во время грудного вскармливания препаратами выбора являются ацетаминофен (парацетамол) и ибuproфен. Ибuproфен обладает коротким периодом полураспада и низкой экскрецией в молоко матери, что делает его предпочтительным в плане выбора среди большого количества НПВС. Другой основной рекомендацией для женщин является приём лекарственных средств сразу после кормления с последующим сцеживанием грудного молока, при этом временный промежуток между кормлениями в зависимости от принимаемого лекарственного средства может составить от 2 до 24 часов [7].

Допускается приём суматриптана в период грудного вскармливания (2018), поскольку не было зарегистрировано его неблагоприятного побочного влияния у детей, находящихся на грудном вскармливании, при условии соблюдения 4-часового перерыва в кормлении и сцеживании грудного молока после его приёма [22]. При необходимости профилактической терапии бета-блокаторы рассматриваются как лекарственные средства 1-й линии во время грудного вскармливания.

### **Заключение**

Ведение пациенток с мигренью в период беременности и лактации является сложной задачей, поскольку сопряжено с колебаниями репродуктивных гормонов, которые оказывают влияние на интенсивность и частоту мигренозных приступов. Одним из важных моментов является исключение вторичного генеза цефалгии при изменении

характеристик головной боли во время беременности. Период беременности и лактации ограничивает возможности выбора фармакотерапии купирования приступов и профилактического лечения мигрени из-за потенциального риска негативного влияния лекарственных средств на плод; в основе выбора приоритет составляют немедикаментозные методы лечения мигрени, проведение когнитивно-поведенческой терапии и использование лекарственных средств с оптимальным профилем безопасности. В связи с этим, при ведении пациенток с мигренью с репродуктивными планами в будущем достижение контроля над течением заболевания должно осуществляться до периода планирования беременности.

### Библиографический список

1. Leonardi, M. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on peoples life / M. Leonardi, A. Raggi // J. Headache Pain. – 2019. – Т. 9, №20, Vol. 1. – Р. 41.
2. Головная боль как медико-социальная проблема (обзор литературы) / А.В. Кондратьев [и др.]. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, №2. – С. 83–88.
3. Диагностика и лечение головных болей в России: результаты анкетного опроса врачей / Ю.Э. Азимова [и др.]. // Российский журнал боли. – 2010. – № 4. – С. 12–17.
4. Преодолевая барьеры на пути эффективного ведения пациентов с мигренью (заявление экспертной группы по оптимизации помощи пациентам с мигренью) / Г.Р. Табеева [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Vol. 17(2). – P. 4-14. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-2-4-14>
5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / L.J. Spencer [et al.] // The Lancet. – 2018. – Vol. 392, Iss. 10159. – P. 1789–1858.
6. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / Lancet. – 2020. – Vol. 396, Iss. 10258. – P. 1204-1222.
7. Многоликая женская мигрень / Е.Ю. Екушева. – М., 2019. – 96 с.
8. Ashina, M. Migraine: epidemiology and systems of care / M. Ashina, Z. Katsarava, T.P. Do // The Lancet. – 2021. – № 397 (10283). – P. 1485–1495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32160-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32160-7).
9. Латышева, Н. В. Женская мигрень / Н.В. Латышева // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16, №22. – С. 1182–1187.
10. Ткач, В.В. Дисгормональные аспекты мигрени у беременных / В.В. Ткач, Ю.В. Бобрик, П.Г. Хмара // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №3. – С. 165–172.
11. Melhado, E.M. Headache during gestation: evalution of 1101 women / E.M. Melhado, J.A. Maciel, C.A. Guerreiro // Can. J. Neurol. Sci. – 2007. – № 34. – P. 187–192.
12. De Gaalon, S Headaches during pregnancy / S. De Gaalon, A. Donnet // Rev. Neurol. (Paris). – 2021. – № 177 (3). – P. 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.05.012>.
13. Headache and pregnancy: A systematic review / A. Negro [et al.] // J. Headache Pain. – 2017. – № 18 (1). – P. 106. <https://DOI.org/10.1186/S10194-017-0816-0>.
14. Екушева, Е.В. Мигренозные приступы во время беременности: тактика ведения пациентов и приоритеты терапии / Е.В. Екушева, И.В. Дамулин // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 41–48.
15. Addis, A. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? / A. Addis, S. Sharabi, M. Bonati // Drug Saf. – 2000. – № 23 (3). – P. 245–253.
16. Левадная, А.В. Лекарственная терапия во время грудного вскармливания / А.В. Левадная, С.И. Жданова // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 4. – С. 79 –84. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14006.
17. Мигрень при беременности и в период лактации / А.Ю. Мещерякова [и др.] // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21, №2. – С. 5–11.
18. Anderson, P.O. Migraine Drug Therapy During Breastfeeding / P.O. Anderson // Breastfeed Med. – 2019. – № 14 (7). – P 445–447. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021/1948531>.
19. Екушева, Е.В. Стратегические направления при ведении женщин с приступами мигрени во время беременности / Е.В. Екушева // Акушерство и гинекология. – 2019. – №2. – С. 158 –164. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.158-164>.
20. Мигрень уженщин: клинические и терапевтические аспекты / М.И. Карпова [и др.] // журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – № 3. – С. 98–107. <https://doi.org/10.17116/jneuro201911903198>.
21. Periferal nerve blocks in the treatment of migraine in pregnancy / S. Govindappagari [et al.] // Obstetrics&Gynecology. – 2014. – № 124 (6). – P. 1169–1174. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000555>.
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk // Pediatrics. – 2018. – № 108 (3). – P. 776. <https://doi.org/10.1080/14767050500260566>.

**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

**CLINICAL ASPECTS OF MIGRAINE MANAGEMENT TACTICS  
DURING PREGNANCY AND LACTATION (REVIEW)**

The article reviews problematic issues of headaches and management the patients with chronic migraine, as one of the types of primary headaches. Risk factors and triggers, mechanisms of chronicization of migraine headaches are presented. Possible approaches and methods for increasing the effectiveness of chronic migraine treatment are reviewed. The article presents a clinical case of successful use of a multidisciplinary approach in the treatment of a patient with chronic migraine combined with drug-induced headache at the RRCRM&HE with the participation of medical specialists of various profiles, with the administration of drug preventive therapy, cognitive-behavioral therapy, acupuncture and psychotherapy sessions, and treatment of drug-induced headache.

**Key words:** *primary headache; chronic migraine; multidisciplinary approach; migraine treatment; cephalgia*

*Поступила 05.11.2025*

## ИММУННАЯ РЕКОНСТИТУЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

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

Известно, что иммунная реконституция — многокомпонентный процесс, от которого зависит выживаемость и качество жизни пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для оптимального иммунного ответа необходимо своевременное восстановление всех субпопуляций иммунных клеток: в норме восстановление происходит неравномерно. Основными факторами, влияющими на восстановление Т-клеток, являются реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и иммуносупрессивное лечение.

В обзоре представлены данные об иммунном восстановлении как комплексном процессе, факторах, оказывающих влияние на процесс восстановления, а также особенности и сроки восстановления натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** иммунная реконституция, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лимфоциты, реакция трансплантат против хозяина, кондиционирование

Иммунная реконституция (ИР) — это многофакторный процесс, который уникален и изменчив, зависит от источника трансплантата, его клеточности, кондиционирования пациента перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и посттрансплантационных вмешательств, включая те, которые направлены на профилактику или лечение осложнений ТГСК.

Трансплантат является источником гемопоэтических стволовых клеток, действует как резервуар иммунных клеток и инициирует процесс ИР. Этот процесс достигается двумя взаимодополняющими волнами регенерации иммунных клеток. Первый этап опосредован донорскими лимфоцитами, присутствующими в трансплантате. При переливании трансплантата лимфоистощенному реципиенту эти зрелые лимфоциты обладают способностью распространяться и пролиферировать в ответ на антигенную или цитокин-опосре-

дованную стимуляцию в процессе, называемом клональным периферическим расширением (клональной периферической экспансией). Более полная ИР основана на лимфопоэзе de novo из донорских стволовых клеток в костном мозге и тимусе [1].

Согласно литературным данным, процесс иммунного восстановления после ТГСК имеет общие закономерности вне зависимости от основного диагноза. Первыми, к 1–3 месяцу после ТГСК, восстанавливаются натуральные киллеры (NK-клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты; позже, к году, происходит восстановление В-лимфоцитов и Т-хелперов (В-клетки восстанавливаются быстрее, чем Т-хелперы). В зависимости от компонентов режима кондиционирования, используемой профилактики РТПХ, могут быть некоторые особенности иммунного восстановления [2].

После кондиционирующей терапии пациенты проходят «апластическую fazу» с тяжёлой нейтропенией, называемой так-

же фазой перед приживлением, которая длится до тех пор, пока не восстановится уровень нейтрофилов. Общая доза ядроодержащих клеток (ЯСК), доза стволовых клеток CD34+ и Т-лимфоцитов CD3+ в трансплантате — важные факторы, влияющие на скорость приживления и исход после ТГСК. Трансплантаты пуповинной крови (ПК) содержат более низкие уровни ЯСК по сравнению с трансплантатом костного мозга (КМ) и трансплантатом стволовых клеток периферической крови (ПСК), что увеличивает время приживления нейтрофилов с примерно 14 дней после трансплантации ПСК и 21 дня после трансплантации КМ до 30 дней после трансплантации ПК [3]. Более того, высокая доза ЯСК связана с улучшением общей выживаемости и увеличением частоты хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) у пациентов, получающих ПСК [4]. С другой стороны, было показано, что у пациентов с высокой дозой CD34+ в рамках ПСК наблюдалось быстрейшее приживление тромбоцитов, но более низкая общая выживаемость [5].

Использование антитимоцитарного глобулина в процессе кондиционирования значительно снижает процент пациентов с восстановлением общего числа лимфоцитов через 12 месяцев после трансплантации, что также важно учитывать при оценке иммунного восстановления.

Количество NK-клеток через 3 месяца после ТГСК восстанавливается до их значений у здоровых субъектов. Факторами, способствующими задержке раннего восстановления NK-клеток, являются более молодой возраст пациента, использование облучения в режиме кондиционирования и наличие острой РТПХ [6].

Следует отметить, что трансплантация пуповинной крови или гаплоидентичные трансплантаты связаны с длительным периодом иммунодефицита из-за отсроченного восстановления иммунитета [7].

Восстановление компартмента Т-клеток зависит от периферического расширения Т-клеток памяти, вызванного

цитокинами, а также аллогенными антигенами, встречающимися у реципиента, и сопровождается образованием наивных Т-клеток в тимусе [8].

Аллогенные трансплантаты в своём клеточном составе включают наивные Т-клетки и подгруппы Т-клеток памяти, соотношение которых может значительно различаться между пуповинной кровью, где преобладают наивные клетки, и костным мозгом или периферической кровью, которые имеют больше клеток памяти. Интерес представляют стволовые Т-клетки памяти (T memory stem cells) в силу того, что они демонстрируют превосходную способность к восстановлению и содействуют периферическому восстановлению, дифференцируясь в первые дни в эффекторные клетки [9]. Обилие наивных Т-клеток в трансплантате может влиять на исходы у пациентов после аллогенной ТГСК, пока не будет восстановлена функция тимуса. Хотя было показано, что общее количество CD4+ Т-клеток напрямую коррелирует с выживаемостью после РТПХ [10], уровни наивных Т-клеток идентифицированы как наиболее мощные драйверы аллореактивности [11]. В соответствии с этим, высокие уровни наивных Т-клеток CD4+ (но не Т-клеток CD8+) в аллотрансплантатах коррелируют с повышенной частотой острой РТПХ после трансплантации [11].

Основными факторами, влияющими на восстановление Т-клеток, являются РТПХ и иммуносупрессивное лечение.

Острая РТПХ является иммунным ответом трансплантата, направленным против иммунной системы хозяина, его тканей и органов, одним из тяжёлых осложнений, возникающих в ранние сроки после ТГСК и вносящих значительный вклад в смертность. На развитие острой РТПХ влияют несоответствие человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) или гендерные несоответствия между донором и реципиентом, интенсивность применяемого режима кондиционирования, реактивация цитомегаловируса и источник стволовых клеток [12]. Острая РТПХ может также возникнуть в

условиях трансплантации с идентичным HLA (братья и сёстры или совместимые неродственные доноры) из-за незначительных различий в антигенах гистосовместимости между донором и реципиентом [13]. Сама по себе РТПХ может подавлять функции Т-клеток, ограничивая разнообразие Т-клеточного рецептора, развитие Т-клеток и дисфункцию в продукции цитокинов, скорее всего, через повреждение КМ и/или тимуса, апоптоз и высвобождение цитокинов в так называемом «цитокиновом штурме» [14].

CD4+ Т-клетки восстанавливаются позже, чем CD8+ Т-клетки, и в большей степени зависят от тимической генерации CD4+CD45RA+ наивных Т-клеток после ТГСК, что объясняет инверсию соотношения CD4/CD8 [15].

Увеличение возраста реципиента связано с атрофией тимуса и снижением его функций, в связи с чем пациенты старшего возраста имеют более медленное восстановление [16].

Отсутствие наивных Т-клеток CD4+CD45RA+ дополнительно усугубляет РТПХ [17].

После периода восстановления, в котором преобладает клональная периферическая экспансия, тимус начинает пополнять пул наивных Т-клеток новыми эмигрантами из тимуса. В течение первого года после истощения Т-клеток CD34+ трансплантата у детей рано восстанавливающиеся Т-клетки демонстрируют преимущественно активированный фенотип с сильно искажённым репертуаром Т-клеточного рецептора [18].

Применяемые режимы кондиционирования, более старший возраст пациента, возникновение острой и хронической РТПХ оказывают разрушительное воздействие на функцию тимуса после ТГСК [19]. Период времени до полного восстановления CD4+ Т-клеток может занять до 2 лет после аллогенной ТГСК [20].

Комpartment B-клеток, представляющий гуморальный иммунитет, восстанавливается медленнее всего, чаще в течение

12 месяцев, и может занять до 2 лет после аллогенной ТГСК. А в течение 1–2 лет число B-клеток достигает уровней, превышающих нормальные показатели взрослого человека, после чего происходит постепенное снижение, аналогично нормальному онтогенезу у маленьких детей [21]. Переходные CD19+CD21lowCD38high B-клетки являются первыми B-клетками, эмигрирующими из КМ, и их уровень в периферической крови повышается в первые месяцы после ТГСК; затем их процент постепенно снижается, в то время как доля более зрелых субпопуляций B-клеток увеличивается [22]. Отсутствие CD19+CD27+ B-клеток памяти, снижение уровня циркулирующих иммуноглобулинов, нарушение переключения классов иммуноглобулинов делают пациентов с аллогенной ТГСК уязвимыми для инкапсулированных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [23]. Как правило, РТПХ коррелирует с нарушенным вследствие иммунной реконституции компартментом B-клеток, как в отношении их количества, так и функции.

Abdel-Azim Н. и соавторы наблюдали у детей-реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток нормализацию количества наивных B-клеток к 6 месяцам одновременно с дефицитом IgM+ B-клеток памяти и переключённых B-клеток памяти [24]. В то время как переключённые B-клетки памяти нормализовались в течение первого года после ТГСК, дефицит IgM B-клеток памяти сохранялся до 2 лет. Исследователи пришли к выводу, что у детей, которым проводилась трансплантация костного мозга, нарушена гуморальная ИР, в основном из-за блокады созревания IgM B-клеток по сравнению с более ранней ИР переключённых клеток памяти, зависящей от T-клеток.

Восстановление B-клеток памяти происходит при воздействии антигенов окружающей среды или вакцины и требует помощи T-клеток CD4+. Полное развитие B-клеток памяти CD19+CD27+ может за-

нять до 5 лет после ТГСК [25]. Различные параметры ТГСК также могут влиять на восстановление В-клеток. Пациенты, получающие антитимоцитарный глобулин (АТГ), продемонстрировали замедленное восстановление CD19+ В-клеток до 5 месяцев после ТГСК по сравнению с пациентами, не получающими АТГ [26].

У пациентов, получавших АТГ, наблюдалось значительное ухудшение регенерации CD19+CD21highCD27- наивных В-клеток и CD19+CD27+ памяти В-клеток в течение первого месяца после ТГСК, что указывает на отрицательное влияние АТГ на восстановление В-клеточного звена [26].

Медленное восстановление В-клеток наблюдалось у пациентов, получавших немиелоаблативное кондиционирование, по сравнению с теми, кто получал миелоаблативную терапию. При этом у большинства субъектов встречалось снижение количества В-клеток в течение 12 месяцев после немиелоаблативной терапии для ТГСК [27].

Как острая, так и хроническая РТПХ были связаны с задержкой восстановления В-клеток, и у этих пациентов наблюдалось снижение или отсутствие предшественников В-клеток в КМ по сравнению с пациентами без РТПХ [28].

В одном из исследований на когорте из 93 реципиентов аллотрансплантата количество предшественников В-клеток на 30-й день после ТГСК было значительно ниже у пациентов, у которых позднее развилась острая РТПХ 2–4 степени, по сравнению с пациентами с РТПХ 0–1 степени. Более того, у пациентов с развивающейся в течение первого года после трансплантации обширной хронической РТПХ, процент предшественников В-клеток был ниже на 365-й день по сравнению с пациентами без хронической РТПХ или с ограниченной хронической РТПХ [29].

### **Заключение**

Таким образом, на сегодня изучены механизмы и общие закономерности иммун-

ной реконструкции. В то же время остаётся неясным, существуют ли закономерности, отличные от изученных, у пациентов с первичными иммунодефицитами; каковы различия в иммунном восстановлении у реципиентов с различными иммунными дефектами, режимом кондиционирования, при инфекционных эпизодах. Понимание этих закономерностей может помочь оптимизировать мониторинг иммунологических параметров у пациентов после ТГСК.

### **Библиографический список**

1. Immune Reconstitution After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: From Observational Studies to Targeted Interventions / A. Yanir, A. Schulz, A. Lawitschka, S. Nierkens, M. Eyrich // Front. Pediatr. – 2021. – 9:786017. – DOI: 10.3389/fped.2021.786017.
2. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution study of 59 patients / H.O. Kim [et al.] // Korean J Pediatr. – 2013. – Vol. 56(1). – P. 26-31. – DOI: 10.3345/kjp.2013.56.1.26.
3. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update / R. Seggewiss, H. Einsele // Blood. – 2010. – Vol. 115(19). – P. 3861–3868. – DOI: 10.1182/blood-2009-12-234096.
4. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34(+) cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation / P.S. Martin [et al.] // Haematologica. – 2016. – Vol. 101(4). – P. 499–505. – DOI: 10.3324/haematol.2015.134841.
5. Effect of total nucleated and CD34+ cell dose on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M. Remberger [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2015. – Vol. 21(5). – P. 889–893. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.01.025.
6. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution study of 59 patients / H.O. Kim [et al.] // Korean J Pediatr. – 2013. – Vol. 56(1). – P. 26-31. – DOI: 10.3345/kjp.2013.56.1.26.
7. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / J. Ogonek [et al.] // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P. 507. – DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
8. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: challenges for the future / T.J. Fry, C.L. Mackall // Bone Marrow Transplant. – 2005. – Vol. 35(Suppl 1). – P. S53–57. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1704848.
9. Generation of human memory stem T cells after haploididentical T-replete hematopoietic stem

- cell transplantation / N. Cieri [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 125. – P. 2865–74. – DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
10. CD4+ T-cell reconstitution predicts survival outcomes after acute graft-versus-host-disease: a dual-center validation / C. de Koning [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137. – P. 848–855. – DOI: 10.1182/blood.2020007905.
11. Naive subset develops the most important alloreactive response among human CD4+ T lymphocytes in human leukocyte antigen-identical related setting / M. Cherel [et al.] // Eur J Haematol. – 2014. – Vol. 92. – P. 491–496. – DOI: 10.1111/ejh.12283.
12. Acute graft versus host disease / D.A. Jacobsohn, G.B. Vogelsang // Orphanet J Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 35. – DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.
13. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease / J.L. Ferrara, K.R. Cooke, T. Teshima // Int J Hematol. – 2003. – Vol. 78(3). – P. 181–187. – DOI: 10.1007/BF02983793.
14. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy / B.R. Blazar, W.J. Murphy, M. Abedi // Nat Rev Immunol. – 2012. – Vol. 12(6). – P. 443–458. – DOI: 10.1038/nri3212.
15. Impact of very early CD4+/CD8+ T cell counts on the occurrence of acute graft-versus-host disease and NK cell counts on outcome after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / P. Huttunen, M. Taskinen, S. Siitonen, U. M. Saarinen-Pihkala // Pediatr Blood Cancer. – 2015. – Vol. 62(3). – P. 522–528. – DOI: 10.1002/pbc.25347.
16. Age-dependent incidence, time course, and consequences of thymic renewal in adults / F. T. Hakim [et al.] // J Clin Invest. – 2005. – Vol. 115(4). – P. 930–939. – DOI: 10.1172/JCI200522492.
17. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans / J. Storek [et al.] // Semin Immunopathol. – 2008. – Vol. 30(4). – P. 425–437. – DOI: 10.1007/s00281-008-0132-5.
18. A prospective analysis of the pattern of immune reconstitution following transplantation of HLA-disparate hematopoietic stem cells from parental donors / M. Eyrich [et al.] // Br J Haematol. – 2001. – Vol. 114. – P. 422–432. – DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02934.x.
19. Le, R.Q. Evolution of the donor T-cell repertoire in recipients in the second decade after allogeneic stem cell transplantation / R.Q. Le [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 117(19). – P. 5250–5256. – DOI: 10.1182/blood-2011-01-329706.
20. Heining, C. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients / C. Heining [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39(10). – P. 613–622. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705648.
21. Williams, K.M. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following hematopoietic stem cell transplantation / K.M. Williams, R.E. Gress // Best Pract Res Clin Haematol. – 2008. – Vol. 21(3). – P. 579–596. – DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
22. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation / A. Marie-Caroline [et al.] // Clin Immunol. – 2008. – Vol. 127(1). – P. 14–25. – DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.013.
23. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients have defects of both switched and IgM memory B cells / L.J. D’Orsogna [et al.] // Biol Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 15(7). – P. 795–803. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.024.
24. Humoral immune reconstitution kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a maturation block of IgM memory B cells may lead to impaired antibody immune reconstitution / H. Abdel-Azim, A. Elshoury, K.M. Mahadeo, R. Parkman // Biol Blood Marrow Tr. – 2017. – Vol. 23. – P. 1437–1446. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.005.
25. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery / C. Mackall [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 44(8). – P. 457–462. – DOI: 10.1038/bmt.2009.255.
26. Effect of ATG-F on B-cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation / P. Roll [et al.] // Eur J Haematol. – 2015. – Vol. 95(6). – P. 514–523. – DOI: 10.1111/ejh.12524.
27. A comparison of T-, B- and NK-cell reconstitution following conventional or nonmyeloablative conditioning and transplantation with bone marrow or peripheral blood stem cells from human leucocyte antigen identical sibling donors / S.L. Petersen [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2003. – Vol. 32(1). – P. 65–72. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1704084.
28. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation / J. Storek, D. Wells, M.A. Dawson, B. Storer // Blood. – 2001. – Vol. 98(2). – P. 489–491. – DOI: 10.1182/blood.V98.2.489.
29. Heining, C. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients / C. Heining [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2007. – Vol. 39(10). – P. 613–622. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705648.

**L.V. Zherko, M.V. Belevtsev**

**IMMUNE RECONSTITUTION AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**

It is known that immune reconstitution is a multicomponent process that determines the survival and quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. For an optimal immune response, it is necessary to restore all subpopulations of immune cells in a timely manner; normally, restoration occurs unevenly. The main factors influencing T-cell restoration are GVHD and immunosuppressive treatment.

The review presents data on immune restoration as a complex process, factors influencing the restoration process. Features and timing of restoration of natural killers, cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes.

**Key words:** *immune reconstitution, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, lymphocytes, graft-versus-host reaction, conditioning*

*Поступила 05.09.2025*

## ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЦИТАРНОМ ЛЕЙКОЗЕ, ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

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

<sup>2</sup>ГУ «РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь

В обзоре представлены современные сведения о факторах сердечно-сосудистых рисков и течения болезней системы кровообращения (БСК) на фоне хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). Рассмотрены вопросы коморбидности у пациентов с ХЛЛ, общие для ХЛЛ и БСК патогенетические механизмы — процессы хронического воспаления, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, в том числе опосредованные вирусными агентами. Необходимость назначения противоопухолевого лечения сопряжена с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (кардиотоксичности). Приведены актуальные подходы к раннему выявлению и профилактике кардиотоксичности при ХЛЛ, которые в перспективе позволят изменить подходы в стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХЛЛ, выработать алгоритм динамического наблюдения и своевременной кардиопротекции, в том числе при субклинических изменениях функции миокарда, препятствуя прогрессированию заболевания. Командное междисциплинарное взаимодействие врача-кардиолога и онкогематолога позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений для пациентов с ХЛЛ и улучшить прогноз для их жизни.

**Ключевые слова:** хронический лимфоцитарный лейкоз, кардиотоксичность, сердечно-сосудистые риски, кардиоонкология, профилактика

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и злокачественные новообразования являются основными причинами смерти в развитых странах, при этом в большинстве стран первенствуют болезни системы кровообращения, а в тринадцати развитых странах Европы в последние годы онкология превалирует в структуре причин смерти, опережая заболевания сердца и сосудов [1]. В настоящее время одной из основных причин смертности среди выживших после онкологических заболеваний является сердечно-сосудистая патология. Клинические ситуации, при которых поражение сердца связано с негативным влиянием онкологического процесса, например, нарушение диастолы при некоторых лейкозах за счёт инфильтрации клеток крови в миокард, инициации некроза и фиброза,

аритмий, формирования внутрисердечных тромбов, тромбоэмболии лёгочной артерии, требуют пересмотра взглядов на стратификацию сердечно-сосудистых рисков и профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений с учётом однозначно взаимосвязанных опухолевых процессов и болезней сердца. Комплексные превентивные мероприятия по снижению сердечно-сосудистых рисков у пациентов с онкологическими заболеваниями позволят улучшить качество жизни пациентов за счёт сокращения обеих основных причин смерти [2].

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это В-клеточная опухоль из малых В-лимфоцитов. ХЛЛ — самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год и увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100

тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах — 69 лет [3]. В Российской Федерации первичная заболеваемость составляет 3,7 тыс. случаев лейкозов у взрослого населения в год, а медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года [4]. В Республике Беларусь — 4,8 на 100 000 в год [5]. Примерно в 10% случаев диагноз ХЛЛ устанавливают у пациентов в возрасте моложе 45 лет, чаще заболевание диагностируют у мужчин, чем у женщин (1,9:1) [6]. Примерно у 70–80% пациентов с ХЛЛ на момент постановки диагноза симптомы отсутствуют, а трети из них никогда не потребуется лечение ХЛЛ [7].

**Целью** настоящего обзора является определение факторов сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, в том числе на фоне противоопухолевой терапии, оценка возможностей ранней диагностики и профилактики с учётом общих патогенетических механизмов сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов, в том числе с гемобластозами, в последние годы стали актуальной проблемой, что определило формирование особого направления — кардиоонкологии. Новые методы в лечении онкологических заболеваний способствовали не только увеличению продолжительности жизни пациентов, но и росту числа сердечно-сосудистых осложнений, вызванных противоопухолевой терапией. Основная задача кардиоонкологии — профилактика, раннее выявление и лечение кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, лучевой терапией и другими методами лечения рака. Кардиотоксичность может проявляться в различных формах, включая развитие сердечной недостаточности (СН), аритмий, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и тромбоэмбологических осложнений [1, 2, 8].

Как наличие самой опухоли, так и противоопухолевая терапия могут вызывать развитие и прогрессирование ССЗ. Этому способствует наличие факторов сердеч-

но-сосудистого риска, наличие провоспалительного и гиперкоагуляционного состояний [2]. В литературе описаны случаи повреждения миокарда лейкозной инфильтрацией при ХЛЛ, при этом большинство пациентов с ХЛЛ с инфильтрацией сердца не имели клинических симптомов и установленного диагноза, лейкозная инфильтрация была обнаружена при гистологическом исследовании (от 20 до 64% случаев) [9].

### **Патогенетические механизмы, обющие для ХЛЛ и ССЗ**

Поскольку ХЛЛ поражает преимущественно пожилых людей, у них, учитывая повышенный исходный риск сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоваскулярные осложнения, возникающие во время лечения, обычно являются многофакторными. Развитие ССЗ и рака, соответственно, может иметь общие предрасполагающие факторы риска (курение, возраст, ожирение, гиперлипидемия) [8].

Имеются доказательства, что системная воспалительная реакция является патофизиологическим механизмом, общим для онкологических заболеваний и ССЗ, причём процессы канцерогенеза и атеросклероза могут быть сопряжены между собой. Атеросклероз сопровождается воспалением стенки артерий с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкин-8 (IL-8), ФНО-альфа и интерферон-гамма), что способствует развитию воспаления на системном уровне [2, 10].

Считается, что более 25% всех видов онкологических заболеваний вызваны прогрессированием хронического системного воспаления [11]. Было показано, что повышенные провоспалительные цитокины, включая высокочувствительный С-реактивный белок, IL-6 и IL-1, являются фактором риска развития и прогрессирования процессов атерогенеза [12]. Хроническое воспаление увеличивает риск прогрессирования как неопластического процесса, так и ССЗ.

Были исследованы 11 биомаркеров воспаления и ССЗ у 139 нелеченых пациентов с ХЛЛ и установлено, что уровни

галектина-3, GDF15, MMP9, миостатина, sTNFr1, sTNFr2 и sVEGFR2 были выше у пациентов с ХЛЛ, чем в контрольной группе [13]. Среди них подчёркивается прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции — эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и возможность их использования в качестве ранних маркеров прогрессирования заболевания [13, 14]. В основе эндотелиальной дисфункции важную роль играет механизм окислительного стресса, а процессы токсичности в отношении кардиомиоцитов и в отношении эндотелия сосудов схожи [10]. Процессы окислительного стресса и канцерогенеза также тесно взаимосвязаны. Активные формы кислорода ассоциированы с повышенным риском развития неопластического синдрома из-за повреждения ДНК и генетической дестабилизации. Они также могут модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолевых клеток [15].

Определённую роль в поддержании системного воспаления могут играть и вирусные инфекции, повреждающие сосудистую стенку. Так, имеются доказательства, что герпесвирусы, особенно герпесвирус 6 типа (HHV-6), вирус Эпштейна — Барр (EBV) и цитомегаловирус (CMV) могут заражать эндотелиальные клетки, вызывая эндотелиальную дисфункцию, которая в свою очередь может привести к сосудистому спазму и увеличению коагуляции. Даже во время латенции вирусы поддерживают воспаление сосудистой стенки, причём HHV-6 связан с большим эндотелиальным повреждением, чем CMV [16]. Сердечная дисфункция связана с сохранением ДНК HHV-6 при биопсии эндомиокарда [17].

Инфекция лимфатических узлов вирусом простого герпеса при гистологическом исследовании может быть ошибочно принята за синдром Рихтера, представляющий собой специфическую метаморфозу ХЛЛ в высокоаггрессивный подтип лимфомы [18].

У пациентов с ХЛЛ может развиться амилоидная инфильтрация сердца, при которой отложения внутри сосудов вызыва-

ют коронарную окклюзию и острый коронарный синдром [9].

### **Коморбидность у пациентов с ХЛЛ**

Учитывая высокую частоту выявляемости ХЛЛ в пожилом возрасте, важное прогностическое значение будет иметь уровень коморбидности на момент установления диагноза ХЛЛ. Коморбидная патология среди пациентов с ХЛЛ встречается с высокой частотой ещё на этапе постановки диагноза, причём более чем у 90% из них отмечается наличие коморбидности средней и тяжёлой степени выраженности. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены патологией сердечно-сосудистой и пищеварительной систем [19].

На основе анализа данных Российского регистра диагностики и лечения лимфопролиферативных заболеваний (n=1361) показано, что в России за последнее десятилетие увеличился возраст пациентов с впервые выявленным ХЛЛ на фоне увеличения продолжительности жизни, что приводит к изменению структуры коморбидности. Подчёркивается необходимость тщательного обследования пациентов с ХЛЛ терапевтами и кардиологами совместно с онкогематологами [20].

Исследователи из Испании изучали частоту выявления сопутствующей патологии при ХЛЛ в когорте из 400 человек. Показано, что в структуре коморбидных заболеваний лидировали сахарный диабет и ССЗ. Общая выживаемость заметно снижалась с увеличением индекса коморбидности Чарльсона, особенно у пациентов с тремя или более сопутствующими заболеваниями [21].

В целом, у пациентов с онкопатологией чаще встречается фибрилляция предсердий (ФП), чем у пациентов, не имеющих злокачественного новообразования (отношение шансов 1,19; 95% доверительный интервал 1,02–1,38). Показано, что общая распространённость ФП у онкологических пациентов составляет примерно 14,1 процента. В этой связи следует учитывать риски кровотечений, связанные с необходимостью применения антикоагулантной терапии у

этих пациентов [22]. В другом общенациональном популяционном исследовании также установлена высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний при ХЛЛ: около трети пациентов на момент постановки диагноза и начала лечения имеют коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, а распространённость ФП составила 6,1% [3].

### ***Кардиотоксичность противоопухолевой терапии ХЛЛ***

Кардиотоксичность — термин, включающий в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне противоопухолевой терапии. Вероятность кардиотоксичности и связанных с ней летальных исходов увеличивается при наличии имеющейся сердечно-сосудистой патологии [10].

Для лечения ХЛЛ используются химиотерапевтические препараты и средства биологической терапии (таргетные препараты). В противоопухолевой терапии ХЛЛ нуждаются только пациенты с активным или симптомным заболеванием, в стадиях В или С по системе Binet [6].

Во многих странах первой линией терапии ХЛЛ для лечения относительно молодых пациентов при отсутствии тяжёлой соматической патологии является комбинированная терапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR). Существуют данные, подтверждающие возникновение кардиотоксичности в процессе терапии пациентов, страдающих ХЛЛ, однако механизм кардиотоксического действия препаратов, применяемых для лечения ХЛЛ, изучен недостаточно [5, 10].

Ритуксимаб — противоопухолевое средство на основе моноклональных антител мыши/человека, обладающих специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Среди побочных эффектов отмечается и кардиотоксичность, в основном, в виде нарушений ритма: мономорфная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия [23].

Циклофосфамид относится к группе алкилирующих цитостатических противоопухолевых лекарственных средств, действие которых зависит исключительно от дозы препарата. Проявления кардиотоксичности включают в себя обратимое снижение систолической функции миокарда, перикардиальные выпоты, миoperикардит и СН [24]. Циклофосфамид вызывает прямое повреждение эндотелия кровеносных сосудов с последующим повреждением миоцитов, интерстициальным кровоизлиянием, отёком и микротромбозом артерий [14].

Флударабин, хотя и не считается кардиотоксичным препаратом, может в редких случаях вызывать брадикардию [25].

Применение противоопухолевой терапии совместно с другим медикаментозным лечением увеличивает риск лекарственных взаимодействий, которые нужно учитывать при назначении и мониторинге лечения [26].

Поскольку онкологические пациенты имеют традиционные факторы риска ССЗ, которые наблюдаются в общей популяции, была предложена концепция скрытой кардиотоксичности, чтобы подчеркнуть, что сердечно-сосудистая токсичность препарата может проявляться, если этот конкретный препарат назначается пациентам с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [27].

В результате систематического обзора результатов клинических исследований установлено, что фибрилляция предсердий возникала наиболее часто, а самые высокие среднегодовые показатели заболеваемости наблюдались при применении ибрутиниба (диапазон: 19,9–80,8 случая на 1000 пациенто-лет). Риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивался с возрастом, исходный риск был аналогичен таковому у пациентов без ХЛЛ, а ибрутиниб представлял более высокий риск, чем химиотерапия [28].

Стратификация сердечно-сосудистого риска до начала противоопухолевой терапии имеет важное значение в формировании персонифицированного подхода в выборе стратегии лечения с учётом рисков и является важным аспектом для улучшения

прогноза пациента. Такие подходы позволяют своевременно принять меры для снижения кардиоваскулярных рисков, назначения кардиопротекторной терапии, а также обеспечения долгосрочного наблюдения [8].

#### **Оценка проявлений кардиотоксичности**

Согласно руководствам Европейского общества кардиологов (ESC), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) с целью объективной стратификации сердечно-сосудистых рисков необходима оценка исходных параметров сердечно-сосудистой системы, в том числе субклинических изменений. Для этого рекомендуется проводить тщательную оценку исходных факторов риска ССЗ и измерение исходной функции сердца у пациентов, которым будет назначено потенциально кардиотоксичное лечение. Для пациентов с установленными факторами риска, включая признаки или симптомы субклинической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), рекомендована дальнейшая оценка риска с использованием биомаркеров (тропонины, натрийуретические пептиды) и оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в динамике [29].

Хотя рутинное использование сердечных биомаркеров у онкологических пациентов пока не проводится, многие авторы рекомендуют измерение высокочувствительных сердечных тропонинов (TnI или TnT) и натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа (BNP), N-концевой proBNP (NT-proBNP)) у пациентов группы высокого риска или у проходящих кардиотоксичную терапию, в том числе в динамике лечения. Однако следует помнить, что повышение их уровней не может использоваться как маркер раннего поражения сердца, т.к. обычно отражает уже имеющуюся дисфункцию ЛЖ. В то же время повышение уровня BNP и NT-proBNP может отмечаться и при нормальной функции сердца при введении противоопухолевых препаратов, за счёт преходящего увеличения объёма циркулирующей крови [30, 31].

Повышение тропонина также было полезно для мониторинга эффективности профилактической терапии, при этом более низкие уровни наблюдались при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II [32].

Учитывая наиболее высокую распространённость проявлений кардиотоксичности в виде дисфункции миокарда и СН, наиболее доступным и информативным методом будет проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) перед началом терапии для количественного измерения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и диастолической функции, а также оценка состояния клапанного аппарата сердца, чтобы помочь выявить лиц с высоким риском и установить исходный уровень, если симптомы появятся во время терапии [29, 32].

ЭхоКГ с определением глобальной продольной деформации (GLS) позволяет обнаруживать ранние субклинические изменения функции миокарда, отражает внутреннюю сократимость миокарда и в норме находится в пределах от -18% до -22 процентов. Снижение более, чем на 15% по сравнению с исходным уровнем имеет клиническое значение, позволяя прогнозировать развитие кардиотоксичности, в том числе у пациентов с ХЛЛ в процессе лечения по схеме FCR [32].

Своевременная диагностика субклинической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХЛЛ позволит снизить кардиотоксичные эффекты противоопухолевой терапии. Для оценки ишемии миокарда, в том числе вазоспастических реакций у пациентов на фоне химиотерапии, используется стресс-эхокардиография, стресс-МРТ сердца, компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография [29, 32].

#### **Стратегии профилактики кардиотоксичности**

Назначение противоопухолевых препаратов сопряжено с влиянием на ССС в виде развития дисфункции миокарда, СН, миокардита, ишемической болезни серд-

ца, удлинения интервала QT, артериальной гипертензии, повышения тромбообразования, инфаркта миокарда, аритмий. Систолическая дисфункция ЛЖ и СН являются одними из наиболее грозных сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии, могут быть причиной прерывания противоопухолевого лечения и ухудшения прогноза пациентов. Поражение ССС может проявиться как в раннем, так и в отдалённом периоде, что обуславливает необходимость проведения тщательной оценки сердечно-сосудистого риска перед началом противоопухолевой терапии и определения показаний для сопутствующей терапии ССЗ. Рекомендации по предотвращению развития или ухудшения СН у бессимптомных пациентов включают применение ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, а также контроль модифицируемых факторов риска (гиподинамия, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и др.) [33].

Пациенты с высоким и очень высоким риском кардиотоксичности, у которых выявляют ССЗ или субклинические изменения сердечно-сосудистой системы на фоне противоопухолевого лечения, должны наблюдаваться кардиологами в течение не менее 1–5 лет в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии [34].

Плановое проведение ЭхоКГ в рамках активного динамического наблюдения позволит своевременно диагностировать бессимптомно развивающиеся изменения ССС, нередко быстро прогрессирующие и приводящие к резкому изменению кардиологического статуса пациента: снижению систолической функции ЛЖ, диастолической дисфункции, развитию клапанной регurgитации, появлению перикардита. Такие изменения требуют максимально раннего назначения сердечно-сосудистой терапии, более частого ЭхоКГ-мониторинга, а также использования дополнительных методов диагностики. Такие пациенты требуют приоритетного наблюдения со стороны врача общей практики, врача-кардиолога на амбулаторном этапе. В том числе важен врачебный инструктаж пациента о необходимости

самостоятельного мониторирования артериального давления, частоты сердечных сокращений в домашних условиях с обязательным ведением дневника [33].

Командное взаимодействие между кардиологами и гематологами позволит выработать правильную тактику проведения противоопухолевой и кардиопротективной терапии, а также сформировать персонифицированный подход в плане долгосрочного наблюдения пациента с ХЛЛ. Это во многих случаях предотвратит вынужденное прекращение противоопухолевой терапии в связи с развитием негативных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [32].

### **Заключение**

На момент установления диагноза ХЛЛ удельный вес пациентов с ССЗ составляет от 30 до 60% в зависимости от возраста. Наиболее частой сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность. ССЗ и ХЛЛ имеют общие патогенетические механизмы: процессы хронического воспаления, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, в том числе опосредованные вирусными агентами. Необходимость назначения противоопухолевого лечения сопряжена с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (кардиотоксичности), который с большей вероятностью может быть реализован при имеющейся коморбидной сердечно-сосудистой патологии.

Изучение особенностей факторов сердечно-сосудистых рисков и течения болезней системы кровообращения на фоне ХЛЛ позволит изменить подходы в стратификации сердечно-сосудистых рисков у пациентов с ХЛЛ, выработать алгоритм динамического наблюдения и своевременной кардиопротекции, в том числе при субклинических изменениях функции миокарда, препятствуя прогрессированию заболевания.

Возможно, дальнейшее изучение ССЗ при ХЛЛ позволит получить данные, ко-

торые продемонстрируют необходимость рассматривать ХЛЛ как самостоятельный дополнительный фактор риска развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений. Командное междисциплинарное взаимодействие врача-кардиолога и онкогематолога позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений для пациентов с ХЛЛ и улучшить прогноз для их жизни.

### Библиографический список

1. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS) / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.]; ESC Scientific Document Group // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43, №41. – P. 4229-4361.
2. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – фокус на модифицируемых факторах риска и современные патогенетические аспекты / Ю.И. Бузиашвили, И.С. Стилиди, С.Т. Мацкеплишвили [и др.] // Вестник РАМН. – 2023. – Т.78, №2. – С. 132–140.
3. High prevalence and incidence of cardiovascular disease in chronic lymphocytic leukaemia: a nationwide population-based study / K. Larsson, M. Mattsson, F. Ebrahim [et al.] // Br. J. Haematol. – 2020. – Vol.190, №4. – P. e245-e248.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. Российское профессиональное общество онкогематологов. Национальное гематологическое общество, 2016. – 419 с.
5. Кравченко, Д.В. Хронический лимфоцитарный лейкоз: клиника, диагностика, лечение / Д.В. Кравченко, А.И. Свирновский. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2017. – 117 с.
6. Hallek, M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy / M. Hallek // Am. J. Hematol. – 2025. – Vol. 100, №3. – P.450-480.
7. Shadman, M. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review / M. Shadman // JAMA. – 2023. – Vol. 329, №11. – P. 918-932.
8. The cancer patient and cardiology / J.L. Zamorano, C. Gottfridsson, R. Asteggiano [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №12. – P. 2290-2309.
9. Cardiac Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma / T. Robak, J.D. Kasprzak, D. Jesionek-Kupnicka [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, №23. – P.6983.
10. Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы / Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – № 2 (13). – С. 31-46.
11. Greten, F. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences / F. Greten, S. Grivennikov // Immunity. – 2019. – Vol. 51, №1. – P. 27–41.
12. Ridker, P. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P. Ridker // Circ. Res. – 2016. –Vol. 118, №1. – P.145–156.
13. Increased levels of the cardiovascular disease risk biomarkers GDF15 and myostatin in patients with chronic lymphocytic leukemia / K. Larsson, M. Höglund, A. Larsson [et al.] // Growth Factors – 2020. – Vol. 38, № 3–4. – P. 189–196.
14. Endothelial dysfunction in patients with lymphoproliferative disorders and its changes in the course of polychemotherapy / I.L.Davydkin, T.P. Kuzmina, K.V. Naumova [et al.] // Russian Open Medical Journal. – 2020. –Vol. 9. – P. e0309.
15. Perillo, B. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon / B. Perillo, M. Di Donato, A. Pezone // Exp. Mol. Med. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P.192–203.
16. Nunes, J.M. Herpesvirus Infection of Endothelial Cells as a Systemic Pathological Axis in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome / J.M. Nunes, D.B. Kell, E. Pretorius // Viruses. – 2024. – Vol. 16. – P. 572.
17. Cardiac involvement of human herpesvirus 6 in patients with inflammatory cardiomyopathy / F. Escher, U. Kuehl, D. Lassner [et al.] // JACC. – 2015. – Vol. 65, № 10\_Supplement. – P. A945.
18. Herpes simplex infection simulating Richter transformation: a series of four cases and review of the literature / A. Salem, S. Loghavi, J.D. Khouri [et al.] // Histopathology. – 2017. – Vol. 70, №5. – P.821-831.
19. Оценка коморбидности у пациентов с впервые выявленным хроническим лимфолейкозом / И.Б. Яралиева, Ф.А. Орлов, Л.В. Сароянц, О.А. Рукавицын // Гематология Трансфузиология Восточная Европа. – 2025. – Т. 11, №3. – С. 266-275.
20. Значение коморбидности для больных хроническим лимфолейкозом / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №10S. – С.51-60.
21. Comorbidities at Diagnosis, Survival, and Cause of Death in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Study / A. Villavicencio, M. Solans, L. Zácarías-Pons [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, №2. – P.701.
22. Atrial fibrillation and cancer; understanding the mysterious relationship through a systematic review / N. Lateef, V. Kapoor, M.J. Ahsan [et al.] // Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives – 2020. – Vol. 10, №2. – P.127-132.
23. Arai, Y. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma / Y. Arai, J. Tadokoro, K. Mitani // Am. J. Hematol. – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 317–318.

24. Cardiotoxicity of Cancer Therapies / P. Mondal, D. Jain, W.S. Aronow [et al.] // Cardiol. Rev. – 2019. – Vol. 27, №5. – P.230-235.
25. A case report of fludarabine associated ectopic atrial bradycardia and literature review of fludarabine induced bradycardia / S. Kong, S. Nagraj, D.L. Cooper [et al.] // Cardiooncology. – 2024. – Vol. 10, №1. – P. 50.
26. Beavers, C.J. Cardio-oncology Drug Interactions: A Primer for Clinicians on Select Cardiotoxic Oncologic Therapies / C.J. Beavers, A.M. Ferrari // Cardiol. Clin. – 2025. –Vol.43, № 1. – P.169-194.
27. Definition of hidden drug cardiotoxicity: paradigm change in cardiac safety testing and its clinical implications / P. Ferdinand, I. Baczkó, P. Bencsik [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. –Vol. 40. – P.1771–1777.
28. Cardiovascular safety outcomes of chronic lymphocytic leukemia treatments: A systematic and targeted literature review / Y.C. Chen, P. Miranda, Y.K. Barqawi [et al.] // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2025. – Vol. 215. – P.104877.
29. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – № 1. – С.6-79.
30. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / R. Pudil, C. Mueller, J. Čelutkienė [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, №11. – P. 1966-1983.
31. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // Ann. Oncol. – 2020. – Vol. 31, №2. – P. 171-190.
32. Особенности нарушения сократительной способности миокарда у больных хроническим лимфолейкозом в процессе химиотерапии и их коррекция эналаприлом / И.Л. Давыдкин, Т.П. Кузьмина, И.А. Золотовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №2. – С. 3480.
33. Емелина, Е.И. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечения кардиотоксичности, направления реабилитации / Е.И. Емелина, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №2. – С. 239–261.
34. Плохова, Е.В. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов / Е.В. Плохова, Д.П. Дундуа // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, №1. – С.31–41.

**L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva**

## **CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OPTIONS**

This review presents current information on cardiovascular risk factors and the course of cardiovascular diseases (CVD) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). It also examines comorbidity in patients with CLL and the pathogenetic mechanisms common to both CLL and CVD, including chronic inflammation, endothelial dysfunction, and oxidative stress, including those mediated by viral agents. The need for antitumor treatment is associated with the risk of developing cardiovascular complications (cardiotoxicity). Current approaches to the early detection and prevention of cardiotoxicity in CLL are presented. These approaches will potentially change approaches to cardiovascular risk stratification in patients with CLL, develop an algorithm for dynamic monitoring and timely cardioprotection, including for subclinical changes in myocardial function, preventing disease progression. A multidisciplinary teamwork between a cardiologist and an oncohematologist will reduce the risk of cardiovascular complications in patients with CLL and improve their prognosis.

**Key words:** *chronic lymphocytic leukemia, cardiotoxicity, cardiovascular risks, cardio-oncology, prevention*

*Поступила 05.11.2025*

## ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ

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

<sup>2</sup>УО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения БГМУ», г. Минск, Беларусь

Глаукома — прогрессирующее заболевание, которое является одной из ведущих причин необратимой потери зрения у человека. Глобальная распространённость глаукомы в мире растёт и к 2040 году увеличится до 111,8 миллиона человек. Любое хирургическое лечение глаукомы направлено на снижение внутриглазного давления с целью предотвращения дальнейшей потери зрения. Традиционно операция факоэмульсификация рассматривается с целью удаления катаракты и улучшения зрения, а хирургическое лечение глаукомы — для снижения внутриглазного давления.

Данная обзорная статья рассматривает роль и эффективность факоэмульсификации при различных формах глаукомы, что позволяет оценивать эту операцию не только с традиционной точки зрения, но и как современную микроинвазивную хирургическую процедуру в оперативном лечении глаукомы.

**Ключевые слова:** глаукома, антиглаукомная хирургия, факоэмульсификация, снижение внутриглазного давления

### **Введение**

Глаукома является прогрессирующей оптиконейропатией, характеризующейся дегенерацией ганглиозных клеток сетчатки, потерей поля зрения, и является одной из ведущих причин необратимой потери зрения человека. Наиболее важным фактором риска возникновения и прогрессирования глаукомной оптиконейропатии и одновременно — одним из основных факторов, на который можно повлиять, является повышенное внутриглазное давление (ВГД) [1].

Глобальная распространённость глаукомы среди населения в возрасте 40–80 лет составляет 3,54 процента. В 2013 году число людей во всём мире, страдающих глаукомой, составляло более 64 миллионов, к 2020 году оно увеличилось до 76 миллионов человек и, по прогнозам, к 2040 году достигнет цифры 111 миллионов. По механизму повышения ВГД глаукома делится на 2 основные формы — в зависимости от того, является ли угол передней камеры (УПК) открытым (ПОУГ) или уз-

ким/закрытым (ПЗУГ). По статистике, закрытоугольная глаукома встречается в три раза реже, чем открытоугольная, однако на её долю приходится до 50% всех случаев слепоты от данного заболевания [2].

В большинстве случаев первичной терапией глаукомы служит назначение местной гипотензивной монотерапии препаратами из группы аналогов простагландинов. В зависимости от уровня ВГД, стадии заболевания и темпа его прогрессирования, консервативную терапию поэтапно увеличивают до максимальных четырёх действующих веществ. Если при достижении «разумного максимума» консервативной терапии целевое ВГД не достигнуто, то рекомендуют проведение лазерных методов лечения или хирургическое вмешательство [3].

**Цель исследования** — изучить хирургию глаукомы на современном этапе и влияние операции факоэмульсификация на эффективность снижения внутриглазного давления у пациентов с двумя основными

формами глаукомы в зависимости от степени закрытия угла передней камеры.

### **Материал и методы исследования**

Проведён анализ и оценка более 50 статей, представленный в базе данных PubMed, Cochrane library по хирургии глаукомы на современном этапе и по проблеме изменения внутриглазного давления у пациентов с открыто- и закрытоугольной формами глаукомы после операции факоэмульсификации. Для более детального научного анализа и рассмотрения в данной статье отобраны 32 публикации.

### **Результаты исследования**

#### **Хирургия глаукомы на современном этапе**

Любое хирургическое лечение глаукомы всегда ставило перед собой цели нормализовать ВГД и максимально сохранить зрительные функции. Современные подходы к хирургии рекомендуют не затягивать с операцией и проводить её как можно раньше для улучшения прогноза по сохранению зрения [4].

Трабекулэктомия в различных её модификациях является одним из базовых методов хирургического лечения глаукомы. Данная операция обеспечивает отток внутриглазной жидкости под действием градиента давления из передней камеры в субконъюнктивальное пространство, что приводит к образованию фильтрационной подушки и снижению ВГД [5]. Считается, что выполнение «идеальной» трабекулэктомии следует правилу «10–10–10»: время операции составляет 10 минут, послеоперационное ВГД достигает 10 мм рт. ст., а эффект сохраняется в течение 10 лет или дольше [6]. Однако, в реальной практике не всегда удается достичь стойкого и продолжительного гипотензивного эффекта, поскольку процессы послеоперационного фиброза в области фильтрационной подушки приводят к её несостоятельности.

Имплантация транслимбалльного трубчатого шунта (глаукомное дренажное

устройство (GDD)), является альтернативой трабекулэктомии и в последние годы набирает популярность. Имплантация дренажа создаёт постоянную склеростому для отвода внутриглазной жидкости в субконъюнктивальное пространство. Преимущества GDDs перед классической трабекулэктомией заключаются в уменьшении рубцевания лимбальной конъюнктивы (за счёт отвода внутриглазной жидкости в экваториальную область глаза) и формировании постоянной фильтрационной подушки [7]. Однако Craven et al. в своей работе подсчитали, что до 25% пациентов, которым была выполнена трабекулэктомия или имплантировано дренажное устройство, всё равно нуждались в дополнительных оперативных вмешательствах для устранения осложнений [8].

Возможные осложнения и отсутствие длительного гипотензивного эффекта, наблюдающиеся при трабекулэктомии и имплантации дренажных устройств, привели к созданию технологии Minimally Invasive Glaucoma Surgeries (MIGS), которая за последнее десятилетие произвела революцию в хирургии глаукомы. Все операции MIGS по способу своего воздействия делятся на 3 типа: MIGS, которые направлены на улучшение оттока через трабекулярную сеть; MIGS, направленные на отведение внутриглазной жидкости в субконъюнктивальное пространство; MIGS, направленные на увеличениеuveосклерального оттока [9].

Ещё одна группа оперативных вмешательств при глаукоме направлена на угнетение работы цилиарного тела и, соответственно, снижение продукции внутриглазной жидкости. Для воздействия на цилиарное тело применяются циклокриотерапия, различные виды Nd:YAG и диодной циклофотокоагуляции, ультразвуковая циклодеструкции. Однако, зачастую циклодеструктивные процедуры применяются в крайних случаях и в глазах с остаточными зрительными функциями, ведь после данных операций возможно развитие тяжёлых осложнений — стойкой гипотонии, высо-

кой отслойки сосудистой оболочки, экссудативной отслойки сетчатки, гемофтальма, полной потери остаточного зрения, эндофталмита и, в редких случаях, субатрофии глазного яблока или даже симпатической офтальмии [10].

Глаукома, обусловленная закрытием угла передней камеры, — одна из наиболее сложных тем в офтальмохирургии, поскольку до сих пор не выработаны однозначные рекомендации по оперативному лечению указанной категории пациентов. В клинической практике выделяют 3 группы пациентов с закрытым углом передней камеры: подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ), первичное закрытие угла (ПЗУ) и первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ).

Подозрение на первичное закрытие угла характеризуется закрытием УПК на протяжении более 180° окружности без признаков дисфункции трабекулярной сети или признаков острого/подострого приступа. Первичное закрытие угла проявляется гониосинехиями, повышенным ВГД, атрофией секторов радужки и избыточной пигментацией поверхности трабекулы. Первичная закрытоугольная глаукома характеризуется вышеуказанными признаками с дополнительным наличием глаукомной оптиконеропатии [11].

По классической схеме у пациентов с ПЗУГ рекомендуется делать лазерную периферическую иридэктомию (ЛПИ), при этом известно, что эффективность классической ЛПИ невелика. По данным Marchini G. et al. даже после профилактической лазерной периферической иридэктомии возможно повторное закрытие угла: в 50–58% наблюдений причинами служат синдром «плоской» радужки или эктопия хрусталика, а также развитие хронической формы ПЗУГ [12].

При всей простоте, доступности и действенности профилактической лазерной периферической иридэктомии не стоит забывать и о потенциальных негативных эффектах этого вмешательства. Вопрос безопасности данной методики для эндотелия роговицы остаётся предметом

дискуссии. Среди предполагаемых механизмов повреждения эндотелия — прямое тепловое воздействие, ударные механические волны, временное повышение внутриглазного давления, воспалительные процессы и дисперсия пигmenta радужки [13]. Кроме того, одним из частых осложнений ЛПИ считают развитие или прогрессирование катаракты [14].

Закрытоугольная глаукома характеризуется специфическим набором анатомических и физиологических условий, из-за которых фильтрующие операции (трабекулэктомия, имплантация дренажных устройств и др.) практически не приносят пользы и несут высокий риск осложнений. Закрытие угла передней камеры часто сопровождается периферическими синехиями радужки, и даже после успешной фильтрующей операции синехии могут вновь закрывать угол, что сводит последующие вмешательства на трабекуле практически к нулю.

По результатам исследования Kashiwagi K. et al., фистулизирующие методы вмешательства нередко приводят к почти полной утрате зрения из-за отслойки сосудистой оболочки, стойкой гипотонии, развитию катаракты и буллезной кератопатии [15].

#### **Возможные механизмы снижения внутриглазного давления после факоэмульсификации**

Поскольку при ПЗУГ изменение гидродинамики глаза обусловлено аномалиями угла передней камеры, уровень ВГД существенно зависит от биометрических характеристик переднего отрезка глаза. Факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ изменяет биометрические показатели переднего отрезка глаза в сторону углубления угла передней камеры, что обуславливает снижение ВГД. Кроме того, улучшение оттока внутрглазной жидкости (ВГЖ) после факоэмульсификации возможно лишь при относительно сохранной трабекулярной сети, что характерно для начальной и умеренно выраженной, но не для запущенной стадии глаукомы. Тонографическое из-

мерение ВГД в динамике демонстрирует постепенное улучшение оттока ВГЖ после факоэмульсификации как у пациентов с ПОУГ, так и у людей без глаукомы [16]. При этом механизмы этого улучшения при ПОУГ окончательно не установлены.

Одна из гипотез объясняет улучшение оттока ВГЖ ремоделированием внеклеточного матрикса трабекулярной сети, возникающим в ответ на воспаление, инициируемое ультразвуком. Как результат — изменяется тонус цилиарной мышцы. В целом, происходящие в передней камере процессы напоминают изменения, наблюдаемые после селективной лазерной трабекулопластики [17]. У пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом факоэмульсификация приводит к ещё более выраженному снижению ВГД, что, возможно, связано с увеличенным объёмом циркулирующей жидкости в передней камере во время операции и вымыванием псевдоэксфолиативного материала и пигмента из трабекулярной сети [18].

Другая гипотеза заключается в том, что при изменении более узкого факично-го угла в более широкий псевдофакичный увеличивается отток внутриглазной жидкости [19].

Ещё одна теория предполагает, что трабекулярная сеть расширяется за счёт увеличения механического натяжения в канальцах, и это снижает сопротивление оттоку внутриглазной жидкости [20].

Исследования с применением оптической когерентной томографии в здоровых глазах показывают увеличение площади и диаметра шлеммова канала в течение шести месяцев после факоэмульсификации. Обнаруженные изменения коррелируют с уровнем снижения ВГД [21].

Poley et al. предположили, что факоморфическая глаукома является промежуточным звеном, при котором открытогугольная глаукома может быть промежуточным звеном между открытогугольной и факоморфической закрытогугольной глаукомой, а удаление хрусталика устраняет этот фактор [22].

Среди прочих возможных механизмов, способствующих снижению ВГД после факоэмульсификации, называют усилениеuveосклерального оттока и нарушение барьераных функций цилиарного тела, связанных с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) [23].

#### ***Факоэмульсификация у пациентов с глаукомой***

Зачастую, при выявлении на приёме у пациента только повышенного внутриглазного давления/офтальмогипертензии диагноз «глаукома» сразу же не выставляется: пациент берётся на контроль и при стойком повышении ВГД назначается первичная медикаментозная терапия. Далее пациент отправляется на необходимое дообследование и уже по его результатам решается вопрос о выставлении диагноза «глаукома».

Mansberger S. et al. установили, что у пациентов с офтальмогипертензией, но у которых ещё нет глаукомного поражения диска зрительного нерва, снижение ВГД после операции факоэмульсификации значительно более выражено, чем у пациентов без офтальмогипертензии. Пациенты, перенёсшие факоэмульсификацию, начинали получать медикаментозную терапию для снижения ВГД значительно позже, чем не оперированные [24].

Другие авторы также показали, что факоэмульсификация снижает ВГД у пациентов с катарактой и подозрением на глаукому. Так, Shingleton B. et al. показали, что оперативное лечение катаракты приводит к статистически достоверному снижению ВГД даже через 3 года после вмешательства [25].

В 2015 году American Academy of Ophthalmology опубликовала крупный метаанализ клинических исследований, посвящённых динамике ВГД после факоэмульсификации у пациентов с сопутствующей глаукомой. В части, посвящённой ПОУГ, было включено 9 исследований, на основании анализа которых сделаны выводы, что у пациентов с указанным типом глаукомы после факоэмульсификации

в среднем ВГД снизилось на 13% и была сокращена инстилляция антиглаукомных препаратов на 12% [26].

Также был проведён метаанализ, направленный на изучение влияния факоэмульсификации у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Результаты показали значимое снижение внутриглазного давления после проведения факоэмульсификации, однако эффект от операции постепенно снижался. Снижение ВГД по отношению к исходным значениям составило в среднем 12% через 6 месяцев, 14% — через 12 месяцев, 15% — через 24 месяца и 9% — через 36 месяцев [27].

Поскольку хрусталик является ключевым структурным фактором в развитии зрачкового блока, то, логично, что его удаление является необходимым хирургическим вмешательством при лечении первичного закрытия угла.

Исследования биометрии переднего отрезка глаза с использованием ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) показали, что глаза, предрасположенные к первичному закрытию угла, имеют несколько отличительных характеристик по сравнению с обычными глазами, включая значительно более толстый хрусталик. Удаление хрусталика увеличивает угол передней камеры, уменьшает иридотрабекулярный контакт и снижает ВГД. Изменения параметров переднего сегмента глаза после факоэмульсификации, оценённые с помощью УБМ и оптической когерентной томографии, показали, что после операции значительно увеличивается глубина и ширина передней камеры, особенно у пациентов с анатомически узкими углами [28].

Операция факоэмульсификация в случае острого приступа ПЗУГ может быть сложной с технической точки зрения, учитывая воспаление глаза, отёк роговицы, мелкую переднюю камеру и плохо расширяемый зрачок. В одном из клинических исследований сравнили результаты ЛПИ и ранней экстракции хрусталика после купирования острого приступа глаукомы. Результаты показали, что ВГД было суще-

ственno ниже и оставалось стабильным в течение 18 месяцев в группе с удалением хрусталика [29]. В другом исследовании также сравнивались результаты ЛПИ и факоэмульсификации у пациентов с острым приступом глаукомы. В процессе двухлетнего контроля зрительных функций, исследование показало преимущество экстракции хрусталика перед ЛПИ [30].

Соответственно возникает логичный вопрос: является ли удаление прозрачного, не имеющего катаракты хрусталика у пациентов с первичным закрытием угла передней камеры более безопасным и эффективным методом лечения, чем иридотомия? В исследовании EAGLE этот вопрос рассмотрен посредством проспективного наблюдения 155 глаз с первичным закрытием угла и 263 глаз с первичной открытоугольной глаукомой. Критерием включения в исследование пациентов с ПЗУ был показатель ВГД более 30 мм рт. ст., а критерием отбора пациентов с ПЗУГ — более 21 мм рт. ст. хотя бы при однократной фиксации. В 208 глазах провели удаление прозрачного хрусталика, а в 211 — применяли классическое лечение (ЛПИ с назначением медикаментозной терапии). Через 36 месяцев после операции среднее внутриглазное давление в группе, которой удалили прозрачный хрусталик, оказалось ниже, чем в группе с классическим лечением. Кроме того, у пациентов с удалённым хрусталиком и имплантированной ИОЛ, было лучшее зрение, качество жизни оказалось выше, а стоимость лечения была меньше [31]. Таким образом, исследование EAGLE показало, что удаление хрусталика является безопасным и эффективным методом терапии пациентов с первичным закрытием угла и первично открытоугольной глаукомой.

Tham C. et al. сравнили эффективность трабекулэктомии и факоэмульсификации прозрачного хрусталика у пациентов с не-контролируемой открытоугольной глаукомой. Исследование показало, что оба вмешательства были эффективны в снижении ВГД. При этом, хотя трабекулэктомия и

снижала потребность в послеоперационной инстилляции гипотензивных капель, она была связана с большим количеством осложнений [32].

При хронической закрытоугольной глаукоме, когда ВГД не может быть адекватно контролируемо медикаментозными препаратами и при ранее выполненной ЛПИ, предлагается выполнять факоэмульсификацию до проведения антиглаукомной хирургии, так как это снижает риски осложнений и расширяет спектр возможных хирургических вмешательств.

Таким образом, предложение о том, что факоэмульсификация является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с первичным закрытием угла глаза и ПЗУГ, обосновано результатами ряда рандомизированных клинических исследований.

### **Заключение**

Операция факоэмульсификация не только восстанавливает зрение, но и во многих случаях заметно снижает внутриглазное давление у пациентов с глаукомой. Благодаря высокому профилю безопасности и выраженному гипотензивному действию при разных подтипах глаукомы и офтальмогипертензии, факоэмульсификация фактически может рассматриваться как микроинвазивная хирургическая процедура в лечении глаукомы. Механизмы снижения ВГД после факоэмульсификации при первично открытогоугольной глаукоме остаются предметом исследований, тогда как при узкоугольной и первичной закрытоугольной форме удаление хрусталика устраняет основную причину повышения давления и открывает угол передней камеры.

Традиционно факоэмульсификация в первую очередь планируется для улучшения зрения, а снижение давления считают «побочным» эффектом операции. Однако обзорные данные подчёркивают целесообразность использования удаления хрусталика именно как первичного гипотензивного вмешательства в определённых кли-

нических ситуациях, особенно при узком или закрытом угле передней камеры.

По нашему мнению, учитывая высокую эффективность, достаточную безопасность данной хирургии и наличие у хирурга широкого спектра искусственных хрусталиков для оптимального выбора, факоэмульсификация должна рассматриваться как вариант первичного микроинвазивного гипотензивного лечения у всех пациентов с глаукомой, независимо от состояния хрусталика.

### **Библиографический список**

1. Ling, J. Role of Cataract Surgery in the Management of Glaucoma / J. Ling, N. Bell // Int. Ophthalmol. Clin. Role of Cataract Surgery in the Management of Glaucoma. – 2018. – Vol. 58, N3. – P. 87–100.
2. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040 a Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Tham, X. Li, T. Wong [et al.] // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121, N11. – P. 2081–2090.
3. Новый алгоритм выбора метода лечения пациентов с первичной открытогоугольной глаукомой / А.А. Антонов, И.В. Козлова, А.А. Витков, Т.М. Агаджанян // Российский офтальмологический журнал. – 2021. – Т. 14, №4. – С. 7-17.
4. Егоров, Е.А. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей / Под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Щуко. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 280 с.
5. Efficacy of Trabeculectomy Combined With Limited Deep Sclerectomy Versus Trabeculectomy Alone: A Randomized-controlled Trial / T. Dada, A. Sharma, N. Midha [et al.]: J. Glaucoma. – 2021. – Vol. 30. – P. 1065-1073.
6. Yu-Wai-Man, C. Developing novel anti-fibrotic therapeutics to modulate post-surgical wound healing in glaucoma: Big potential for small molecules / C. Yu-Wai-Man, P. Khaw // Expert Rev. Ophthalmol. – 2015. – Vol. 10. – P. 65-76.
7. Wang, J. Aqueous shunt implantation in glaucoma / J. Wang, K. Barton // Taiwan J. Ophthalmol. – 2017. – Vol. 7, N3. – P. 130-137.
8. Reoperation rates and disease costs for primary open-angle glaucoma patients in the United States treated with incisional glaucoma surgery / E. Craven, I. Singh, T. Yu [et al.] // Ophthalmol. Glaucoma. – 2022. – Vol. 5, N3. – P. 297-305.
9. The effects of trabecular bypass surgery on conventional aqueous outflow, visualized by hemoglobin video imaging / J. Lusthaus, P. Meyer, T. Khatib, K. Martin // J. Glaucoma. – 2020. – Vol. 29, N8. – P. 656-665.

10. Cyclophotocoagulation: Micropulse Trans-scleral Diode Laser Cyclophotocoagulation in Refractory Glaucoma: Short-Term Efficacy, Safety, and Impact of Surgical History on Outcomes / G. Garcia, C. Nguyen, A. Yelenskiy [et al.] // Ophthalmol. Glaucoma. – 2019. – Vol. 2, №6. – P. 402-412.
11. Primary Angle Closure Preferred Practice Pattern(R) Guidelines / B. Prum-jr, L. Hemdon-jr, S. Moroi [et al.] // Ophthalmology. – 2016. – Vol. 123. – P. 1-40.
12. New findings in the diagnosis and treatment of primary angle-closure glaucoma / G. Marchini, F. Chemello, D. Berzaghi [et al.] // Prog Brain Res. – 2015. – Vol. 221. – P. 191-212.
13. Effects of laser peripheral iridotomy on corneal endothelial cell density and cell morphology in primary angle closure suspect subjects / H. Jamali, S. Jahanian, R. Gharebaghi // J Ophthalmic Vis Res. – 2016. – Vol. 11, №3. – P. 258-262.
14. Is prophylactic laser peripheral iridotomy for primary angle closure suspects a risk factor for cataract progression? / WP. Nolan, R. Asokan, M. Panday [et al.] // Br J Ophthalmol. – 2017. – Vol. 101, №5. – P. 665-670.
15. Change in visual acuity and associated risk factors after trabeculectomy with adjunctive mitomycin C / K. Kashiwagi, S. Kogure, F. Mabuchi [et al.] // Acta Ophthalmol. – 2016. – Vol. 94, №7. – P. 561-570.
16. Comparative analysis of intraocular pressure dynamics after phacoemulsification with intraocular lens implantation in eyes with primary glaucoma / A.V. Kolesnikov, A.V. Kolesnikov, E.V. Ban [et al.] // National Journal glaucoma. – 2021. – Vol. 20, №3. – P. 49-57.
17. Anti-inflammatory treatment after selective laser trabeculoplasty: a systematic review of the literature and meta-analysis of randomized control trials / D. Panagiotis, D. Nikolaos, C. Dimitrios [et al.] // Arq. Bras. Oftalmol. – 2023. – Vol. 86, №5. – P. 2021-0353.
18. Intraocular pressure following phacoemulsification in patients with and without exfoliation syndrome: a 2 year prospective study / K.F. Damji, A.G.P. Konstas, J.M. Liebmann [et al.] // Br J Ophthalmology. – 2006. – Vol. 90, №8. – P. 1014-1028.
19. Shrivastava, A. The impact of cataract surgery on glaucoma care / A. Shrivastava, K. Singh // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 25, №1. – P. 19-25.
20. Van Buskirk, E.M. Changes in the facility of aqueous outflow induced by lens depression and intraocular pressure in excised human eyes / E.M. Van Buskirk // Am J. Ophthalmol. – 1976. – Vol. 82, №5. – P. 736-740.
21. Anterior Chamber Angle Assessment by Anterior-segment Optical Coherence Tomography After Phacoemulsification With or Without Goniosynechialysis in Patients With Primary Angle Closure Glaucoma / T. Shao, J. Hong, J. Xu [et al.] // J. Glaucoma. – 2015. – Vol. 24, №9. – P. 647-655.
22. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open-angle glaucoma / B.J. Poley, R.L. Lindstrom, T.W. Samuelson [et al.] // J. Cataract Refract Surg. – 2009. – Vol. 35, №11. – P. 1946-1955.
23. Kalizhnikova, E.A. Glaucoma news / E.A. Kalizhnikova // Uveoscleral outflow activation in cataract phacoemulsification in patients with primary glaucoma / ed. O.I. Lebedev, G.M. Kozachenko, V.A. Bulgakova, A.A. Atamanenko. – Omsk, 2016. – P. 104.
24. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study / S.L. Mansberger, M.O. Gordon, H. Jampel [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, №9. – P. 1826-1831.
25. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients / B.J. Shingleton, J.J. Pasternack, J.W. Hung [et al.] // J. Glaucoma. – 2006. – Vol. 15, №6. – P. 494-498.
26. The Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients: A Report by the American Academy of Ophthalmology / P.P. Chen, S.C. Lin, A.K. Junk [et al.] // Ophthalmology. – 2015. – Vol. 122, №7. – P. 1294-1307.
27. The Effects of Phacoemulsification on Intraocular Pressure and Topical Medication Use in Patients with Glaucoma: A Systematic Review and Meta-analysis of 3-Year Data / J.J. Armstrong, T. Wasiuta, E. Kiatos [et al.] // J. Glaucoma. – 2017. – Vol. 26, №6. – P. 511-522.
28. Anterior chamber configuration changes after cataract surgery in eyes with glaucoma / M. Kim, K.H. Park, T.W. Kim [et al.] // Korean J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 26, №2. – P. 97-103.
29. Randomized trial of early phacoemulsification versus peripheral iridotomy to prevent intraocular pressure rise after acute primary angle closure / D.S. Lam, D.Y. Leung, C.C. Tham [et al.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115, №7. – P. 1134-1140.
30. Initial management of acute primary angle closure: A randomized trial comparing phacoemulsification with laser peripheral iridotomy / R. Husain, G. Gazzard, T. Aung [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – Vol. 119, №11. – P. 2274-2281.
31. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): A randomised controlled trial / A. Azuara-Blanco, J. Burr, C. Ramsay [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10052. – P. 1389-1397.
32. Phacoemulsification versus trabeculectomy in medically uncontrolled chronic angle-closure glaucoma without cataract / C.C. Tham, Y.Y. Kwong, N. Baig [et al.] // Ophthalmology. – 2013. – Vol. 120, №1. – P. 62-67.

**E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova**

**PHACOEMULSIFICATION IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA PATIENTS**

Glaucoma is a progressive disease and is one of the leading causes of irreversible vision loss worldwide. The global prevalence of glaucoma in the world is growing and will increase to 111,8 million people by 2040. Any surgical treatment for glaucoma is aimed at reducing intraocular pressure in order to prevent further vision loss. Traditionally, facoemulsification is considered to remove cataracts and improve vision, and surgical treatment of glaucoma to reduce intraocular pressure.

This review article examines the role and effectiveness of phacoemulsification in various forms of glaucoma, which allows us to evaluate this operation not only from a traditional point of view, but also as a modern microinvasive surgical procedure in the treatment of glaucoma.

**Key words:** *glaucoma, glaucoma surgery, phacoemulsification, reduction of intraocular pressure*

*Поступила 15.09.2025*

УДК 616.98:578.834-078.73

DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-38-42

Л.А. Анисько

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ COVID-19: ОЦЕНКА БИОМАТЕРИАЛОВ И ИННОВАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ЗОНДОВ

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск, Беларусь

Глобальная пандемия COVID-19 обусловила необходимость массового тестирования населения, что выдвинуло на первый план важность преаналитического этапа диагностики. Настоящее исследование было направлено на сравнительную оценку эффективности использования слюны в качестве альтернативного биоматериала и назофарингеальных мазков, собранных с помощью флокированных и традиционных хлопковых зондов, для ПЦР-диагностики SARS-CoV-2. Проведено проспективное исследование 31 пациента с параллельным забором слюны и назофарингеальных мазков. Показано, что среднее значение порогового цикла ( $C_t$ ) для детекции человеческого генома в слюне было на 3 пункта выше, а содержание вирусного материала — значительно ниже, что свидетельствует о более низкой чувствительности ПЦР-анализа слюны (среднее отклонение  $C_t$  для SARS-CoV-2 составило -3,175). Второй частью исследования стало парное сравнение ( $n=217$ ) эффективности забора материала флокированными и хлопковыми зондами. Статистический анализ (парный t-тест,  $t(24)=5,856$ ;  $p<0,00001$ ) выявил высокодостоверное преимущество флокированных зондов: средняя разность эффективности составила  $\Delta M=3,74\pm3,19$  единицы, размер эффекта Коэна —  $d=1,171$ . Результаты демонстрируют критическую важность выбора биоматериала и инструментов для его забора на преаналитическом этапе. Назофарингеальные мазки, собранные флокированными зондами, являются предпочтительным методом для достижения максимальной чувствительности ПЦР-диагностики SARS-CoV-2, в то время как слюна может рассматриваться как приемлемая альтернатива лишь в исключительных случаях.

**Ключевые слова:** преаналитический этап, COVID-19, ПЦР-диагностика, SARS-CoV-2, назофарингеальный мазок, слюна, флокированный зонд, пороговый цикл

### Введение

Лабораторная диагностика играет ключевую роль в системе противоэпидемических мероприятий, особенно в условиях пандемии COVID-19. Однако её эффективность напрямую зависит от качества всех этапов проведения исследований, среди которых преаналитический этап является наиболее уязвимым для ошибок. Именно на этом этапе происходит отбор, маркировка, транспортировка и хранение биологического материала, а также оформление сопроводительной документации.

Ошибки, допущенные на преаналитическом этапе, могут привести к ложно-

отрицательным или ложноположительным результатам, задержке в постановке диагноза, неправильной тактике лечения, искажению эпидемиологической картины, снижению доверия к системе здравоохранения [1, 2].

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным вызовом для систем здравоохранения по всему миру, потребовав быстрого развертывания массового ПЦР-тестирования. «Золотым стандартом» для детекции генома вируса SARS-CoV-2 остаётся мазок из назофарингеальной области, однако его забор является инвазивной и неприятной для пациента процедурой, что послужило основанием для поиска аль-

тернативного биологического материала, такого как слюна [3, 4]. Параллельно возникла необходимость оптимизации инструментов для забора с целью повышения эффективности и комфорта процедуры. В частности, флокированные зонды, обладающие повышенной адгезивной способностью, были предложены в качестве замены традиционным хлопковым [5].

Таким образом, повышение качества преаналитического этапа является важным резервом для улучшения всей системы лабораторной диагностики, снижения числа диагностических ошибок и повышения эффективности противоэпидемических мероприятий в условиях современных вызовов, включая пандемию COVID-19.

**Целью исследования** была комплексная оценка преаналитического этапа: сравнение диагностической эффективности слюны и назофарингеальных мазков; определение преимуществ использования флокированных зондов для забора мазков.

### Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие пациенты, госпитализированные в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (г. Минск) с симптомами COVID-19. Для первой части исследования у 31 пациента был проведён параллельный забор образцов слюны и назофарингеальных мазков. Для второй части было проведено 217 парных заборов мазков (флокированным и хлопковым зондами) у пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19.

Назофарингеальные мазки забирались в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Для сравнения зондов мазки из левых и правых ноздрей забирались флокированным и хлопковым зондами соответственно, после чего аналогичным образом забирались мазки из ротоглотки. Все пробы помещались в транспортную среду HiViral Transport Medium (HIMEDIA, Индия).

Выделение РНК проводили с использованием на-

бора «АртНК Магнит» («АртБиоТех», Беларусь). ПЦР в реальном времени проводили с использованием наборов «АртТест COVID-19» (комплекты 2 и 3, «АртБиоТех», Беларусь) на амплификаторах «Bio-Rad CFX96» (США).

Обработка данных проводилась с использованием описательной статистики и параметрических методов (парный t-тест) в программе Excel (Microsoft Corporation, США). Нормальность распределения проверялась с помощью теста Шапиро — Уилка. Размер эффекта рассчитывался по Коэну. Статистическая значимость устанавливалась на уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При проведении анализа парных образцов от 31 пациента была установлена существенная разница в зависимости от типа используемого биоматериала. Количество человеческого генетического материала (по значению Ct гена внутреннего контроля) в слюне было в среднем на 3 пункта выше, что указывает на меньшее количество эпителиальных клеток по сравнению с мазком, собранным зондом. Вместе с тем и содержание вирусной РНК в слюне оказалось значительно ниже. Среднее отклонение значения Ct для мишени генома SARS-CoV-2 составило -3,175 цикла (таблица 1).

Данные результаты свидетельствуют о более низкой аналитической чувствительности ПЦР-теста при использовании слюны. Это согласуется с данными других исследований, объясняющими это явление разбавлением вируса в секрете слюнных желёз и возможным наличием различных ферментов (например, лизоцим), иммуноглобулинов и другие вещества, которые могут ингибировать реакцию ПЦР [6, 7].

**Таблица 1** — Стандартное отклонение значений Ct в зависимости от используемого биоматериала

Мишень	Стандартное отклонение значения Ct		
	Назофарингеальный мазок	Слюна	Отношение среднего значения Ct
BKO	0,757	0,644	3,547
SARS-CoV-2	0,559	3,190	-3,175

Таким образом, слюна не может быть рекомендована для первичной диагностики, но может служить альтернативой в случаях, когда забор назофарингеального мазка невозможен (травмы носа, психоневрологические нарушения и др.). Несмотря на полученные данные, считаем, что данный биологический материал нельзя полностью игнорировать, а его использование можно считать допустимым в определённых ситуациях. При проведении массового скрининга сбор слюны для тестирования методом ПЦР отличается простотой и безболезненностью забора, что позволяет быстро тестировать большие группы людей (на предприятиях, в школах) без привлечения медперсонала и без дополнительного расхода на СИЗ. Есть и другие преимущества — возможность частого тестирования, так как при прочих равных условиях пациенты более охотно сдают слюну, нежели терпят неприятную процедуру мазка; тестирование детей и пожилых людей, для которых забор назофарингеального мазка может быть особенно травматичным и психологически тяжёлым; возможность самостоятельно собрать материал в домашних условиях, что снижает риски инфицирования медработников и исключает нарушение техники забора из-за сопротивления пациента.

Также, с целью совершенствования подходов к преаналитическому этапу диагностики инфекции COVID-19 было проведено проспективное сравнительное исследование двух типов зондов (хлопкового и флокированного) для забора назофарингеального мазка. Статистический анализ 217 парных измерений продемонстрировал чёткое преимущество флокированных зондов (таблица 2).

Распределение разностей соответствовало нормальному (тест Шапиро — Уилка:  $W=0,971$ ;  $p=0,671$ ). Парный t-тест выявил высокостатистически значимые различия:  $t(24)=5,856$ ;  $p<0,00001$ . Размер эффекта Коэна ( $d=1,171$ ) указывает на большую

**Таблица 2 — Сравнительные характеристики зондов (n=217)**

Параметр	Флокированный зонд	Хлопковый зонд	Разность	95% ДИ
Среднее±SD	81,99±11,89	78,26±11,75	3,74±3,19	2,42–5,06
Медиана	80,99	74,94	3,44	-

клиническую значимость. Доверительный интервал для средней разности (95% ДИ: 2,42–5,06) не включал ноль, что подтверждает надёжность результата. Статистическая мощность теста составила 1,000, что существенно превышает общепринятый порог достаточности (0,800). Это свидетельствует об адекватности размера выборки и надёжности полученных результатов, исключая вероятность ошибки II рода. Графическое изображение, полученных результатов, представлено на рисунке.

Выявленное преимущество флокированных зондов объясняется их конструкцией: синтетическое флокированное покрытие обеспечивает лучшую адгезию и элюируемость биологического материала по сравнению с волокнами хлопка, что приводит к более эффективному захвату и высвобождению эпителиальных клеток, содержащих вирус [5, 8]. Данное качество зонда напрямую повышает чувствительность последующего ПЦР-анализа. Таким образом, применение флокированного зонда продемонстрировало статистически значимо более высокую эффективность забора образцов по сравнению с использованием традиционного хлопкового зонда ( $p<0,001$ ). Полученные результаты являются статистически надёжными — подтверждены как параметрическими, так и непараметрическими методами, при достаточной мощности исследования.

Полученные данные имеют важное значение для оптимизации диагностических процедур и могут быть рекомендованы для внедрения в клиническую практику.

### Заключение

Проведенные исследования по оценке качества используемого различного биологического материала (слия и назофар-

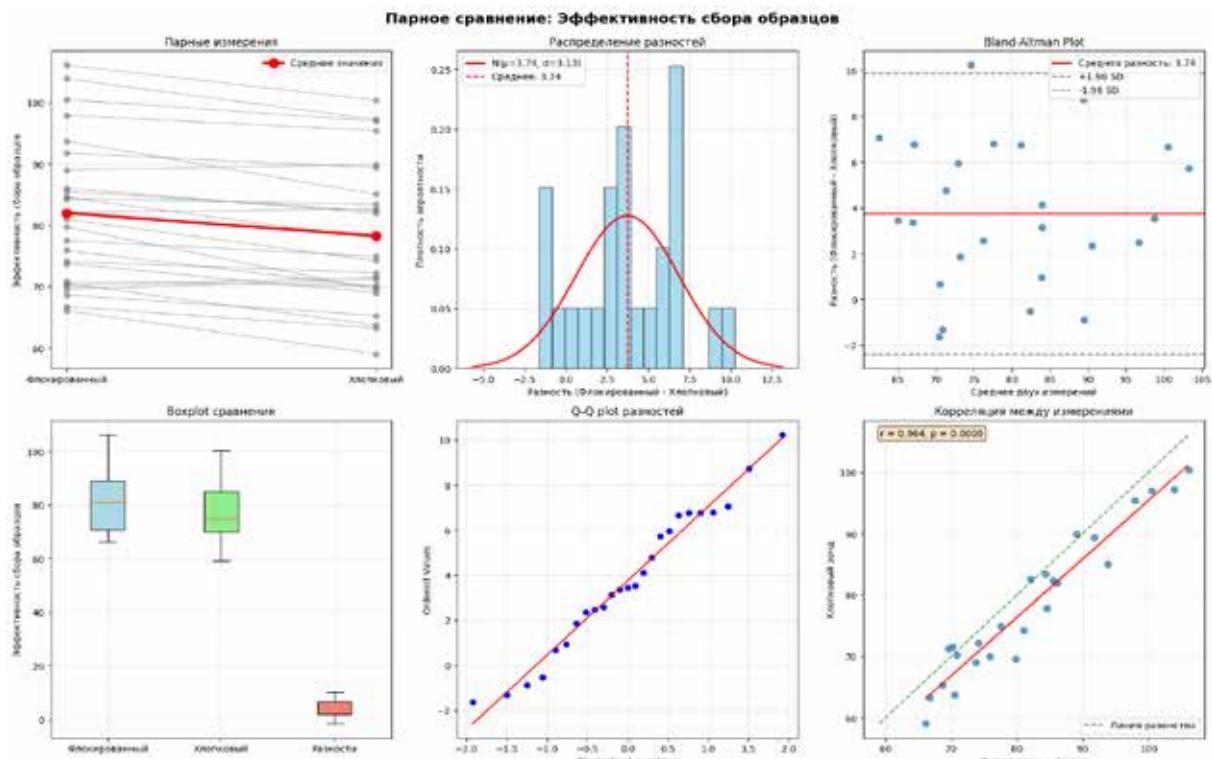


Рисунок — Парное сравнение эффективности двух типов зондов

рингеальный мазок) подчеркивают критическую важность оптимизации преаналитического этапа в диагностике респираторных инфекций, в частности COVID-19. По-прежнему назофарингеальный мазок остаётся биоматериалом выбора для ПЦР-диагностики SARS-CoV-2, обеспечивая значительно более высокую чувствительность по сравнению со слюной. Однако слюна с учётом её более низкой диагностической эффективности может рассматриваться как приемлемый альтернативный материал лишь в исключительных клинических ситуациях.

При заборе назофарингеальных мазков использование флокированных зондов статистически и клинически значимо повышает эффективность сбора биоматериала по сравнению с традиционными хлопковыми зондами. Внедрение флокированных зондов в рутинную практику является целесообразной мерой для повышения качества диагностики и может быть рекомендовано для клинического применения.

Таким образом, осознанный выбор биоматериала и инструментов для его забора на преаналитическом этапе является

ключевым фактором, определяющим точность и надёжность всей последующей ПЦР-диагностики. Данные выводы могут быть применены для диагностики большинства респираторных инфекций, а не только инфекции COVID-19.

#### Библиографический список:

- WHO. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. – URL: <https://www.who.int/publications/item/10665-331501> (дата обращения: 20.05.2025).
- Diagnostic accuracy of serological tests for COVID-19: systematic review and meta-analysis / B.M. Lisboa, G. Tavaziva, S.K. Abidi [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 1. – P. 370:m2516. doi: 10.1136/bmj.m2516.
- Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2 / A.L. Wyllie, J. Fournier, A. Casanovas-Massana [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383(13). – P. 1283-1286. doi: 10.1056/NEJM2016359.
- Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study / E. Pasomsub, S.P. Watcharananan, K. Boonyawat // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27(2). – e1-285.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.001.
- Evaluation of Specimen Types and Saliva Stabilization Solutions for SARS-CoV-2 Testing / S.B. Griesemer, G. Van Slyke, D. Ehrbar [et al.] // J.

- Clin. Microbiol. – 2021. – Vol. 59(5) – P. e01418-20. doi: 10.1128/JCM.01418-20.
6. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting / D. Becker, E. Sandoval, A. Amin [et al.] // medRxiv. – 2021. doi:<https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20092338>.
7. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19:Serologic Testing / K.E. Hanson, A.M. Caliendo, C.A. Arias [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – ciaa1343. doi: 10.1093/cid/ciaa1343.

**L.A. Anisko**

**IMPROVING THE PREANALYTICAL STAGE  
OF COVID-19 LABORATORY DIAGNOSIS:  
EVALUATION OF BIOMATERIALS AND INNOVATIVE SWAB MATERIALS**

The global COVID-19 pandemic has necessitated mass population testing, highlighting the critical importance of the preanalytical stage of diagnostics. This study aimed to comparatively evaluate the effectiveness of using saliva as an alternative biomaterial and nasopharyngeal swabs collected using flocked and traditional cotton swabs for PCR diagnosis of SARS-CoV-2. A prospective study was conducted on 31 patients with parallel collection of saliva and nasopharyngeal swabs. It was shown that the mean threshold cycle (Ct) value for detecting the human genome in saliva was 3 points higher, and the viral load was significantly lower, indicating lower sensitivity of PCR analysis of saliva (mean Ct deviation for SARS-CoV-2 — -3,175). The second part of the study involved a paired comparison (n=217) of the collection efficiency of flocked and cotton swabs. Statistical analysis (paired t-test,  $t(24)=5.856$ ;  $p<0.00001$ ) revealed a highly significant advantage of flocked swabs: the mean difference in efficiency was  $\Delta M = 3,74 \pm 3,19$  units, Cohen's d effect size=1,171. The results demonstrate the critical importance of the choice of biomaterial and collection tools at the preanalytical stage. Nasopharyngeal swabs collected with flocked swabs are the preferred method for achieving maximum sensitivity in PCR diagnosis of SARS-CoV-2, while saliva can be considered an acceptable alternative only in exceptional cases.

**Keywords:** preanalytical stage, COVID-19, PCR diagnostics, SARS-CoV-2, nasopharyngeal swab, saliva, flocked swab, threshold cycle

*Поступила 08.09.2025*

УДК 616.61-089.843:575.857:575.174.015.3  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-43-52

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев,  
В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G И CYP3A5\*3 В ГРУППЕ РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА И ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

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

В статье проводится сравнительный анализ распространённости генетических вариантов двух генов подсемейства CYP3A и гена ABCB1 в группе реципиентов почечного трансплантата и группе сравнения с целью определения региональных особенностей частот встречаемости клинически значимых вариантов изучаемых генов.

Проведённый молекулярно-генетический анализ показал, что в группе из 81 реципиента почечного трансплантата и общепопуляционной группы из 92 человек частота клинически значимого аллеля по полиморфизму 3435C>T гена ABCB1 составила 0,438 и 0,533 соответственно, CYP3A4\*1G — 0,068 и 0,076, а CYP3A5\*3 — 0,056 и 0,033 соответственно. Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между исследуемыми группами не выявлено.

Распространённость аллельных вариантов изученных генов оказалась сопоставимой с европейскими популяционными значениями.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, иммунодепрессивная терапия, генетические полиморфизмы, ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G, CYP3A5\*3

### Введение

Трансплантация почки является методом лечения для многих пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Благодаря разработке новых иммуносупрессивных лекарственных средств, более эффективной противомикробной профилактике и усовершенствованию хирургических методов результаты трансплантации почки за последние несколько десятилетий значительно улучшились, однако отказ почечного трансплантата со временем всё ещё остаётся серьёзной проблемой [1, 2].

Основной причиной, лежащей в основе долгосрочной потери трансплантата, является иммунное отторжение трансплантированной почки, которое частично смягчается иммуносупрессивной терапией [3]. При этом следует учитывать, что иммунодепрессанты имеют серьёзные побочные эффекты [4]. Таким образом, ведение реципиента трансплантата включает в себя достижение оптимальной концентрации иммуносупрессантов, достаточной для

адекватной иммуносупрессии, но не чрезмерно высокой, — для минимизации риска побочных эффектов.

Такролимус — самый распространённый иммунодепрессивный препарат, применяемый в настоящее время. Однако такролимус имеет узкий терапевтический диапазон и требует регулярного терапевтического контроля [5]. Для достижения оптимального уровня концентрации такролимуса в крови при расчёте дозы препарата учитывают ряд параметров, таких как возраст, масса тела, приём других лекарственных средств и др. При этом в ряде случаев у различных пациентов со сходными параметрами в процессе мониторинга наблюдаются существенные различия в уровнях препарата в крови. Это свидетельствует о наличии факторов, которые в настоящее время не учитываются при подборе дозы препарата [6].

Одним из таких факторов может быть генетическая особенность реципиента почечного трансплантата. В литературе накапливаются данные о влиянии генотипа

на метаболизм лекарственных средств, в частности, такролимуса [7, 8].

Наиболее важным классом ферментов, участвующих в метаболизме иммуносупрессивных лекарственных средств, является подсемейство CYP3A. Генетические полиморфизмы изоферментов CYP3A4 и CYP3A5 обуславливают значительную часть индивидуальных отличий в их активности у пациентов [9]. Например, носители хотя бы одной копии аллеля \*1 считаются экспрессирующими CYP3A5, в то время как гомозиготы \*3/\*3 — неэкспрессирующими. Следовательно, экспрессирующие CYP3A5 могут иметь более высокую способность метаболизировать лекарственные средства [10].

Хорошо изучена однонуклеотидная замена 3435C>T гена ABCB1 (сионим MDR1, ген множественной лекарственной устойчивости). Показано, что данный генетический полиморфизм связан с измененной функциональной активностью Р-гликопротеина [11].

Учитывая имеющиеся данные о значительных различиях в частотах аллелей и генотипов полиморфизмов генов ABCB1, CYP3A4 и CYP3A5 в различных популяциях и расах, актуальным является оценка региональной распространённости этих полиморфизмов в Беларуси для проведения дальнейших исследований, направленных на изучение их связи с уровнем метаболизма иммуносупрессантов у реципиентов почечного трансплантата.

**Цель исследования** — определение частоты генотипических и аллельных вариантов полиморфных маркеров 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и в общей популяции.

### **Материал и методы исследования**

#### **Группы исследования.**

Основная группа (ИК) исследования была сформирована из реципиентов почечного трансплантата, проходивших обследование и лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

(ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») в период с 2023 по 2025 гг. Группа включала 81 реципиента почечного трансплантата. Средний возраст составил 47,5 года (SD=11,9 года). В группу вошли 29 женщин (средний возраст — 46,3 года, SD=11,0 лет) и 52 мужчины (средний возраст — 48,1 года, SD=12,3 года).

Популяционная группа (ГК) была сформирована из жителей Гомельской области Беларуси, которые являлись пациентами ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Состояние их здоровья не учитывалось, что позволило исключить селективное влияние отдельных патологий на популяционно-генетические показатели. В данную группу вошли 92 человека. Средний возраст в данной группе составил 53,9 года (SD=12,8 года). Эта группа состояла из 60 женщин (средний возраст — 54,7 года, SD=13,4 года) и 32 мужчин (средний возраст — 52,6 года, SD=11,6 года).

#### **Методические аспекты тестирования генетических полиморфизмов.**

Материалом для молекулярно-генетического исследования являлись образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови посредством набора «ДНК-Сорб-В» (Амплисенс) в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма C3435T гена MDR1 проводилось с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Дискриминация аллелей С и Т осуществлялась посредством двух зондов — HEX-BHQ-1 для аллеля С и FAM-BHQ-1 для аллеля Т. ПЦР-РВ проводили в амплификаторе Gentier96 (Tianlong). Праймеры и зонды для ПЦР-анализа в нашем исследовании были производства ООО АптБиоТех. Сиквенс праймеров и зондов приведён в таблице 1.

Состав ПЦР-смеси на одну реакцию: 2,5 мкл 10X буфера SMart (АптБиотех); 0,5 мкл 10 мМ смеси dNTP; 1,5 мкл 50 мМ MgCl<sub>2</sub>; по 1 мкл праймеров MDR-F и MDR-R (10 пМ/мкл); по 0,4 мкл каждого зонда MDR-FAM и MDR-HEX (10 пМ/мкл); 12,5 мкл воды MilliQ качества.

**Таблица 1** — Сиквенс олигонуклеотидных праймеров и зондов, используемых для анализа генетических полиморфизмов 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3

Ген	Название	Сиквенс 5'-3'	Ссылка
ABCB1	MDR-F	CTGTTGACTGCAGCATTGCT	[12]
	MDR-R	ATGTATGTTGGCCCTCTTGCT	
	MDR-FAM	FAM-CCCTCACAAATCTCTT-BHQ-1	
	MDR-HEX	HEX-CCCTCACGATCTCTT-BHQ-1	
CYP3A4	CYP3A4 F-out	ATGTGAAATGAGTGTGAGC	[13]
	CYP3A4 R-inner	CAATAAGGTGAGTGGATGA	
	CYP3A4 F-inner	CCCTCCTTCTCCATGTAC	
	CYP3A4 R-out	TCTTCCTCTCCTTCAGC	
CYP3A5	CYP3A5 F-out	CTAGCACTGTTCTGATCAC	[13]
	CYP3A5 R-inner	GAGCTCTTGTCTTCAG	
	CYP3A5 F-inner	CCAAACAGGGAAGAGATAT	
	CYP3A5 R-out	CACTTGATGATTACCTGC	

Программа амплификации для ПЦР была следующей: 95°C 2 мин. — 1 цикл; затем 7 циклов — 95°C 10 сек., затем — 55°C 15 сек. и 67°C 15 сек. Последующие 40 циклов — 95°C 10 сек., затем 52°C 15 сек. и 67°C 15 сек. со считыванием флуоресценции по каналам FAM и HEX на этапе отжига праймеров.

Примеры результатов ПЦР-РВ при анализе генетического полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 представлены на рисунке 1.

Генетические полиморфизмы \*1/\*1G гена CYP3A4 и \*1/\*3 гена CYP3A5 анализировались с использованием ARMS-PCR с последующей электрофоретической детекцией результатов амплификации.

Состав ПЦР-смеси на одну реакцию для анализа полиморфизмов \*1/\*1G и \*1/\*3 был сходным: 2,5 мкл 10X буфера Smart (АртБиотех); 0,5 мкл 10 мМ смеси dNTP; 1,6 мкл 50 мМ MgCl<sub>2</sub>; по 1 мкл каждого праймера inner (10 нМ/мкл); по 0,5 мкл каждого праймера out (10 нМ/мкл); 12,5 мкл воды MilliQ качества.

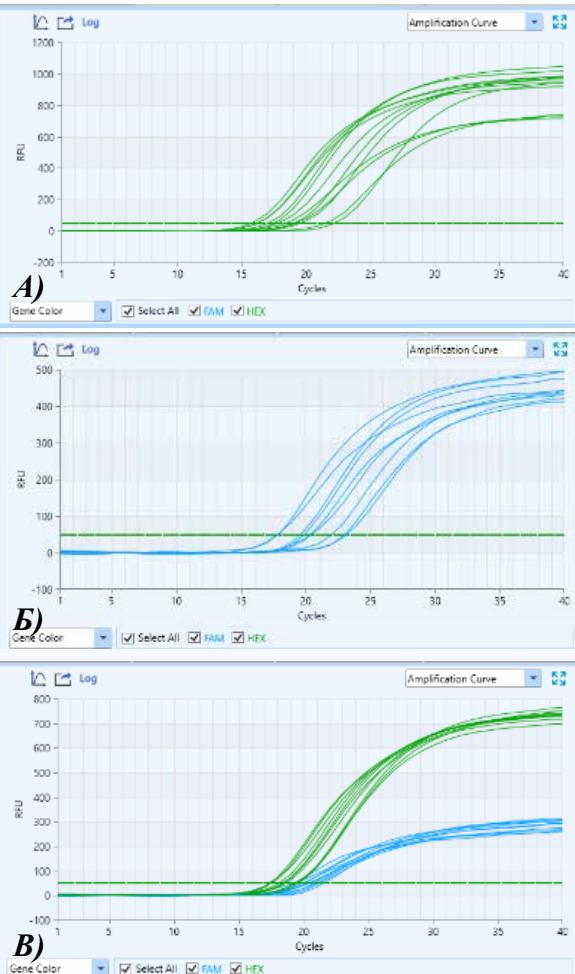
Далее представлена программа для амплификации. Начальная инкубация при 95°C — 2 мин. Затем программа составлена с учётом градиента Тотжига с удержанием температуры по 2 цикла на каждом шаге: 95°C 10 сек., градиент с 62 по 52°C и 72°C 20 сек., затем 4°C — хранение. Амплификация проводилась в термоцикlerе Veriti (Thermo Fisher Scientific) в ПЦР-пробирках объёмом 0,2 мл.

Визуализация продуктов ПЦР осуществлялась посредством агарозного гель-электрофореза и окраской бромистым этидием в камере SE-2 (Helicon) с источником питания Эльф-4 (ДНК-технология). Примеры результатов электрофоретической детекции полиморфизмов \*1/\*1G гена CYP3A4 и \*1/\*3 гена CYP3A5 представлены на рисунках 2 и 3.

Гелевым и электродным буфером был 1x TBE раствор pH 8,0 с 0,05% бромистым этидием. Продукты амплификации смешивали с 8 мкл загрузочного буфера (70% водный раствор глицерина и 0,05% бромфеноловый синий) и вносили в лунки 1,7% агарозного геля в объёме 10 мкл. Электрофорез проводили в течение 25 мин. при 200 В. Маркерами молекулярного веса являлись фрагменты ДНК из набора «Olerup SSP® DNA Size Marker» (Olerup), масса которых составляла 50–1000 пар нуклеотидов с шагом в 50–100 п.н. Визуализация результатов осуществлялась посредством системы гель-документирования ChemiDoc XRS+ (BioRad).

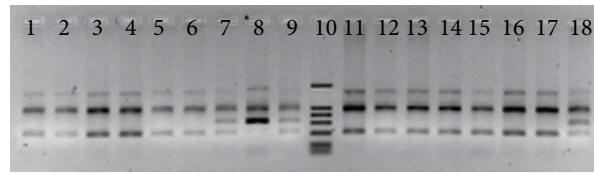
## Результаты исследования

С использованием методов, описанных выше, были определены генотипы 81 реципиента почечного трансплантата и 92 человек из популяционной группы исследования по генетическим полиморфизмам 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3. Генотипы, пол и возраст субъектов исследования представлены в таблицах 2 и 3.

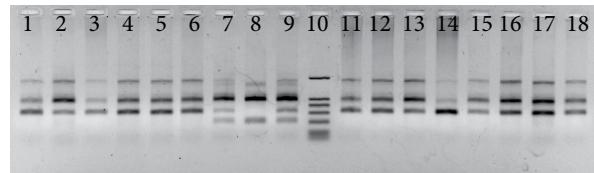


**Рисунок 1** — Примеры результатов ПЦР-РВ при анализе генетического полиморфизма 3435C>T гена ABCB1: А) Графики накопления флуоресценции при анализе образцов ДНК с генотипом C/C (HEX); Б) График накопления флуоресценции при анализе образцов ДНК с генотипом G/G (FAM); В) График накопления флуоресценции при анализе образцов ДНК с генотипом C/G (HEX/FAM)

При анализе таблиц с выявленными генотипами обращает на себя внимание частое совместное присутствие в генотипе одного пациента двух генетических полиморфизмов CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3. В основной группе в семи случаях из десяти выявленный генотип \*1/\*1G гена CYP3A4 сочетался с генотипом \*1/\*3 гена CYP3A5\*3. Один гомозиготный генотип \*1G/\*1G был выявлен в данной группе у пациента также гомозиготного по редкому аллелю гена



**Рисунок 2** — Пример электрофоретической детекции полиморфизма \*1/\*1G гена CYP3A4 методом ARMS-PCR в 1,7% агарозном геле. Дорожки 1-6, 11-17 – образцы с наиболее частым гомозиготным генотипом \*1/\*1; дорожки 7, 9 и 18 – образцы с гетерозиготным генотипом \*1/\*1G, дорожка 8 – образец с редким гомозиготным генотипом \*1G/\*1G, дорожка 10 – маркер молекулярного веса



**Рисунок 3** — Пример электрофоретической детекции \*3/\*1 гена CYP3A5 методом ARMS-PCR в 1,7% агарозном геле. Дорожки 1-6, 11-18 – образцы с наиболее частным гомозиготным генотипом \*3/\*3; дорожки 7 и 9 – образцы с гетерозиготным генотипом \*3/\*1; дорожка 8 – образец с редким гомозиготным генотипом \*1/\*1; дорожка 10 – маркер молекулярного веса

CYP3A5\*3 (\*1/\*1). Сходное явление наблюдалось и в популяционной группе исследования. В пяти случаях из двенадцати генотип \*1/\*1G сочетался с генотипом \*1/\*3. Однако в одном случае редкий генотип \*1G/\*1G CYP3A4 присутствовал совместно с частым генотипом \*3/\*3 CYP3A5, а в одном случае гетерозигота \*1/\*3 CYP3A5 была выявлена у человека с часто встречающейся гомозиготой \*1/\*1 CYP3A4 (таблица 3).

Нарушение случайного распределения частот аллелей различных генов является признаком неравновесного сцепления. Данное состояние для изучаемых полиморфизмов известно и описано ранее [13].

В результате проведённого анализа рассчитаны частоты встречаемости выяв-

**Таблица 2** — Генотипы, пол и возраст пациентов из основной группы исследования по генетическим полиморфизмам 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3

ID	Пол	Возраст, лет	C3435T	*1G	*3	ID	Пол	Возраст, лет	C3435T	*1G	*3
ИК-1	Муж	39	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-43	Жен	36	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-2	Муж	27	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-44	Муж	39	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>
ИК-3	Жен	51	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-45	Муж	37	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-4	Муж	39	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-46	Жен	44	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-5	Муж	32	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-47	Жен	19	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-6	Муж	57	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-48	Муж	48	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-7	Муж	35	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-49	Жен	52	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-8	Жен	43	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-50	Муж	54	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-9	Жен	37	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-51	Муж	47	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-10	Жен	50	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-52	Жен	33	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-11	Муж	34	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-53	Жен	42	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-12	Муж	52	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-55	Муж	38	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-13	Муж	51	C/C	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ИК-56	Муж	39	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-14	Жен	54	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-57	Муж	38	T/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>
ИК-15	Муж	43	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-58	Муж	43	T/T	<b>*1G/*1G</b>	<b>*1/*1</b>
ИК-16	Муж	46	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-59	Муж	53	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>
ИК-17	Муж	30	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-60	Жен	52	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-18	Муж	77	C/C	<b>*1/*1G</b>	*3/*3	ИК-61	Муж	41	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-19	Муж	56	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-62	Муж	49	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-20	Жен	44	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-63	Жен	24	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-21	Жен	46	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-64	Жен	52	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-22	Муж	58	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-65	Муж	66	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-23	Муж	57	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-66	Муж	62	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-24	Муж	29	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-67	Жен	59	T/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3
ИК-25	Муж	42	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-68	Жен	62	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-26	Жен	59	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-69	Муж	39	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-27	Жен	34	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-70	Жен	59	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-28	Жен	30	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-71	Муж	63	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-29	Муж	68	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-72	Муж	41	C/C	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>
ИК-30	Муж	50	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-73	Муж	31	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-31	Муж	59	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-74	Жен	50	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-32	Жен	59	T/T	*1/*1	*3/*3	ИК-75	Жен	44	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-33	Муж	58	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-76	Жен	55	C/C	*1/*1	*3/*3
ИК-34	Муж	44	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-77	Муж	34	T/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3
ИК-35	Жен	58	C/T	*1/*1	*3/*3	ИК-78	Муж	65	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-36	Муж	68	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-79	Жен	46	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-37	Муж	51	C/C	*1/*1	*3/*3	ИК-80	Муж	38	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-38	Муж	58	C/C	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ИК-81	Муж	52	T/T	*1/*1	*3/*3
ИК-39	Жен	50	C/C	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ИК-82	Муж	32	C/T	*1/*1	*3/*3
ИК-40	Муж	67	C/C	*1/*1	*3/*3						
ИК-41	Муж	71	T/T	*1/*1	*3/*3						
ИК-42	Муж	54	C/T	*1/*1	*3/*3						

**Таблица 3** — Генотипы, пол и возраст пациентов пациентов из популяционной группы исследования по генетическим полиморфизмам 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3

ID	Пол	Возраст, лет	C3435T	*1G	*3	ID	Пол	Возраст, лет	C3435T	*1G	*3
ГК-1	Жен	57	T/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ГК-43	Муж	43	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-2	Жен	44	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-44	Муж	52	C/C	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>
ГК-3	Жен	47	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-45	Жен	72	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-4	Жен	57	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-46	Жен	71	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-5	Жен	69	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*3/*3</b>	ГК-47	Муж	67	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-6	Жен	74	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-48	Жен	61	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-7	Жен	65	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-49	Жен	49	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-8	Жен	53	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-50	Муж	53	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-9	Жен	76	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-51	Муж	67	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-10	Жен	64	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-52	Муж	46	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-11	Жен	67	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-53	Муж	56	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-12	Жен	54	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-54	Муж	47	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-13	Жен	43	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-55	Муж	65	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-14	Жен	50	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-56	Муж	56	T/T	<b>*1G/*1G</b>	*3/*3
ГК-15	Жен	63	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-57	Муж	53	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-16	Жен	60	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-58	Жен	40	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-17	Жен	57	C/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3	ГК-59	Муж	52	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-18	Жен	52	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-60	Жен	40	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-19	Жен	54	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-61	Жен	76	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-20	Муж	60	C/C	<b>*1/*1G</b>	*3/*3	ГК-62	Жен	58	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-21	Муж	34	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-63	Жен	62	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-22	Муж	47	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-64	Муж	64	C/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3
ГК-23	Жен	46	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ГК-65	Муж	72	T/T	*1/*1	<b>*1/*3</b>
ГК-24	Жен	62	T/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3	ГК-66	Жен	58	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-25	Жен	64	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-67	Муж	51	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-26	Жен	46	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-68	Муж	57	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-27	Жен	60	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-69	Жен	45	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-28	Жен	44	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-70	Жен	74	T/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3
ГК-29	Жен	22	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-71	Муж	31	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-30	Жен	23	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-72	Муж	51	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-31	Жен	55	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ГК-73	Муж	65	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-32	Жен	76	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-74	Муж	50	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-33	Жен	50	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-75	Муж	65	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-34	Жен	34	C/T	<b>*1/*1G</b>	<b>*1/*3</b>	ГК-76	Жен	62	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-35	Жен	62	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-77	Муж	60	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-36	Жен	26	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-78	Муж	34	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-37	Жен	59	C/T	<b>*1/*1G</b>	*3/*3	ГК-79	Жен	54	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-38	Жен	61	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-80	Жен	50	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-39	Муж	39	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-81	Жен	59	T/T	*1/*1	*3/*3
ГК-40	Муж	40	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-82	Жен	63	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-41	Муж	59	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-83	Жен	41	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-42	Жен	32	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-84	Муж	40	C/T	*1/*1	*3/*3

Окончание таблицы 3											
ГК-85	Жен	33	C/C	*1/*1	*3/*3	ГК-89	Муж	34	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-86	Жен	44	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-90	Жен	73	C/C	*1/*1	*3/*3
ГК-87	Жен	40	C/T	*1/*1	*3/*3	ГК-91	Жен	55	C/T	*1/*1	*3/*3
ГК-88	Муж	72	T/T	*1/*1	*3/*3	ГК-92	Жен	73	T/T	*1/*1	*3/*3

ленных генотипов и отдельных аллелей в каждой из исследуемых групп. Эти данные представлены в таблице 4.

### **Генетический полиморфизм ABCB1 3435C>T.**

В группе реципиентов почечного трансплантата генотип C/C гена ABCB1 присутствовал у 30 пациентов, что составило 37,0% от всех проанализированных в данной группе. Гетерозиготный генотип C/T выявлен в 31 случае, что составило 38,3 процента. У 20 пациентов был определён генотип T/T (24,7%). Частота аллеля C была преобладающей и составила 0,562, в то время как аллель T выявлен с частотой 0,438.

В популяционной группе генотип C/C гена ABCB1 был выявлен у 22 человек, что

составило 23,9 процента. Гетерозиготный генотип C/T обнаружен в 42 случаях, что равнялось 45,7 процента. У 28 человек был определён генотип T/T (30,4%). Частота аллеля C составила 0,467, а аллель T выявлен с частотой 0,533.

Частоты аллелей C и T, выявленные в основной группе исследования, оказались сходными с описанными ранее для этнических русских, где они равнялись 0,511 и 0,489 соответственно [14]. Для европеоидной расы в разных работах отмечаются сходные с полученными нами значения. Для азиатских популяций частота аллеля C описана в пределах 0,600, а для африканских популяций оказалась несколько выше — 0,740–0,790 [11, 15].

**Таблица 4** — Частоты генотипов и аллелей генетических полиморфизмов 3435C>T гена ABCB1, CYP3A4\*1G и CYP3A5\*3 в исследуемых группах

Генотип/ аллель	К-во	Частота генотипа, %	Частота аллеля	Генотип/ аллель	К-во	Частота генотипа, %	Частота аллеля
Основная группа, n=81				Популяционная группа, n=92			
<b>ABCB1 3435C&gt;T</b>							
CC	30	37,0		CC	22	23,9	
CT	31	38,3		CT	42	45,7	
TT	20	24,7		TT	28	30,4	
C			0,562	C			0,467
T			0,438	T			0,533
<b>CYP3A4*1G</b>							
*1/*1	71	87,7		*1/*1	79	85,9	
*1/*1G	9	11,1		*1/*1G	12	13,0	
*1G/*1G	1	1,2		*1G/*1G	1	1,1	
*1			0,932	*1			0,924
*1G			0,068	*1G			0,076
<b>CYP3A5*3</b>							
*3/*3	73	90,1		*3/*3	86	93,5	
*1/*3	7	8,6		*1/*3	6	6,5	
*1/*1	1	1,2		*1/*1	0	0,0	
*3			0,944	*3			0,967
*1			0,056	*1			0,033

Наблюдаемые в нашем исследовании различия между исследуемыми группами в частотах аллелей полиморфизма 3435C>T оказались не значимыми.

#### **Генетический полиморфизм CYP3A4\*1G.**

Распределение генотипов \*1/\*1, \*1/\*1G и \*1G/\*1G в основной группе исследования было следующим. Генотип \*1/\*1 выявлен у 71 пациента из 81, что составило 87,7 процента. Гетерозиготный генотип \*1/\*1G обнаружен у 9 пациентов (11,1%). Редкий гомозиготный генотип \*1G/\*1G в данной группе исследования выявлен в одном случае (1,2%). В итоге молекулярно-генетического анализа полиморфизма \*1/\*1G гена CYP3A4 в основной группе исследования частота аллеля \*1 составила 0,932. Встречаемость альтернативного аллеля \*1G равнялась 0,068.

Генотипическая структура популяционной группы по полиморфизму CYP3A4\*1G была сходной с основной группой исследования. Так, частота преобладающего генотипа \*1/\*1, выявленного у 79 человек, в данной группе составила 85,9%. Гетерозиготный генотип присутствовал у 12 человек (13,0%), а редкая гомозигота \*1G/\*1G выявлена в единичном случае (1,1%). В результате проведенного анализа полиморфизма \*1/\*1G в популяционной группе установлено, что частота встречаемости аллеля \*1 составила 0,924, а редкий аллель выявлен с частотой 0,076. Статистически значимые различия в частотах аллелей гена CYP3A4 между группами отсутствовали.

В настоящее время данные о распространённости аллелей \*1/\*1G гена CYP3A4 в европейской популяции крайне ограничены. Данный полиморфизм более изучен в азиатских популяциях, где частота редкого аллеля, например, у реципиентов почечного трансплантата в Китае, составляла 0,351 [16]. В другой работе при исследовании пациентов из Китая частота данного аллеля составила 0,188 [17]. У пациентов из индонезийской популяции частоты встречаемости аллелей \*1 и \*1G были 0,860 и 0,140 соответственно [13].

При исследовании жителей Аляски европейского происхождения частота минорного аллеля равнялась 0,082 [18], что сопоставимо с полученными нами данными для белорусской популяции.

#### **Генетический полиморфизм CYP3A5\*3.**

В основной группе исследования генотипическая структура по полиморфизму CYP3A5\*3 была следующей. У 73 пациентов генотип был представлен гомозиготой \*3/\*3, что составило 90,1 процента. В семи случаях был определён гетерозиготный генотип \*1/\*3 (8,6%). В одном случае определена редкая гомозигота \*1/\*1 (1,2%). Частота доминирующего аллеля \*3 в данной группе равнялась 0,944, а редкого аллеля — 0,056.

В популяционной группе распределение генотипов практически не отличалось от основной группы. Так частота наиболее распространённого генотипа \*3/\*3 составила 93,5% (86 человек), гетерозиготный генотип выявлен у 6 человек (6,5%). Редкий гомозиготный генотип \*1/\*1 в данной группе отсутствовал. В популяционной группе распространённость аллелей \*3 и \*1 составила 0,967 и 0,033 соответственно. Не выявлено значимых различий по распространённости аллелей \*3 и \*1 гена CYP3A5 между группами исследования.

При сопоставлении наших данных с полученными ранее другими исследователями можно заключить, что частоты аллелей \*1 и \*3 гена CYP3A5 в белорусской популяции оказались сопоставимыми с таковыми в европейской популяции [19]. Значительные различия в частоте преобладающего аллеля \*3 от наших данных отмечаются для популяций из Китая, Японии, Южной Америки. В южноафриканских популяциях частота аллеля \*3 была минорной [20].

#### **Заключение**

Проведенный молекулярно-генетический анализ показал, что в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции частота клинически значимого аллеля по полиморфизму 3435C>T гена

ABCB1 составила 0,438 и 0,533 соответственно, CYP3A4\*1G — 0,068 и 0,076, а CYP3A5\*3 — 0,056 и 0,033 соответственно. Статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между исследуемыми группами не выявлено.

Распространённость аллельных вариантов изученных генов оказалась сопоставимой с европейскими популяционными значениями.

### Библиографический список

1. Калачик, О.В. Донорзависимые факторы риска развития ранней дисфункции аллогraftа при трупной трансплантации почки / О.В. Калачик // Медицинские новости. – 2018. – № 4 (283). – С. 37–41.
2. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation / R.R. Redfield [et al.] // Transplant International. – 2016. – Vol. 29, №1. – P. 81–87.
3. Столяревич, Е. С. Поздняя дисфункция трансплантированной почки: причины, морфологическая характеристика, подходы к профилактике и лечению / Е.С. Столяревич, Н.А. Томилина // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 114–122.
4. Cheung, C.Y. Personalized immunosuppression after kidney transplantation / C.Y. Cheung, S.C.W. Tang // Nephrology. – 2022. – Vol. 27, №6. – P. 475–483.
5. The pharmacogenetics of tacrolimus and its implications for personalized therapy in kidney transplant recipients / M.I. Francke [et al.] // Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. – 2020. – Vol. 5, №5. – P. 313–316.
6. Персонализированный протокол назначения пролонгированной формы таクロлимуса реципиентам почечного трансплантата в раннем послеоперационном периоде / А.В. Шабунин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 25, №1. – С. 52–61.
7. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing / K.A. Birdwell [et al.] // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2015. – Vol. 98, №1. – P. 19–24.
8. The impact of IL-10 and CYP3A5 gene polymorphisms on dose-adjusted trough blood tacrolimus concentrations in early post-renal transplant recipients / Z. Chen [et al.] // Pharmacological Reports. – 2021. – Vol. 73, №5. – P. 1418–1426.
9. Barry, A. A Systematic Review of the Effect of CYP3A5 Genotype on the Apparent Oral Clearance of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients / A. Barry, M. Levine // Therapeutic Drug Monitoring. – 2010. – Vol. 32, №6. – P. 708–714.
10. Failure of Achieving Tacrolimus Target Blood Concentration Might Be Avoided by a Wide Genotyping of Transplanted Patients: Evidence from a Retrospective Study / G. Pallio [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2020. – Vol. 10, №2. – P. 47.
11. Перспективы использования полиморфизма C3435T гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине / Р.Е. Казаков [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2017. – Т. 7, №4. – С. 212–220.
12. Single-Nucleotide Polymorphism C3435T in the ABCB1 Gene is Associated with Opioid Consumption in Postoperative Pain / K. Candiotti [et al.] // Pain Medicine. – 2013. – Vol. 14. – P. 1977–1984.
13. The Genetic Polymorphisms of CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 in Javanese Indonesian Population / S.P. Atmaja [et al.] // Journal of Tropical Life Science. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 45–54.
14. Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия кло-пидогрела, у русских и бурят / Е.Ю. Китайева [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 43–50.
15. Detection of C1236T, G2677T/A, and C3435T Polymorphism of MDR1 by Amplification Refractory Mutation System PCR / B. Chen [et al.] // Journal of Clinical Laboratory Analysis. – 2009. – № 23. – P. 110–116.
16. Significant impacts of CYP3A4\*1G and CYP3A5\*3 genetic polymorphisms on

- the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolites in Chinese adult kidney transplant patients / L.-Y. Zhou [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. – 2016. – Vol. 41. – P. 341–347.
17. CYP3A4 \* 1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients / J.-J. Yuan [et al.] // Pharmacology. – 2015. – Vol. 96. – P. 55–60.
18. Characterization of CYP3A pharmacogenetic variation in American Indian and Alaska Native communities, targeting CYP3A4\*1G allele function / A.E. Fohner [et al.] // Clin Transl Sci. – 2021. – Vol. 14. – P. 1292–1302.
19. Genotype relationships in the CYP3A locus in Caucasians / H. Dally [et al.] // Cancer Letters. – 2004. – Vol. 207. – P. 95–99.
20. Association of CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms with Iranian breast cancer patients / E. Badavi [et al.] // The Egyptian Journal of Medical Human Genetics. – 2015. – Vol. 16. – P. 219–225.

**A.E. Silin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev**

**GENETIC POLYMORPHISMS ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G  
AND CYP3A5\*3 IN A GROUP OF KIDNEY TRANSPLANT  
RECIPIENTS AND THE GENERAL POPULATION**

The article presents a comparative analysis of the prevalence of genetic variants of two genes of the CYP3A subfamily and gene ABCB1 in a group of kidney transplant recipients and a comparison group in order to determine regional features of the frequencies of clinically significant variants of the genes studied.

Molecular genetic analysis revealed that in a group of 81 kidney transplant recipients and a general population of 92 individuals, the frequency of the clinically significant allele for the 3435C>T polymorphism of the ABCB1 gene was 0,438 and 0,533, respectively; for CYP3A4\*1G, it was 0,068 and 0,076; and for CYP3A5\*3, it was 0,056 and 0,033, respectively. No significant differences in allele and genotype frequencies were found between the study groups.

The prevalence of allelic variants of the studied genes was comparable to European population values.

**Key words:** *kidney transplantation, immunosuppressive therapy, genetic polymorphisms, ABCB1 C3435T, CYP3A4\*1G, CYP3A5\*3*

*Поступила 03.11.2025*

## УСЛОВИЯ И МЕХАНИЗМЫ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ДОНОРСКИХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

УЗ «Брестская областная клиническая больница», г. Брест, Беларусь

В рамках данного исследования рассматриваются условия и механизмы микробного загрязнения донорских органов и тканей, что является важнейшей проблемой в сфере трансплантологии. Собранные данные получены в результате проведения микробиологического контроля дистальной части центральных венозных катетеров и растворов, применяемых для консервирования аллографтов лёгочной артерии. При посеве участков центрального венозного катетера положительные результаты получены в 5 из 51 случая (9,8%), все — *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. При исследовании консервирующего раствора получены положительные результаты в 11 из 51 образца (21,5%), спектр микрофлоры — *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *S. haemolyticus* и их комбинации. Было установлено, что микробное загрязнение донорских материалов может возникать на различных стадиях кондиторирования, включая этап подготовки донора. Результаты показывают два основных механизма контаминации: эндогенный, связанный с переносом бактерий из внутренней среды организма донора, и экзогенный, возникающий вследствие контаминации во время извлечения органа. Исследование подчёркивает необходимость проведения дальнейших работ для более глубокого понимания путей развития инфекции и создания эффективных методов профилактики микробного загрязнения при трансплантациях.

**Ключевые слова:** трансплантация; микробное загрязнение; донор; методы профилактики

### Введение

Тканевая и органная трансплантация остаётся основным методом лечения различных заболеваний, а эффективность трансплантации может варьировать от спасения жизни (например, при катастрофических ожогах, терминальных формах заболевания сердца, печени) до улучшения качества жизни.

Микробное загрязнение донорских органов и тканей представляет собой один из наиболее спорных и неоднозначных аспектов, связанных как с процессом интенсивной терапии в отделении анестезиологии и реанимации, медицинским сопровождением донора со смертью мозга, так и с получением и хранением донорского материала.

В настоящий момент выявлено несколько факторов риска, приводящих к микробной контаминации донорских органов и тканей: длительность нахождения донора со смертью мозга в отделении анестези-

ологии и реанимации, период между констатацией смерти головного мозга и извлечением органов и тканей, возраст донора и причина гибели его головного мозга, соблюдение правил асептики и антисептики, другими факторами. Однако значимость этих факторов и пути решения проблемы остаются предметом обсуждения [1, 2].

Опыт работы сотрудников ГУ РНПЦ «Кардиология» (г. Минск) показывает, что в настоящее время после эксплантации рост микрофлоры из транспортировочной среды и донорских сердец был получен в 52,3% случаев [1]. Кроме этого, около 30% потенциальных аллотрансплантатов, полученных из донорских сердец и сосудов, теряется из-за неудачной деконтаминации [3].

**Цель исследования** — определить пути инфицирования, способствующие микробной контаминации донорских органов и тканей.

### **Материал и методы исследования**

Объектом исследования явились результаты микробиологического контроля участков центрального венозного катетера (группа исследования 1) и консервирующего раствора для хранения аллографтов из лёгочной артерии (группа исследования 2). Проведение исследования одобрено комитетом по этике Брестской областной клинической больницы.

Забор материала проведён у 51 пациента в период с 2021 по 2025 г. после констатации смерти головного мозга по установленной методике, которым выполнен мультиорганный забор органов и тканей. Забор органов и тканей для трансплантации проведён в 11 из 16 медицинских учреждений здравоохранения Брестской области, которые аккредитованы для осуществления этого вида помощи. Операция выполнялась по стандартной методике с обеспечением всех правил профилактики инфекций области хирургического вмешательства. С 2023 года перед выполнением вскрытия грудной и брюшной полости для изъятия органов и тканей для трансплантации хирургической бригадой проводилась дополнительная, в дополнение к стандартной, обработка кожных покровов раствором 2% водного раствора хлоргексидина биглюконата.

В процессе выполнения оперативного вмешательства на микробиологическое исследование забирался дистальный участок центрального венозного катетера. Также во время эксплантации проводилось изъятие участка лёгочной артерии, включающего в себя основной ствол, место деления и 2–3 см правого и левого отрезка лёгочной артерии с последующей консервацией в растворе «Кустодиол» при температуре +4°C. Через 48 часов консервирующий раствор, в котором хранился аллографт из лёгочной артерии, подвергался микробиологическому исследованию.

Кроме того, регистрировались такие параметры, как возраст и пол донора органов и тканей, уровень его лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина в

крови на момент забора, а также время нахождения пациента в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. В качестве меры представительности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования**

Среди потенциальных доноров с бьющимся сердцем преобладали лица мужского пола — 35 (68,6%), женщин — 16 (31,4%). Средний возраст мужчин составил  $52 \pm 11,01$ , женщин —  $54 \pm 11,32$  года (тест Манна — Уитни,  $p=0,490$ ). Причинами констатации смерти головного мозга у потенциального донора явились: поражение головного мозга травматического характера (открытые и закрытые) — 12 случаев (23,5%), поражение головного мозга нетравматического характера — 39 случаев (76,5%), из них в 10 (19,6%) — внутричерепные кровоизлияния, в 28 (54,9%) — атеротромботические нарушения мозгового кровообращения, в 1 (2%) — необратимая гипоксическая гибель мозга.

Средняя длительность пребывания потенциальных доноров в отделении реанимации и интенсивной терапии до выполнения эксплантации органов и тканей составила 3,7 дня (95% ДИ 2–7), максимально доходя до 9 дней. При этом не удалось выявить зависимости между временем пребывания потенциальных доноров в стационаре до проведения операции по забору органов и тканей от места расположения

учреждения здравоохранения, в котором находился пациент (тест Краскела — Уоллис,  $p=0,627$ ). Кроме того, по половой принадлежности, возрастному составу и причинам смерти головного мозга группы исследования были однородны.

В группе исследования 1, где анализировались результаты посевов микробиологического исследования дистальных участков центрального венозного катетера, положительные результаты были получены в 5 из 51 случая (9,8%). При бактериологическом исследовании в 3-х (5,8%) посевах выделена *K. pneumoniae*, в 2-х (4%) — *A. baumannii*. Нам не удалось выявить различий между случаями регистрации положительных результатов посевов центрального венозного катетера и нозологической формы болезни (хи-квадрат Пирсона,  $p=0,524$ ).

Микробное загрязнение консервирующего раствора для хранения аллографта из лёгочной артерии (группа исследования 2) зафиксировано в 11 из 51 случая (21,5%). При бактериологическом исследовании в 4-х (7,7%) посевах выделена *K. pneumoniae*, 3-х (5,8%) посевах выделен *A. baumannii*, в 2-х (4%) — *E. faecalis* и сочетание *S. haemolyticus* с *E. faecalis* соответственно.

Несмотря на гипотермическую консервацию при температуре +4°C, уже через 42 часа при визуальной оценке качества консерванта наблюдалось его помутнение, тёмно-буровое окрашивание и, в некоторых случаях, присутствие неприятного запаха. При получении отрицательного результата посева, свидетельствующего о стерильно-

сти консервирующего раствора, в котором находился аллографт из лёгочной артерии, визуальная оценка показала, что раствор прозрачный, светлый и не имеет запаха.

При оценке возможности микробного загрязнения консервирующего раствора в группах пациентов с различными причинами, которые привели к смерти мозга, выявили, что контаминация чаще — в 6 из 11 (54,5%) случаев — выявлялась у потенциальных доноров с атеротромботическими нарушениями мозгового кровообращения (хи-квадрат Пирсона,  $p=0,004$ ).

Сравнение как внутригрупповых, так и межгрупповых характеристик воспалительного фона потенциального донора органов и тканей не выявил существенных различий (таблица 1).

Контаминация донорских органов и тканей происходит на разных этапах кондиционирования донора, что может быть обусловлено скрытыми инфекциями донора, а также контаминацией из окружающей среды, включая материалы и реагенты, применяемые для лечения [4].

В Европейском союзе и ряде других стран микробиологическое тестирование для выявления бактерий и грибов донорских сосудистых гraftов является обязательным [5].

Большинство микроорганизмов, присутствующих в пробах, взятых во время забора органов и тканей у донора, можно разделить на две группы. В первую входят микроорганизмы кожных покровов (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) и микроорганизмы пищеварительно-

**Таблица 1** — Сравнительная характеристика отдельных клинико-лабораторных показателей у потенциального донора органов и тканей

Показатель	Группа 1 (Ме±SD)			Группа 2 (Ме±SD)		
	Контаминация	Стерильный	p	Контаминация	Стерильный	p
Возраст (лет)	51,3±11,1	53,9±11,0	0,48	54,1±11,9	51,9 ±11,9	0,53
Уровень лейкоцитов ( $\times 10^9$ )	12,77±5,59	11,50±5,57	0,26	14,41±7,65	12,16±4,82	0,23
Уровень СРБ (мг/л)	108,40 (43,30–146,40)	61,61 (28,98–161,50)	0,72	77,36 (28,98–164,75)	55,10 (3,35–139,9)	0,18
Уровень прокальцитонина (нг/мл)	0,87 (0,64–1,06)	0,39 (0,21–1,30)	0,46	0,64 (0,29–0,97)	0,40 (0,21–1,35)	0,94

го тракта (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*). Вторую группу представляют микробные изоляты, характерные для окружающей среды больничных учреждений, такие как *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. Таким образом, полученные различия между видами высеваемой микрофлоры в микробиологических пробах позволяют определить два пути контаминации: экзогенный, исходящий из кожных покровов и внутренней среды преимущественно нижних отделов пищеварительного тракта, и эндогенный, обусловленный микробным обсеменением потенциального донора при оказании медицинской помощи в больничных учреждениях.

Эндогенный путь контаминации обусловлен появлением бактерий во внутренней среде организма и, следовательно, появлением микроорганизмов на стенках венозного катетера, в тканях сосудистого аллографта и консервирующем растворе. В наших наблюдениях при исследовании дистальных участков центрального венозного катетера, который не соприкасался с внешней средой, были получены только два микроорганизма — *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, что указывает на вероятный эндогенный тип контаминации, который обусловлен наличием бактерий в кровеносном русле донора. В подтверждение эндогенного происхождения контаминации можно указать то, что положительные результаты посевов консервирующего раствора, в котором хранился аллографт из лёгочной артерии, в 4 из 5 (80%) проб совпадают с результатами посевов с центрального венозного катетера, где установлен однотипный микробный пейзаж — *A. baumannii* и *K. pneumoniae*.

Кроме того, при сопоставлении результатов микробиологического исследования в изучаемых пробах установлено, что на частоту выявления *A. baumannii*, *K. pneumoniae* в пробах, взятых как с центрального венозного катетера, так и из консервирующего раствора, не влияла процедура обработки кожных покровов перед операцией раствором 2% водного раствора хлоргексидина биглюконата, которая на-

чала проводиться с 2023 года (хи-квадрат Пирсона,  $p=0,211$ ).

Причины появления патологической микрофлоры во внутренней среде организма донора до сих пор не известны, хотя этот факт считается неоспоримым. Исследования стерильности сердец, а также посевы крови из камер сердца в первые сутки после смерти показали рост бактерий в 85% [6]. Гипотезу о премортальном распространении бактерий подтверждают исследования других авторов [5].

Смерть головного мозга запускает многочисленные патологические процессы, которые непосредственно нарушают гомеостаз, приводя к дисфункции органов донора [7]. С большей степенью вероятности на эти процессы оказывают влияние расширения критериев годности потенциального органного донора для эксплантации, удлинение пребывания пациента в условиях отделений с высокоагрессивным, инвазивным медицинским сопровождением. В наших наблюдениях контаминация центрального венозного катетера *A. baumannii* выявлялась на 7 день (95% ДИ 7,2–7,7) нахождения донора в отделении реанимации и интенсивной терапии, а *K. pneumoniae* — на 8 день (95% ДИ 7,5–8,5), что значительно отличалось от стерильных образцов — 3 дня (95% ДИ 2–5) (хи-квадрат Пирсона,  $p=0,010$ ).

Для объяснения вероятных механизмов появления бактерий в кровеносном русле организма доноров можно указать версию развития бактериальной транслокации микрофлоры из кишечника и дыхательных путей, которая определяется с частотой 35,5% у потенциальных доноров и сопровождается проникновением бактерий и дрожжеподобных грибов в мезентериальные лимфатические узлы и селезёнку и, возможно, далее в кровь [7].

Требует дальнейшего изучения факт отсутствия развития полноценного инфекционного процесса на фоне бактериальной обсеменённости внутренней среды организма. В наших наблюдениях мы не нашли зависимости между уровнем лейкоцитов, С-реактивного протеина и прокальцитонина

у доноров с положительными и отрицательными посевами центрального венозного катетера (тест Краскела — Уоллис,  $p=0,211$ ).

Второй путь контаминации — экзогенный, вероятно, обусловлен контаминацией донорских образцов во время выполнения процедуры забора органов и тканей.

При анализе результатов бактериологического исследования 6 образцов консервирующего раствора, оставшихся после исключения проб, характеризующих эндогенный путь передачи, мы выявили по 1-му (2%) посеву, результаты которых указывали на наличие *K. pneumoniae* и *A. baumannii* соответственно, в 2-х (4%) — *E. faecalis* и сочетание *S. haemolyticus* с *E. faecalis* соответственно. Спектр микробиологического пейзажа этих посевов характерен для микробиома кожи (*S. haemolyticus*), пищеварительного тракта (*E. faecalis*), окружающей среды больничных учреждений (*K. pneumoniae* и *A. baumannii*).

Ранее рядом авторов отмечено, что наилучшие результаты отсутствия бактериальной обсеменённости донорских образцов выявляются при организации забора органов и тканей у мультиорганного донора с бьющимся сердцем в условиях стандартной хирургической операционной. Вероятность микробной контаминации может зависеть от уникальных условий помещения, в котором извлекаются донорские ткани, точности процедуры извлечения, состояния кожи донора, а также потенциального риска со стороны персонала [2, 4].

Подготовка операционного поля перед выполнением хирургического вмешательства занимает важное значение в предупреждении интраоперационной контаминации. Стандартная процедура включает в себя обработку кожи операционного поля путём тщательного смазывания (втирания) в течение 2 минут двумя или тремя стерильными тампонами, смоченными раствором Йодоцид-0,5 (БелАсептика, РБ) [8]. Для изоляции кожи операционного поля применяют стерильные простыни, салфетки. Также может использоваться специальная липкая антисептическая плёнка, через которую делают разрез кожи.

Среди шести анализируемых образцов консервирующего раствора, в котором хранился аллографт из лёгочной артерии, взятых до 2023 года, в 5 (80%) случаях результаты микробиологического исследования посевов указали на микробную контаминацию. Причём спектр микрофлоры был представлен в 1 (20%) посеве *A. baumannii*, по два (по 40%) — *E. faecalis* и сочетание *S. haemolyticus* с *E. faecalis* соответственно. С 2023 года, когда перед выполнением вскрытия грудной и брюшной полости для изъятия органов и тканей для трансплантации хирургической бригадой проводилась, к дополнению к стандартной, обработка кожных покровов раствором 2% водного раствора хлоргексидина биглюконата, был зарегистрирован только один из 45 (2,2%) положительный результат на бактериальную обсеменённость консервирующего раствора, причём была выделена *K. pneumoniae*.

Кроме того, отмечено, что частота положительных посевов консервирующего раствора, в котором хранился аллографт из лёгочной артерии, возрастала при увеличении времени пребывания донора в отделении интенсивной терапии и реанимации вне зависимости от вида микробного пейзажа (хи-квадрат Пирсона,  $p=0,027$ ). Отрицательные посевы проб исследуемого консерванта зарегистрированы при сроке лечения в отделении интенсивной терапии и реанимации до 3 дней (95% ДИ 2–5), положительные — при сроках более 6 дней (95% ДИ 5,1–6,8).

### Заключение

Видовой спектр микробной контаминации и механизм её реализации указывают на наличия двух путей, которые приводят к инфицированию донорских органов и тканей. Эндогенный путь реализуется путём бактериального обсеменения микроорганизмами типа *K. pneumoniae* и *A. baumannii* в результате перимортемной бактериемии. Экзогенный путь контаминации обусловлен попаданием микрофлоры в донорский материал в результате недостаточно эффективных мер, которые приме-

няются для формирования абиотической среды во время мультиорганного забора органов и тканей.

*Научно-исследовательская работа выполнена в рамках РНТП «Инновационное развитие Брестской области», 2021–2025 годы» задания №11 «Разработать и внедрить метод органосохраняющего хирургического лечения заболеваний или патологических состояний, требующих реконструкции или замещение легочной артерии при резекциях легких».*

### **Библиографический список**

1. Омельченко, С.Г. Первый опыт использования мультиорганных доноров для изготовления клапанных аллографтов в Республике Беларусь / С.Г Омельченко // Актуальные вопросы кардиологии. – 2016. – С. 101-103.
2. Microbial contamination and tissue procurement location: A conventional operating room is not mandatory. An observational study / B. Louart [et al.] // PloS One. – 2019. – Т. 14, №1. – С. 1-13.
3. Evaluation of decontamination process of heart valve and artery tissues in European Homograft Bank (EHB): a retrospective study of 1,055 cases / Y.D. Fan [et al.] // Cell Tissue Bank. – 2012. – Vol. 13, №2. – P. 297-304.
4. Experimental procedures for decontamination and microbiological testing in cardiovascular tissue banks / P.H. Suss [et al.] // Exp. Biol. Med. Maywood NJ. – 2018. – Т. 243, №17-18. – P. 1286-1301.
5. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 5th edition / P. Doerr [et al.] // European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM) / – 704 p.
6. Antibiotic sterilization of cadaveric homograft aortic valve for clinical use / R. Hoquel [et al.] // Bangladesh Med. Res. Counc. Bull. – 2007. – Т. 33, №2. – P. 69-72.
7. Транслокация кишечной микрофлоры у умерших органных доноров / О.В. Петкович, В.М. Мицуря, В.Н. Мартинков [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2024. – Т. 26, №4. – С. 178-183.
8. Инструкция по применению лекарственного средства Йодоцид-0.5. – ЗАО «БелАсептика», 2016.

**A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk**

## **CONDITIONS AND MECHANISMS OF MICROBIAL CONTAMINATION OF DONOR ORGANS AND TISSUES**

This study examines the conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues, which is a critical issue in the field of transplantation. The data collected were obtained as a result of microbiological control of central venous catheters and solutions used for preserving pulmonary artery allografts. When culturing sections of the central venous catheter, positive results were obtained in 5 out of 51 cases (9,8%), all of which were *K. pneumoniae* and *A. baumannii*. When examining the preservation solution, positive results were obtained in 11 of 51 samples (21,5%), with the spectrum of microflora including *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. faecalis*, *S. haemolyticus*, and combinations thereof. It was found that microbial contamination of donor materials can occur at various stages of conditioning, including the donor preparation stage. The results show two main mechanisms of infection: internal, associated with the transfer of bacteria from the internal environment of the donor's body, and external, resulting from contamination during organ removal. The study highlights the need for further work to gain a deeper understanding of the pathways of infection and to develop effective methods for preventing microbial contamination in transplants.

**Key words:** transplantation, microbial contamination, donor, prevention methods

*Поступила 08.10.2025*

УДК 616.155.392.2-006.4-053.2-08:615.9-06  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-59-64

А.Н. Демиденко<sup>1</sup>, Н.Н. Климкович<sup>2</sup>,  
И.П. Ромашевская<sup>1</sup>, С.А. Ходулева<sup>3</sup>,  
Е.Ф. Мицуря<sup>1</sup>, Е.В. Борисова<sup>1</sup>

## ТОКСИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ ПО ПРОТОКОЛУ ALL-MB-2008

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

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

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

Несмотря на успехи в лечении острого лимфобластного лейкоза у детей, вопрос о токсичности химиотерапевтического лечения остаётся открытым и требует дальнейшего анализа и практических решений для снижения частоты и тяжести осложнений. Проведён анализ структуры и частоты токсических осложнений полихимиотерапии по программе ALL-MB-2008 у 41 ребёнка. Гематологическая токсичность, инфекционная токсичность и гепатотоксичность отмечалась у 100% пациентов за весь период лечения. Статистически значимо чаще токсические осложнения развивались на этапах индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с этапом поддерживающей терапии. Проведение адекватной сопроводительной терапии позволяет нивелировать токсические осложнения и снизить летальность пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом.

**Ключевые слова:** дети, острый лимфобластный лейкоз, полихимиотерапия, токсичность

### Введение

В последние годы наблюдается улучшение общей выживаемости при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей, которая в настоящее время составляет около 80–90 процентов. Это стало возможным с введением в практику современных схем комбинированной химиотерапии, но, в тоже время, пациенты во время лечения подвержены развитию серьёзных осложнений цитостатической терапии [1, 2]. Химиотерапия имеет ряд серьёзных побочных эффектов, таких как инфекции, токсическое повреждение органов, гематологическая токсичность и другие. Большинство препаратов, вызывающих иммуносупрессию и миелосупрессию, повышают риск бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, которые по-прежнему являются основной причиной смерти у детей с ОЛЛ [3, 4]. Токсичность может существенно повлиять на проводимое лечение и исход заболевания, так как возникает необходимость в перерывах между введениями ци-

тостатиков, снижении доз или полной отмене химиопрепаратов. Данные литературы показывают, что прерывание терапии, вызванное токсичностью, также может ухудшить результаты лечения [3, 5].

Анализ и обсуждение побочных эффектов химиотерапии необходимы для разработки стратегий по их минимизации или их полному устранению.

**Цель исследования** — провести анализ структуры и частоты токсических осложнений химиотерапии у детей с острым В-клеточным лимфобластным лейкозом.

### Материал и методы исследования

В анализ включён 41 ребёнок в возрасте от 1 до 18 лет на момент постановки диагноза острого лимфобластного лейкоза из предшественников В клеток, получавший лечение по протоколу ALL-MB-2008 в гематологическом отделении для детей ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель) в период с мая 2008-го по ноябрь 2014 года. Из ис-

следования были исключены пациенты с лейкозом Беркитта. Все дети, получавшие лечение по протоколу ALL-MB-2008, были стратифицированы по группам риска в соответствии с протоколом, где учитывались возраст ребёнка на момент постановки диагноза, инициальное количество лейкоцитов в крови, поражение средостения, размеры селезёнки, наличие хромосомных аномалий (BCR-ABL, MLL-AF4, TEL-AML1), а также гематологический ответ на 36-й день терапии. Оценка интенсивности побочного действия цитостатической терапии проводилась на этапах индукции, консолидации и поддерживающей химиотерапии с использованием шкалы оценки токсичности согласно протоколу ALL-MB-2008 и Common Toxicity Criteria Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) 2 пересмотр.

### **Результаты исследования**

При анализе токсичности в данной группе детей распределение по гендерной принадлежности было равновеликим — 21 мальчик (51%) и 20 девочек (49%). Медиана возраста составила 4,6 года. У 80,5% (33 ребёнка) пациентов диагностирован ВИ

(common B) иммунофенотип ОЛЛ лимфобластного лейкоза, и у 19,5% (8 детей) — ВИІІ (пре-B) вариант ОЛЛ. Стандартная группа риска определена у 29 пациентов, что составило 70,7%, промежуточная группа — у 11 детей (26,8%). 1 ребёнок (2,4%) с лейкоцитозом более  $100 \times 10^9/\text{л}$  получал лечение по программе высокой группы риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (EFS) в группе исследования составила 80,5% (33 ребёнка), летальность — 14,6% (6 пациентов), при этом смерть в ремиссии от токсических осложнений составила половину всех случаев летального исхода.

При анализе осложнений терапии ОЛЛ установлено, что наиболее частым побочным эффектом химиотерапевтического лечения является миелосупрессивное действие цитотоксической терапии. Так, гематологическая токсичность на протяжении всего лечения отмечалась у 100% детей (таблица 1).

Анемии 3–4 степени, требующие проведения заместительной терапии, зафиксированы у 36 пациентов (87,8%) (таблица 1). При сравнении частоты и тяжести проявления анемии на различных этапах химиотерапии достоверно чаще наблюдалось возникновение анемии тяжёлой степени на

**Таблица 1 — Структура и частота токсических осложнений на фоне лечения ОЛЛ по протоколу ALL-MB-2008**

Нежелательные явления и их частота в группе обследованных	Степени токсичности и частота встречаемости признака в группе осложнений		
	I-II	III	IV
Гематологическая токсичность n=41 (100%)			
Анемия (n=41)	5 (12,2%)	24 (58,5%)	12 (29,3%)
Нейтропения (n=41)	2 (4,9%)	3 (7,3%)	36 (87,8%)
Тромбоцитопения (n=41)	11 (26,8%)	25 (61,0%)	5 (12,2%)
Гепатотоксичность (n=41)	5 (12,2%)	32 (78,0%)	4 (9,8%)
Гастроинтенстинальная токсичность (n=11)	6 (14,6%)	5 (12,2%)	0 (0,0%)
Периферическая нейротоксичность (n=27)	18 (43,9%)	8 (19,5%)	1 (2,4%)
ЦНС токсичность (n=6)	2 (4,9%)	4 (9,75%)	0 (0,0%)
Инфекционные осложнения (n=41)	11 (26,8%)	24 (58,5%)	6 (14,6%)
Аллергические реакции (n=8)	6 (14,6%)	2 (4,9%)	0 (0,0%)
Стоматит (n=10)	6 (14,6%)	4 (9,8%)	0 (0,0%)
Гипергликемия (n=7)	6 (14,6%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
Тромбоз (n=2)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0 (0,0%)
Панкреатит (n=4)	0 (0,0%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)

этапах индукции ( $p<0,0001$ ) и консолидации ( $p<0,0001$ ) по сравнению с этапом поддерживающей терапии. Также статистически значимо чаще наблюдалось снижение гемоглобина у детей на этапе индукционной терапии ( $p<0,001$ ) по сравнению с этапом консолидации (таблица 2).

Лёгкие формы тромбоцитопении (1–2 степени) составили чуть более четверти всех случаев (26,8%). Основная доля (60,1%) тромбоцитопении приходилась на 3 степень токсичности и, как правило, сопровождалась геморрагическим синдромом, а также требовала заместительной терапии тромбоцитными компонентами крови. Достоверно чаще ( $p<0,0001$ ) по сравнению с другими этапами терапии тромбоцитопения отмечена на этапе индукционной терапии у 33 детей (80,5%), причём тяжёлой 3–4 степени — у 26 человек (63,4%).

Выраженность нейтропении в основном соответствовала тяжёлой степени токсичности. Нейтропения 4 степени за весь период лечения наблюдалась у 36 детей (87,7%). На этапе индукции у 35 де-

тей (85,3%) и на этапе консолидации у 26 пациентов (63,4%) отмечено снижение количества нейтрофилов в периферической крови ниже  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ . На этапе поддерживающей терапии этот показатель зафиксирован у 12 детей (29,3%).

По имеющимся данным, длительность и выраженность нейтропении является важным фактором развития инфекционных осложнений [6]. Патофизиологическая особенность опухолевых клеток инфильтрировать костный мозг и вытеснять нормальные ростки кроветворения, а также неизбирательное действие цитостатической терапии приводят к аплазии кроветворения, что неизбежно вызывает развитие дефекта иммунной системы с нарушением функции нейтрофилов, гуморального и клеточного звена иммунитета. Инфекционные осложнения, как и гематологическая токсичность, наблюдались у всех детей. Примерно с одинаковой частотой инфекционные эпизоды различной степени тяжести регистрировались на этапах индукционной (31 ребёнок (75,6%)) и консолидирующей (30

**Таблица 2** — Частота токсических осложнений на фоне лечения ОЛЛ в зависимости от этапа протокола ALL-MB-2008

Нежелательные явления и их частота в группе обследованных $n=41$	Частота встречаемости признака в зависимости от этапа терапии			$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
	Индукция ремиссии	Консолидация	ПХТ			
Гематологическая токсичность:						
анемия	35 (85,4%)	21 (51,2%)	5 (12,2%)	>0,001	>0,0001	>0,0001
нейтропения	37 (90,2%)	29 (70,7%)	12 (29,3%)	>0,03	>0,0001	>0,0001
тромбоцитопения	33 (80,5%)	13 (31,7%)	4 (9,75%)	>0,0001	>0,0001	>0,02
Гепатотоксичность	23 (56,1%)	27 (65,8%)	14 (34,1%)	0,37	>0,05	>0,004
Инфекционные осложнения	31 (75,6%)	30 (73,2%)	14 (34,1%)	0,80	>0,0001	>0,0001
Нейротоксичность:						
периферическая						
нейротоксичность	15 (36,5%)	18 (43,9%)	5 (12,2%)	0,5	>0,01	>0,001
ЦНС токсичность	2 (4,9%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)	0,65	0,65	0,31
Гастроинтенстиональная токсичность	2 (4,9%)	5 (12,2%)	4 (9,75%)	0,24	0,14	0,5
Аллергические реакции	2 (4,9%)	5 (12,2%)	1 (2,4%)	0,25	0,4	>0,09
Стоматит	2 (4,9%)	4 (9,75%)	4 (9,75%)	0,40	0,4	1,0

Примечание:  $p_{1-2}$  — статистическая значимость между этапами индукции и консолидации;  $p_{1-3}$  — статистическая значимость между этапами индукционной терапии и поддерживающей химиотерапии;  $p_{2-3}$  — статистическая значимость между этапами консолидации и поддерживающей химиотерапии.

детей (73,2%)) терапии. Достоверной разницы развития инфекционных осложнений в этой группе не выявлено ( $p=0,8$ ). Жизнеугрожающие состояния, обусловленные инфекционным процессом, развились у 6 пациентов: сепсис — у 5 (12,2%) детей, энцефалит — 1 (2,4%) ребёнка; из них только у 1 пациента — на этапе поддерживающей терапии. Летальным исходом закончились 3 (7,3%) инфекционных эпизода в виде сепсиса с развитием полиорганной дисфункции. Другие нозологические варианты инфекций включали в себя пневмонии — 11 детей (26,8%), тяжёлые энтероколиты — 5 детей (12,2%), катетер-ассоциированная инфекция — 2 ребёнка (4,9%), а также фебрильные нейтропении — 25 детей (60,9%), требующие парентеральной комбинированной антибактериальной и противогрибковой терапии. Достоверно чаще инфекционные осложнения наблюдалась на этапах индукционной ( $p<0,0001$ ) и консолидирующей ( $p<0,0001$ ) терапии по сравнению с поддерживающим этапом ПХТ.

Гепатотоксичность оценивалась по уровням печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы и билирубина. Спектр клинических проявлений варьировал от бессимптомного повышения печёночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза и фульминантной печёночной недостаточности. Наиболее сложной проблемой является возможность химиотерапевтического лечения при нарушении белково-синтетической функции печени со снижением уровня альбумина менее 30 г/л и детоксикационной (общий билирубин  $>40,0$  мкмоль/л) функции печени. В общем гепатотоксичность различной степени тяжести отмечалась у всех детей на разных этапах терапии.

Тяжёлые гепатиты 3–4 степени наблюдались на этапе индукционной терапии у 18 детей (43,9%), на этапах консолидации — у 23 человек (56,1%), на поддерживающей химиотерапии — у 13 человек (31,7%). Достоверной разницы развития гепатотоксичности на этапах индукции и консолидации не выявлено ( $p=0,371$ ).

Среди лекарственных средств, используемых в стандартных протоколах при лечении ОЛЛ, есть ряд препаратов, обладающих высокой нейротоксичностью. В частности, наиболее выраженным влиянием на нервную систему обладают метотрексат и винкристин [7]. Присоединение неврологических симптомов не только снижает качество жизни ребёнка, но и способствует изменению тактики лечения пациента, что существенно влияет на прогноз основного заболевания. Винкристиновая периферическая полиневропатия представляет собой одно из частых нейротоксических осложнений химиотерапии с частотой возникновения от 30 до 100% [8]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются отдельными расстройствами или сочетанием двигательных, чувствительных и вегетативных симптомов различной степени выраженности и продолжительности [8]. На этапе индукционной терапии периферическая нейротоксичность наблюдалась у 15 детей (36,5%), при этом тяжёлой степени (3–4 уровень токсичности) — у 6 пациентов (14,6%). На этапе консолидации периферическая нейропатия развилась у 18 детей (43,9%), в том числе тяжёлой степени — у 6 человек (14,6%). На поддерживающей химиотерапии данное осложнение преимущественно лёгкой степени (1–2 уровень токсичности) наблюдалось у 5 детей (12,2%), что достоверно реже по сравнению с этапами индукционной терапии ( $p<0,01$ ) и консолидации ( $p<0,001$ ).

На особом месте среди осложнений стоит токсическое воздействие системной интракраниальной и лучевой терапии на ЦНС. Лейкоэнцефалопатия — характерное и самое частое осложнение после интракраниального введения метотрексата [9]. Метотрексатная лейкоэнцефалопатия встречалась в 7,75% случаев (4 ребёнка), характеризовалась судорогами, инсульто-подобным синдромом и достоверно чаще наблюдалась на этапах индукционной и консолидирующей терапии (таблица 2).

Одним из специфических системных осложнений противоопухолевого лечения

является токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта, которая наиболее часто проявлялась в виде стоматита, диареи и панкреатита. Диарея представляет собой серьёзную проблему, которая затрагивает не только качество жизни, но и является жизнеугрожающим осложнением, приводящим к обезвоживанию и электролитным нарушениям. Кроме этого, развитие диареи значительно увеличивает риск инфекционных осложнений, особенно у детей с нейтропенией. Токсическая энтеропатия развивалась на всех этапах химиотерапии примерно с одинаковой частотой (таблица 2). Частота развития 1–2 степени тяжести энтероколитов составила 14,6% (6 пациентов), 3 степени тяжести — 12,2% (5 детей). Стоматит наблюдался у 10 детей (24,4%). Преобладали лёгкие формы стоматита, наблюдаемые у 6 детей (14,6%). Стоматит 3 степени тяжести зарегистрирован у 4 пациентов (9,8%). Достоверной разницы в развитии мукозита от этапа терапии не выявлено. Панкреатит является более редким и тяжёлым жизнеугрожающим осложнением химиотерапии. У 3 пациентов (7,3%) развился панкреатит 3 степени токсичности, у 1 ребёнка (2,4%) — 4 степени с летальным исходом.

Среди токсических осложнений ПХТ распространённым явлением являются аллергические реакции у пациентов, получающих препараты аспарагиназы. Частота побочных реакций на препараты L-аспарагиназы у пациентов с ОЛЛ варьирует от 10 до 30%, однако может достигать 75% и зависит от формы препарата: при применении пегилированной L-аспарагиназы (ПЕГ-аспарагиназа) аллергические реакции возникают реже — в 2–24% случаев [10]. В нашем случае аллергические проявления выявлены у 8 детей (19,5%), среди них у 6 человек (14,6%) — 1–2 степени токсичности в виде местных реакций. У 2 детей (4,9%) на введение L-аспарагиназы развилась аллергическая реакция 3 степени в виде отёка Квинке и бронхоспазма.

Тромботические осложнения выявлены у 2 детей (4,9%). У одного ребёнка развился катетер-ассоциированный тромбоз под-

ключичной вены. У второго пациента диагностирован синус-тромбоз сагittalного и поперечных синусов головного мозга.

### **Выходы:**

1. При лечении острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-MB-2008 у 100% детей отмечалось развитие гепатотоксичности, гематологической токсичности и развитие инфекционных осложнений.
2. Статистически значимо чаще токсические осложнения развивались на этапах индукционной и консолидирующей терапии по сравнению с этапом поддерживающей терапии, что закономерно обосновано более интенсивным режимом химиотерапии и более выраженным объёмом опухоли в дебюте заболевания и на начальных этапах лечения.
3. Проведение современных схем со проводительной терапии у пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2008, позволяет снизить частоту и тяжесть токсических осложнений.
4. Основной причиной летальности пациентов в ремиссии остаются инфекционные осложнения на фоне нейтропении и иммуносупрессии.
5. Программная полихимиотерапия ALL-MB-2008 является эффективным протоколом лечения острого лимфобластного лейкоза у детей с управляемым профилем токсичности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Библиографический список**

1. Коркина, Ю.С. Токсические эффекты программной полихимиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей / Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев // Медицинский оппонент. — 2023. — №1. — С. 29-32.
2. Ponte di Legno Toxicity Working G: Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia / B.O. Wolthers, T.L. Frandsen, A. Baruchel [et al.] // An observational pontedi legno toxicity working group study. Lancet Oncology. — 2017. — Vol. 18, №9. — P. 1238-1248. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2.
3. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia / A. Yeoh, A. Collins, K. Fox [et al.] // Pediatric Hematology On-

- cology — 2017. — Vol. 34, №1. — P. 38-42. DOI: 10.1080/08880018.2016.127623.
4. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy / K. Schmiegelow, K. Muller, S.S. Mogensen, [et al.] // F1000Res 6. — 2017. — 444. DOI: 10.12688/f1000research.10768.1.
5. Hough, R. Crisis management in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Putting right what can go wrong (emergency complications of disease and treatment) / R. Hough, A. Vora // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. — 2017. — P. 251-258. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.251.
6. Infection-Related Mortality in Children With Malignancy in England and Wales, 2003–2005 / J. Bate, S. Ladhami, M. Sharland // Pediatr Blood Can-
- cer. — 2009. — Vol. 53, №3. — P. 371–374.
7. Pediatric acute lymphoblastic leukemia / H. Inaba, C. Mullighan // Haematologica. — 2020. — Vol. 105, №11. — P. 2524–2539. DOI: 10.3324/haemato.2020.247031.
8. Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer / K.L. Bjornard, L.S. Gilchrist // Lancet Child Adolesc Health — 2018, Vol. 2, №10. — P. 744–754.
9. Magnetic resonance imaging of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / M.A. Badr, T.H. Hassan, K.M. El-Gerby [et al.] // Oncol. Lett. — 2013. — Vol. 5, №2. — P. 621–626.
10. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia / N. Hijjya, I.M. van der Sluis // Leuk Lymphoma. — 2016. — Vol. 57, №4. — P. 748–757. DOI: 10.3109/10428194.2015.1101098

**A. Demidenko, N. Klimkovich, I. Romashevskaya,  
S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

**TOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY FOR  
ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN  
ACCORDING TO THE ALL-MB-2008 PROTOCOL**

Despite advances in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children, the toxicity of chemotherapy remains an open question and requires further analysis and practical solutions to reduce the incidence and severity of complications. An analysis of the structure and frequency of toxic complications of polychemotherapy under the ALL-MB-2008 program was conducted in 41 children. Hematological toxicity, infectious toxicity, and hepatotoxicity were observed in 100% of patients throughout the entire treatment period. Toxic complications developed statistically significantly more frequently during the induction and consolidation therapy stages compared to maintenance therapy. Adequate supportive therapy can mitigate toxic complications and reduce mortality in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia.

**Key words:** *children, acute lymphoblastic leukemia, polychemotherapy, toxicity, supportive therapy*

*Поступила 24.09.2025*

УДК 616-006.448-076-08:575.174.015.3  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-65-71

Ж.М. Козич<sup>1</sup>, Т.В. Руденкова<sup>2</sup>,  
Н.Н. Климкович<sup>2</sup>, В.Н. Мартинков<sup>1</sup>,  
Ж.Н. Пугачева<sup>1</sup>, О.С. Былицкая<sup>1</sup>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ NRAS, KRAS, BRAF У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

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

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Множественная миелома (ММ) — гетерогенное заболевание, проходящее в своём развитии многоступенчатый процесс трансформации клеток, и характеризующееся высокой степенью разнообразия характеристик на молекулярно-генетическом уровне.

В исследование включено 55 пациентов с впервые выявленной ММ, проходивших обследование в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» (г. Гомель): 28 женщин (50,91%) и 27 мужчин (49,09%), медиана возраста составила 64,0 (56,0/70,0) года. Для выявления мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF проводили исследование с применением метода ПЦР в режиме реального времени.

Для гена NRAS частота выявления мутаций составила от 20,00% до 23,64%, гена KRAS – от 16,36% до 30,91%, гена BRAF – 21,82 процента. Сочетание двух мутаций обнаружено в 16,36% случаев, трёх мутаций – у 7,27% обследованных. Мутации в гене KRAS чаще встречались среди пациентов с секрецией IgA, с поражением костей без экстрамедуллярных очагов; при обнаружении мутантного Т-аллеля выявлены множественные изменения в костях с наличием экстрамедуллярных поражений. Достоверных ассоциаций с клинико-лабораторными параметрами и мутациями в генах BRAF и NRAS не установлено. Однако сочетанное носительство полиморфизмов с.1799T>A в гене BRAF и 181C>A в гене NRAS было зафиксировано у пациентов с ухудшением прогноза. Пациенты, имеющие сочетание мутаций KRAS/NRAS на момент первичной диагностики имели более агрессивное течение заболевания и более низкую беспрогрессивную выживаемость.

Установлен высокий уровень распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с впервые выявленной ММ. В ходе проведённых исследований выявлена ассоциация изученных мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF с некоторыми клинико-лабораторными параметрами и течением ММ.

**Ключевые слова:** множественная миелома, мутации генов, NRAS, KRAS, BRAF, прогрессия

### Введение

Множественная миелома (ММ) – это опухолевое заболевание, в основе которого лежит злокачественная пролиферация клональных плазматических клеток,рабатывающих моноклональный белок, сопровождающееся поражением различных органов с развитием почечной недостаточности, анемического синдрома, гиперкальциемии и деструктивными изменениями в костях [1]. Традиционно к прогностическим факторам при ММ относят клиническую стадию, количество клональных

плазматических клеток в костном мозге, уровень гемоглобина, кальция, креатинина, альбумина, а также концентрацию β2-микроглобулина, которая с одной стороны отражает степень пролиферации клеток, а с другой – функцию почек [2].

Молекулярные характеристики ММ высоко гетерогенны, т.к. в основе её развития лежат множественные молекулярно-генетические изменения в плазматических клетках. Знания в области патогенеза ММ значительно расширились, благодаря применению новых методов диагностики,

включающих флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH — fluorescence *in situ* hybridization), молекулярно-генетические исследования на основе ПЦР и секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing), применение которых позволило выявить ряд повторяющихся генных мутаций, имеющих прогностическое значение при ММ [3, 4].

Сигнальный путь MAPK (mitogen activated protein kinase — митоген-активируемой протеинкиназы) играет важную роль во многих биологических процессах, включая пролиферацию клеток, апоптоз, адгезию, миграцию и ангиогенез [5]. Изменения в генах RAS/RAF MAPK сигнального пути обнаруживаются при различных солидных опухолях (колоректальный, рак лёгких, рак поджелудочной железы), а также при заболеваниях системы кроветворения (острый лимфобластный и хронический миеломоноцитарный лейкозы, лимфома Ходжкина) [6, 7, 8].

В ряде исследований было показано, что патогенез и прогрессирование ММ могут быть ассоциированы с профилем однонуклеотидных замен в генах MAPK сигнального пути, таких как KRAS, NRAS и BRAF. Однонуклеотидные замены в генах KRAS/NRAS по данным различных авторов присутствуют в 20–60% и 45–80% случаев при впервые диагностированных и рецидивирующих/рефрактерных случаях ММ соответственно, а в гене BRAF встречаются у 5–25% пациентов с ММ [9].

Данные о диагностической и прогностической значимости изменений в генах KRAS, NRAS и BRAF у пациентов с ММ немногочисленны и противоречивы. Так, в ходе некоторых исследований было показано, что пациенты с однонуклеотидными заменами в гене KRAS, но без изменений в гене NRAS, имели более высокую опухолевую нагрузку в костном мозге и снижение выживаемости. В других исследованиях было показано, что у пациентов с однонуклеотидными заменами в гене NRAS, но без изменений в гене KRAS, клинические показатели и прогноз были хуже [10]. Резуль-

таты изучения молекулярно-генетического профиля при ММ зачастую неоднозначны, что делает актуальным дальнейшее изучение и поиск надёжных молекулярно-генетических маркеров, которые можно будет использовать для диагностики, прогнозирования клинического течения и исхода, а также для персонализированного подхода к лечению ММ.

**Цель исследования** — проанализировать частоту встречаемости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с впервые выявленной ММ и оценить их ассоциацию с клинико-лабораторными показателями.

### **Материал и методы исследования**

В исследование было включено 55 пациентов с впервые выявленной ММ, проходивших обследование в ГУ «РНПЦ РМИ-ЭЧ» с 2018 по 2024 г. (среднее время наблюдения составило 60 месяцев). Распределение по гендерному признаку было равномерным: 28 женщин (50,91%) и 27 мужчин (49,09%). Медиана возраста обследованных пациентов составила 64,0 (56,0/70,0) года. Диагноз ММ у пациентов был установлен в соответствии с критериями IMWG (2014) [11]. Всем пациентам выполнено обследование по протоколу ММ, включающее общеклинические исследования: общий и биохимический анализы крови, аспирационная биопсия костного мозга с иммунофенотипическим исследованием и забором материала на молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР, а также лучевые методы диагностики. В исследовании всем пациентам выполнена низкодозовая компьютерная томография (КТ) всего тела и диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела.

Выделение ДНК проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Эксперт» («АртБиоТех», РБ). Дополнительно проводили электрофоретический анализ полученных ампликонов и идентификацию выявленных полиморфизмов методом сиквенс-анализа по Сэнгеру с использованием прямого

и обратного праймеров на генетическом анализаторе «ABI Prism».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. При описании количественных признаков указывали медиану, 1 и 3 квартили ( $Me$  ( $Q_1/Q_3$ )). Для описания частоты выявления признаков приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для сравнения количественных показателей применяли критерии Манна — Уитни, Пирсона. Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана — Майера, значимость различий в выживаемости между группами определяли с использованием логрангового критерия. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными.

### **Результаты исследования**

В ходе клинико-лабораторного обследования 55 пациентов с впервые выявленной ММ было установлено, что заболевание чаще всего выявлено во второй стадии (по ISS) (72,73%), преобладали пациенты с множественными поражениями костей с наличием экстрамедуллярных поражений (41,82%), по иммунохимическому варианту превалировали пациенты с секрецией IgG (58,18%) и с секрецией лёгких цепей иммуноглобулинов (25,45%). Синдром гипервязкости за счёт повышенного содержания общего белка выявлен в 61,82 процента случаев. Превышение уровня  $\beta2$ -микроглобулина в сыворотке крови  $> 3$  мг/л за счёт опухолевого повреждения и поражения почек обнаружено в 63,64% случаев. Поражение почек установлено в 50,91 процента случаев. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ММ представлены в таблице.

При идентификации полиморфных вариантов гена NRAS (NM\_002524.5): rs121913254 (c.181C>A) и rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G), общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (CA) и мутантного (AA) генотипов, составила 20,00%, общая

доля мутантного аллеля A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 14,55 процента. В ходе оценки распространённости полиморфизма rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G) в гене NRAS доминирующим был дикий генотип AA (76,37%), также были выявлены гетерозиготные AT (1,82%) и AG (16,36%) генотипы и мутантные TT (1,82%) и GG (3,64%) генотипы. Общая доля мутантного аллеля T в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 2,73%, а общая доля мутантного аллеля G – 11,82 процента.

В ходе анализа распространённости полиморфизма rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G) в гене NRAS установлено, что

**Таблица – Клинико-лабораторные характеристики пациентов с впервые выявленной множественной миеломой (n=55)**

Показатель	Частота изучаемого показателя	
	n	%
Пол		
мужчины	27	49,09
женщины	28	51,9
Иммунохимический тип иммуноглобулина		
IgG	32	58,18
IgA	8	14,55
IgM	1	1,82
Легкие цепи	14	25,45
Биохимические показатели		
Уровень гемоглобина крови $< 110$ г/л	18	32,73
Содержание общего белка в сыворотке крови $\geq 85$ г/л	34	61,82
Уровень $\beta2$ -микроглобулина в сыворотке крови $> 3$ мг/л	35	63,64
Уровень ЛДГ в сыворотке крови $> 250$ Ед/л	6	10,91
Уровень креатинина в сыворотке крови $\geq 170$ мкмоль/л	28	50,91
Поражение костей скелета		
Отсутствуют	4	7,27
Единичные	8	14,55
Множественное	20	36,36
Множественное с наличием экстрамедуллярных поражений	23	41,82
Стадия (ISS)		
I	2	3,64
II	40	72,73
III	13	23,64

суммарная доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (AT/AG – 18,18%) и мутантных (TT/GG — 5,45%) генотипов, составила 23,63 процента.

При анализе частоты выявления полиморфизма rs121913530 (c.34G>C и c.34G>T) в гене KRAS установлено, что доминирующим был дикий генотип GG (69,09%); также были выявлены гетерозиготные GC (12,73%) и GT (3,64%) и мутантные CC (12,73%) и TT (1,82%) генотипы. Общая доля мутантного аллеля С в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 19,09%, общая доля мутантного аллеля T – 3,64 процента. Суммарная доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (GC/GT – 16,36%) и мутантных (CC/TT – 14,55%) генотипов, составила 30,91 процента. При изучении распространённости полиморфизма rs121913529 (c.35G>T и c.35G>C) в гене KRAS установлено, что доминирующим являлся дикий генотип GG (69,09%); также были выявлены гетерозиготные GT (16,36%) и GC (10,91%) генотипы и мутантный TT (3,64%) генотип. Образцов, несущих мутантный генотип CC, выявлено не было. Общая доля мутантного аллеля T в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 11,82%, а доля мутантного аллеля С – 5,45 процента. По оценке распространённости полиморфизма rs121913529 (c.35G>T и c.35G>C) в гене KRAS установлено, что общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных (GC/GT – 27,27%) и мутантного (TT – 3,64%, т.к. мутантный генотип CC не был выявлен в исследуемых образцах) генотипов, составила 30,91 процента. Полиморфизм c.38G>A (rs112445441) в гене KRAS ассоциирован с аминокислотной заменой глицина на аспарагин (G13D, Gly13Asp) в 13 положении полипептидной цепи. При оценке распространённости полиморфизма rs112445441 (c.38G>A) в гене KRAS установлено, что преобладающим являлся дикий генотип GG (83,64%); также были выявлены гетерозиготный GA (10,91%) и

мутантный AA (5,45%) генотипы. Общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (GA) и мутантного (AA) генотипов, составила 16,36 процента. Общая доля мутантного аллеля A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 10,91 процента.

В гене BRAF доминирующим был дикий генотип TT (78,18%), также были выявлены образцы, несущие гетерозиготный TA (14,55%) и мутантный AA (7,27%) генотипы. Общая доля образцов, имеющих нуклеотидные замены в составе гетерозиготного (TA) и мутантного (AA) генотипов, составила 21,82 процента. Общая доля мутантного аллеля A в составе гетерозиготных и мутантных генотипов составила 14,55 процента.

Полученные данные о распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF согласуются с результатами исследований других авторов. Так, в 2024 году в Wang Y. с соавт. Пекинского медицинского университета, было установлено, что гены KRAS, NRAS и BRAF относятся к ведущим драйверным генам при развитии ММ у пациентов центральных регионов Китая, с частотой встречаемости 29,1% для гена KRAS, 14,6% — для гена NRAS, 10,7% — для гена BRAF. Исследования, в том числе и с использованием секвенирования нового поколения, были проведены как в ходе диагностики впервые выявленных случаев ММ, так и при рецидивах заболевания. В результате обнаружено большое количество генетических событий, однако, лишь для некоторых генов были выявлены изменения, повторяющиеся более чем у 5% пациентов [9].

В нашем исследовании при статистическом анализе данных не было выявлено достоверной ассоциации наличия мутаций в генах KRAS, NRAS и BRAF с изменениями клинико-лабораторных показателей: концентрация гемоглобина <110 г/л (NRAS p=0,51, KRAS p=0,94, BRAF p=0,96), содержания общего белка в сыворотке крови ≥85 г/л (NRAS p=0,59, KRAS p=0,98, BRAF p=0,34), уровень ЛДГ в сыворотке крови (NRAS p=

0,48, KRAS p=0,68, BRAF p=0,26), содержание  $\beta$ 2-микроглобулина в сыворотке крови  $>3$  мг/л (NRAS p=0,32, KRAS p=0,48, BRAF p=0,76), содержание креатинина в сыворотке крови  $\geq 170$  мкмоль/л (NRAS p=0,69, KRAS p=0,55, BRAF p=0,74), поражение почек (NRAS p=0,67, KRAS p=0,35, BRAF p=0,94), а также ассоциации увеличения количества мутаций в зависимости от возраста (среди лиц моложе 65 лет и старше 65 лет для критерия  $\chi^2$  p=0,895, ОШ 0,83 (95%ДИ [0,05–13,94]). При этом для NRAS p=0,18, ОШ 2,53 (95%ДИ [0,64–9,92]), KRAS p=0,89, ОШ 0,92 (95%ДИ [0,27–3,13]), BRAF p=0,77 ОШ 0,82 (95%ДИ [0,23–3,00]).

В ходе анализа данных выявлены достоверные различия в распределении частот дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов для полиморфизма с.34G>C в гене KRAS среди пациентов с повышенной секрецией IgA, у которых достоверно чаще встречался мутантный генотип CC (p=0,015). По данным литературы у пациентов с увеличенной секрецией IgA заболевание протекает более злокачественно, так как имеет более высокий риск цитогенетических аномалий и экстрамедуллярных поражений, что необходимо учитывать на первом этапе лечения при выборе специфической терапии [11].

Поражение костей скелета, как основной симптом заболевания, встречается в 80% случаев при обследовании первичных пациентов ММ [12]. В нашей работе при оценке данных молекулярно-генетического анализа пациентов с ММ были выявлены достоверные различия в распределении частот дикого и мутантного аллелей в составе полиморфизма с.34 G>C в гене KRAS в зависимости от характера поражение костей. Мутантный аллель С достоверно чаще встречался среди пациентов с поражением костей без экстрамедуллярных очагов (p=0,01).

В ходе статистического анализа данных, полученных при выявлении полиморфизма 35G>T в гене KRAS, были выявлены достоверные различия в распределении частот дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов в зависимости от характера по-

ражения костей. У пациентов с поражением костей и наличием экстрамедуллярных очагов достоверно чаще был выявлен гетерозиготный GT генотип (p=0,05), также у этих пациентов установлено достоверное увеличение частоты мутантного аллеля Т (p=0,04). Для пациентов, в образцах которых было выявлено сочетание полиморфизмов в с.1799T>A гене BRAF и 181C>A в гене NRAS, зафиксировано ухудшение прогноза со снижением продолжительности безрецидивного периода, хотя достоверных различий не выявлено в сравнении с пациентами, в биологическом материале которых были выявлены единичные нуклеотидные замены или другие ассоциации полиморфизмов (p=0,92), а продолжительность безрецидивного периода составляла от 10 месяцев до 3 лет.

За время наблюдения прогрессия заболевания развилась в 92,73% (n=51) случаев. Анализ результатов общей выживаемости (ОВ) в зависимости от возраста среди пациентов, имевших в наличии хоть одну из мутаций, не выявил различий (p=0,115). При этом анализ ОВ в ассоциации с наличием мутаций в генах NRAS, KRAS или BRAF для включённых в исследование пациентов показал неоднородный результат с разбросом от 3 месяцев до 5 лет и более.

Среди пациентов с наличием мутации в KRAS прогрессия развилась в 66,7% случаев, KRAS/BRAF — 87,5% случаев, KRAS/NRAS/BRAF — в 76,9% случаев, NRAS — в 16% случаев, KRAS/NRAS — в 100% случаев.

При анализе БПВ среди пациентов с различными вариантами мутаций в генах и отсутствием их выявлены значимые различия. Так в группе пациентов с KRAS БПВ значимо была ниже в сравнении с группой с отсутствием мутаций (p=0,006), а также при сравнении наличия других мутаций соответственно (KRAS/BRAF (p=0,004), KRAS/NRAS (p<0,001), KRAS/NRAS/BRAF (p=0,005)).

Сочетание двух мутаций KRAS/NRAS оказалось самым неблагоприятным. Несмотря на то, что у пациентов данной

группы чаще встречались более низкие показатели гемоглобина, превышение уровня ЛДГ, креатинина, общего белка,  $\beta_2$ -микроглобулина, изменения соотношения  $\kappa/\lambda$ , поражение костей скелета с экстрамедуллярными поражениями в сравнении с пациентами, имеющими другие варианты мутаций, не обнаружено значимых различий по клинико-лабораторным параметрам (соответственно  $p=0,127$ ,  $p=0,394$ ,  $p=0,144$ ,  $p=0,175$ ,  $p=0,376$ ,  $p=0,178$ ,  $p=0,155$ ). Однако обнаружена значимая взаимосвязь с количеством клональных ПК в КМ  $>50\%$  ( $p=0,01$ ), а также самая низкая беспрогрессивная выживаемость ( $p<0,001$ ) ОШ 40,77 (95%ДИ [2,38–697,91]) (рисунок).

### Заключение

Анализ данных, полученных в ходе выполнения исследования, позволил установить высокий уровень распространённости мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с ММ.

Пациенты с ММ с мутациями в гене KRAS были ассоциированы с повышенной секрецией IgA с поражением костей без экстрамедуллярных очагов (мутантный С-аллель при замене  $c.34G>C$ ), а также с множественными изменениями в костях с наличием экстрамедуллярных поражений (мутантный Т-аллель при замене  $c.35G>T$ ). Для генов BRAF и NRAS достоверных ассоциаций с клинико-лабораторными показателями установлено не было. Однако сочетанное носительство полиморфизмов  $c.1799T>A$  в гене BRAF и  $181C>A$  в гене NRAS было зафиксировано у пациентов с более худшим прогнозом. Мы обнаружили, что пациенты, имеющие сочетание мутаций KRAS/NRAS на момент первичной диагностики имели более агрессивное течение заболевания и более низкую беспрогрессивную выживаемость. Для получения более значимых результатов необходимо исследование на большей когорте пациентов.

Установленная в исследовании высокая распространённость мутаций в изученных генах MAPK-сигнального пути подтверждает геномную нестабильность/

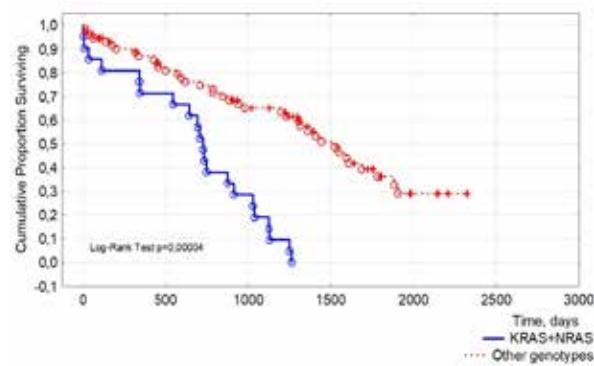


Рисунок – Беспрогрессивная выживаемость в зависимости от наличия мутаций

variability у пациентов с ММ. Молекулярно-генетические методы исследования могут рассматриваться как значимые в диагностике, прогнозировании и терапевтической стратификации ММ.

### Библиографический список

1. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology / S.K. Kumar, N.S Callande, M. Alsina, [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2017. – Vol. 15, №2. – P. 230-269.
2. Bergsagel, P.L. Prognostic factors in multiple myeloma: it's in the genes / P.L. Bergsagel // Clinical Cancer Research. – 2003. – Vol. 9, №2. – P. 533-534.
3. Mutation of NRAS but not KRAS significantly reduces myeloma sensitivity to single-agent bortezomib therapy / G. Mulligan, D.I. Lichter, D. Alessandra, [et al.] // Blood. The Journal of the American Society of Hematology. – 2014. – Vol. 123, №5. – P. 632-639.
4. Molecular heterogeneity of multiple myeloma: pathogenesis, prognosis, and therapeutic implications / A.L. Herve, M. Florence, M. Philippe [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, №14. – P. 1893-1897.
5. Fernández-Medarde, A. RAS in cancer and developmental diseases / A. Fernández-Medarde, E. Santos // Genes & cancer. – 2011. – Vol. 2, №3. – P. 344-358.
6. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer / S.A. Forbes, N. Bindal, S. Bamford, [et al.] // Nucleic acids research. – 2010. – Vol. 39, №1. – P. 945-950.
7. The molecular make up of smoldering myeloma highlights the evolutionary pathways leading to multiple myeloma / E.M. Boyle, S. Deshpande, R. Tycarenko, [et al.] // Nat. Commun. – 2021. – Vol. 12, №12(1). – P. 293. doi: 10.1038/s41467-020-20524-2.
8. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S.V. Rajkumar, M.A. Dimopoulos, A. Palumbo

- [et al.] // The Lancet oncology. – 2014. – Vol. 15, №12. – P. e538-e548.
9. Targeting signaling pathways in multiple myeloma: Pathogenesis and implication for treatments / J. Hu, W. X. Hu, J. Hu // Cancer letters. – 2018. – Vol. 414. – P. 214-221.
10. Сканирование мутации KRAS, NRAS, BRAF и PIK3CA методом плавления ДНК с использованием зондов TaqMan / И.В. Ботезату, И.О. Панчук, А.М. Строганова [и др.] //
- Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51, №1. – С. 50-58. – DOI 10.7868/S0026898417010062.
11. IgA type multiple myeloma, clinical features, and prognosis / L. Wang, F.Y. Jin, Y. Li [et al.] // Chinese medical journal. – 2018. – Vol. 131, №10. – P. 1249-1250.
12. Cardona-Benavides, I. J. Genetic abnormalities in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications / I.J. Cardona-Benavides, C. de Ramón, N.C. Gutiérrez // Cells. – 2021. – Vol. 10, №2. – P. 336.

**Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimkovich,  
V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay**

**CLINICAL SIGNIFICANCE OF MUTATIONS IN THE NRAS, KRAS,  
AND BRAF GENES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA**

Multiple myeloma (MM) is a heterogeneous disease that undergoes a multi-stage process of cell transformation in its development, including changes in the genetic profile due to additional events such as somatic mutations, epigenetic and chromosomal changes, which leads to the emergence of a pathological clone.

To identify mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes, DNA isolated from bone marrow samples of 55 patients with newly diagnosed MM was used. The studies were carried out using real-time PCR, melting curve analysis and electrophoresis analysis.

Among the examined patients with newly diagnosed MM, the mutation frequency for the NRAS gene ranged from 20,00% to 23,64%. For the KRAS gene, the frequency ranged from 16,36% to 30,91%. For the BRAF gene, the frequency was 21,82%. A combination of two mutations was detected in 16.36% of cases, and three mutations were found in 7,27% of the examined patients. In patients with MM, mutations in the KRAS gene were more common among patients with IgA secretion, bone lesions without extramedullary foci, as well as with multiple bone lesion and the presence of extramedullary lesions in the presence of the mutant T allele. No reliable associations with clinical and laboratory parameters were established between the detection of mutations in the BRAF and NRAS genes. However, the combined carriage of polymorphisms c.1799T>A in the BRAF gene and 181C>A in the NRAS gene was recorded in patients with a worse prognosis. Patients with a combination of KRAS/NRAS mutations at the time of primary diagnosis had a more aggressive course of the disease and lower progression-free survival.

A high prevalence of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes has been established in patients with newly diagnosed myeloma. Studies have revealed an association between the studied mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes and certain clinical and laboratory parameters and the course of MM.

**Key words:** multiple myeloma, mutations in gene, NRAS, KRAS, BRAF, prognosis

Поступила 05.11.2025

## ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВОЗБУЖДЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup>ГУ «Речицкий социальный пансионат «Уютный», г. Речица, Беларусь;

<sup>2</sup>ГНУ «Институт физиологии НАН Беларусь», г. Минск, Беларусь

Исследовали 105 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и коморбидной патологией. Дизайн: обсервационное клиническое исследование в специально сформированных группах. Цель: изучение особенностей реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на эмоциональное возбуждение у пациентов с АГ и ассоциированными клиническими состояниями (АКС). Задачи: определить клиническое значение вегетативного индекса Кердо (ВИК) у пациентов с АГ и АКС; найти признаки повышенной активности РААС при эмоциональном возбуждении; оценить клиническую значимость повышенной активности РААС; определить практическую значимость выявления признаков повышенной активности РААС.

В результате исследования сделаны следующие выводы.

Испытуемые с «парасимпатикотонией» (ВИК < -10,0) были старше, среди них чаще встречались II и III степень АГ, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1 и 2а степени, в то время, как испытуемые с «нормотонией» (-10,0 ≤ ВИК ≤ 10,0) и «симпатикотонией» (ВИК > 10,0) между собой не отличались. Критериями повышенной активности РААС у пациентов с АГ являются прирост показателей в состоянии эмоционального возбуждения к предшествующему состоянию покоя выше найденного порогового значения: диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 4 мм рт. ст. и ВИК ≥ 19,0 ед., а также прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) < 11 уд/мин. Клинически повышенная активность РААС при эмоциональном возбуждении отличается большей частотой встречаемости среднеговысокого ССР, кардиосклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). По возрасту, полу и другим социальным признакам различий между группами с разной активностью РААС не обнаружено. При среднем и очень высоком ССР прирост ДАД выше порогового значения встречался у 79,6%, изменение ВИК встречалось у 50,5% испытуемых.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эмоциональное возбуждение, клиническая ролевая игра, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вегетативный индекс Кердо

### Введение

Психологические факторы сердечно-сосудистого риска играют важную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Несмотря на очевидную значимость, основной упор в функциональных исследованиях отводят пробам с дозированной физической нагрузкой (тредмил-тест и велоэргометрия), а психологические стимулы

используют редко и ограниченно [1]. Такое невнимание объясняется двумя причинами. Во-первых, не существует универсального стимула, способного вызвать одинаковый эмоциональный ответ не только у разных людей, получающих его одновременно в одинаковых условиях, но и у одного и того же человека в отличающихся обстоятельствах и времени, что нарушает одно из важнейших условий эксперимента — вос-

производимость полученных результатов. Во-вторых, психологическую нагрузку зачастую подменяют результатами психометрических исследований, а полученные результаты измерений интерполируют на всех пациентов с изучаемой кардиологической патологией. Например, считают, что высокий уровень личностной тревоги утяжеляет и делает лабильным течение АГ [2], а депрессия ухудшает прогноз всех пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [3].

В действительности психологические факторы влияют на сердечно-сосудистую систему (ССС) опосредованно через психоэмоциональные состояния — эмоциональное возбуждение различных модальностей. Чем выше уровень тревоги или депрессии, тем чаще и интенсивнее человек переживает эмоции модальностей «Страх» или «Печаль». При расстройстве адаптации истощаются резервы психики, поддерживающие состояние эмоционального равновесия. Помимо увеличения эмоциональной нагрузки необходимо также, чтобы ССС была чувствительной к эмоциональному возбуждению, тогда её функциональные резервы начнут испытывать двойную нагрузку (физическую и психическую), что ускорит их истощение и приведёт к срыву адаптации — развитию болезни.

При АГ усиливается активность симпатоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) и ослабевают механизмы отрицательной обратной связи, нормализующие артериальное давление (АД). В отличие от САС, роль РААС в повышении АД во время стресса является опосредованной. Рост общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и объёма циркулирующей крови (ОЦК) способствует чрезмерному увеличению АД при активации САС и затрудняет снижение АД при активации артериальных барорефлексов. Активность регуляторных систем можно косвенно оценить по основным (sistолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС)) и производным показателям гемодинамики. Если

сдвиги соответствующих функциональных показателей при эмоциональном возбуждении превышают пороговое значение, то функционирование связанной с ними регуляторной системы является нарушенной. В настоящей работе исследованы способы оценки нарушения работы РААС во взаимосвязи с клиникой АГ и ИБС.

**Цель исследования:** изучение особенностей реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с АГ и ИБС.

**Задачи исследования:**

1. Определить взаимосвязь значения показателя ВИК с клиникой АГ и ИБС.

2. Найти признаки повышенной активности РААС при эмоциональном возбуждении, рассчитав разности показателей ДАД, ЧСС и ВИК, измеренных непосредственно до и во время эмоционального ответа.

3. Оценить клиническую значимость повышенной активности РААС путём сравнения степени выраженности и частот встречаемости АГ, ИБС (атеросклеротического кардиосклероза), ХСН, в группах с разной степенью отклонения показателей гемодинамики.

4. Определить практическую значимость выявления признаков повышенной активности РААС: найти её связь с возрастом, социальными признаками, оценить распространённость среди пациентов кардиологического профиля.

**Дизайн исследования:** обсервационное клиническое исследование в специально сформированных группах.

**Объект исследования:** пациенты с АГ и ИБС, синдромом вегетативной дисфункции (СВД) с гипертензивной реакцией АД.

**Предмет исследования:** реактивность РААС в ответ на эмоциональное возбуждение и её взаимосвязь с клинической картиной АГ и ИБС.

**Критериями включения в исследование было наличие АГ, ИБС (атеросклеротический кардиосклероз), ХСН или СВД с гипертензивной реакцией АД.**

**Критерии исключения:** инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия напря-

жения; нарушения ритма сердца, сопровождающиеся клиническими проявлениями или гемодинамическими нарушениями; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации; психотические расстройства различного генеза в стадии обострения; отказ от подписания информированного письменного согласия.

### **Материал и методы исследования**

Исследование было проведено в учреждении здравоохранения «Речицкая центральная районная больница» в 2014–2016 годах. Исследовано 105 пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении или проходивших обследование в отделении функциональной диагностики. Предварительно из медицинской документации собирали анкетные сведения, клинические диагнозы, данные о проводимом лечении. С пациентами, подходящими под критерии включения/исключения, проводили информирование о сущности и порядке исследования. С людьми, подписавшими письменное согласие, проводили серию из 4-х клинических ролевых игр для вызова эмоциональной реакции модальностей «Гнев», «Страх», «Печаль» и «Радость». Клиническая ролевая игра проходила в форме диалога между исследователем и пациентом, в котором воспроизводили важные моменты жизни из прошлого или вероятные события будущего человека. Погружаясь в переживания, пациент давал эмоциональный ответ требуемой модальности, после чего игру останавливали и фиксировали результаты: модальность и сила ответа, САД, ДАД, ЧСС. Способ стимуляции эмоций запатентован в Беларуси [5] и внедрён в качестве методических рекомендаций в практическое здравоохранение [6].

Для оценки реакции ССС на эмоциональное возбуждение рассчитывали разность между значениями функциональных параметров (ФП) ССС непосредственно до и во время эмоционального ответа. Полученные разности сортировали по величине и выбирали порог деления — промежуточную величину разности исследуемого

ФП, по которому формировали 2 группы. В Группу 1 включали пациентов с разностью ФП ниже порогового во всех 4-х пробах. В Группу 2 включали пациентов, у которых разность ФП возбуждения и покоя превышала пороговое значение хотя бы в одной из 4-х проб. Далее группы анализировали с помощью методов описательной и сравнительной статистики. Рассматривали распределение антропометрических, социальных, клинических признаков. Математическую обработку проводили в программах Microsoft Excel из лицензионного программного пакета Microsoft Office 2021 (Microsoft, USA) и Statistica 10 (Tibco, USA).

### **Результаты исследования**

Средние возраст обследуемых пациентов составил 49,2 года, рост — 169,5 см, масса тела — 84,2 кг. Среди обследованных пациентов мужчин — 63 (60,0%), женщин — 42 (40,0%); городских — 83 (79,0%), сельских — 22 (21,0%); со средним образованием — 15 (14,3%), средним специальным — 59 (56,2%), высшим — 31 (29,5%); семейных — 85 (81,0%), одиноких — 20 (19,0%); рабочих — 42 (40,0%), служащих — 25 (23,8%), руководителей — 10 (9,5%), пенсионеров — 27 (25,7%), безработных — 1 (1,0%).

У пациентов с АГ показатель  $\text{ВИК} = 100 \times (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС})$  отражает в большей степени активность РААС, чем вегетативный баланс, как у здоровых людей [7]. При высокой активности РААС ЧСС угнетается под действием отрицательной обратной связи артериальных барорефлексов в ответ на высокое АД, а ДАД увеличивается в ответ на рост ОПСС и ОЦК. В результате показатель ВИК смещается в отрицательную зону, что было подтверждено экспериментально. Для этого пациентов разделили на 3 группы. В Группе 1 ( $n=64$ , 68,0%), среднее значение ВИК было меньше -10,0, что соответствует парасимпатикотонии. В Группе 2 ( $n=26$ , 24,7%), среднее значение ВИК находилось в промежутке от -10,0 до 10,0 — нормотония. В Группе 3 ( $n=16$ , 16,3%) среднее значение

ВИК было больше 10,0 — симпатикотония. С помощью рангового дисперсионного анализа (ДА) для независимых выборок Краскела — Уоллиса было определено, что группы отличались по возрасту ( $H^2_{105}=12,95$ ,  $p=0,0015$ ), полу ( $H^2_{105}=7,96$ ,  $p=0,0187$ ), степени АГ ( $H^2_{105}=6,77$ ,  $p=0,034$ ) и сердечно-сосудистого риска (ССР) ( $H^2_{105}=9,36$ ,  $p=0,0093$ ). Апостериорный анализ с поправкой Бонферрони на три парных сравнения ( $\alpha <0,05$ ,  $p<0,017$ ) выявил парные межгрупповые различия в клинических признаках и в возрасте. В Группе 1 испытуемые были старше, среди них чаще встречались II и III степень АГ, высокий и очень высокий ССР и ХСН 1 и 2а степени; группы 2 и 3 между собой не отличались. Ниже представлена статистика выявленных различий.

АГ II–III степени: Группа 1 — 76,6%, Группа 2 — 38,5%,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса=10,26, d.f.=1,  $p <0,001$ , КП=0,34, сила связи — умеренная; высокий — очень высокий ССР: Группа 1 — 78,1%, Группа 2 — 50,0%,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса=5,69, d.f.=1,  $p=0,017$ , КП=0,27, сила связи — слабая; ХСН 1–2а степени: Группа 1 — 75,0%, Группа 2 — 42,3%,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса=7,36, d.f.=1,  $p=0,007$ , КП=0,30, сила связи —

умеренная. Возраст: Группа 1 — медиана 54,5 года, Группа 2 — медиана 41,5 года,  $U[64:26]=499,0$ ,  $z=2,96$ ,  $p=0,003$ ; Группа 1 — медиана 54,5 года, Группа 3 — медиана 45,0 лет,  $U[64:15]=268,0$ ,  $z=2,65$ ,  $p=0,008$ .

Сравнительный анализ отклонений показателей ДАД и ЧСС при эмоциональном возбуждении подтвердил найденный механизм реакции РААС у пациентов с АГ.

Обнаружена прямая связь между приростом ДАД во время эмоционального возбуждения и степенью тяжести исследуемых болезней системы кровообращения (БСК). Для этого выборка была поделена на две группы. Группу 1 ( $n=25$ ) составили пациенты, у которых разница ДАД во всех 4-х пробах была менее 4 мм рт. ст. В Группу 2 ( $n=80$ ) вошли пациенты, у которых хотя бы в одной пробе разница ДАД была не менее 4 мм рт. ст. Результаты сравнения частот встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при приросте ДАД более 4 мм рт. ст. представлены в таблице 1.

В Группе 2 чаще встречался средний/высокий риск АГ и чаще назначали ингибиторы АПФ: риск АГ 2–4 (Группа 1 — 76,0%, Группа 2 — 92,5%, двусторонний точный критерий Фишера,  $p=0,034$ , КП=0,22, сила связи — слабая); ингибиторы АПФ (Группа

**Таблица 1** — Сравнение частот встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при приросте ДАД более 4 мм рт. ст.

Критерий	Признак	Группа 1, n=25	Группа 2, n=80	p
Степень АГ	Нет АГ, АГ I ст.	13 (52,0%)	25 (31,3%)	0,060
	АГ II–III ст.	12 (48,0%)	55 (68,8%)	
ССР	Нет АГ, риск 1	6 (24,0%)	6 (7,5%)	0,034
	АГ, риск 2–4	19 (76,0%)	74 (92,5%)	
ХСН	Нет ХСН	11 (44,0%)	28 (35,0%)	0,416
	ХСН 1–2а	14 (56,0%)	52 (65,0%)	
Кардиосклероз	Нет	11 (44,0%)	35 (43,8%)	0,982
	Есть	14 (56,0%)	45 (56,3%)	
ИБС	Нет ИБС, ССН: ФК 1	21 (84,0%)	61 (76,3%)	0,581
	ИБС ССН: ФК 2–3	4 (16,0%)	19 (23,8%)	
СВД	Нет	22 (88,0%)	72 (90,0%)	0,721
	Есть	3 (12,0%)	8 (10,0%)	

Примечание: Группа 1 — испытуемые с приростом ДАД до 4 мм рт. ст.; Группа 2 — испытуемые с приростом ДАД от 4 мм рт. ст. и выше; p — вероятность принятия гипотезы о равенстве распределений.

1 — 36,0%, Группа 2 — 62,5%,  $\chi^2=5,43$ , d.f.=1, p=0,020, КП=0,22, сила связи — слабая). По отношению к среднему — очень высокому ССР чувствительность пробы составила 79,6%, специфичность — 50,0 процентов.

Также у исследуемых пациентов была обнаружена обратная связь между приростом ЧСС во время эмоционального возбуждения и степенью тяжести БСК. По данному признаку разделили пациентов следующим образом: в Группу 1 (n=90) вошли пациенты, у которых разность ЧСС между состоянием эмоционального возбуждения и предшествующем состоянием покоя во всех 4-х измерениях была до 11 уд/мин; в Группу 2 (n=15) вошли люди с разностью ЧСС хотя бы в одном измерении от 11 уд/мин. и выше. Результаты сравнения данных групп пациентов приведены в таблице 2.

В Группе 1 чаще регистрировали АГ II–III степени (Группа 1 — 67,8%, Группа 2 — 40,0%, двусторонний точный критерий Фишера, p=0,047, КП=0,20, сила связи — слабая), высокий/очень высокий ССР (Группа 1 — 70,2%, Группа 2 — 40,0%, двусторонний точный критерий Фишера, p=0,019, КП=0,23, сила связи — слабая), ХСН 1–2а (Группа 1 — 68,9%, Группа 2 — 26,7%, двусторонний точ-

ный критерий Фишера, p=0,003, КП=0,29, сила связи — слабая) и кардиосклероз (Группа 1 — 61,1%, Группа 2 — 26,7%,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса=4,88, d.f.=1, p=0,027, КП=0,24, сила связи — слабая).

В норме при симпатической активации одновременно с ростом сердечного выброса происходит снижение ОПСС, что позволяет поддерживать АД на одном уровне независимо от величины ЧСС. Однако у пациентов с АГ и избыточной активностью РААС сопротивление сосудов остаётся постоянно высоким, что приводит к чрезмерному росту АД. В результате срабатывают артериальные барорефлексы, которые снижают ЧСС для уменьшения АД, что объясняет обнаруженные клинические различия между группами.

Производный показатель ВИК наиболее полно отражает активность РААС у пациентов с АГ, так как учитывает одновременные изменения ДАД и ЧСС. Для оценки связи между величиной изменения ВИК и степенью тяжести БСК было проведено сравнение пациентов между собой: в Группу 1 (n=56) вошли лица, у которых модуль разности ВИК между состоянием эмоционального возбуждения и предшествующем состоянием покоя во всех 4-х измерениях был

**Таблица 2** — Сравнение частот встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при приросте ЧСС более 11 уд/мин.

Критерий	Признак	Группа 1, n=90	Группа 2, n=15	p
Степень АГ	Нет АГ, АГ I ст.	29 (32,2%)	9 (60,0%)	0,047
	АГ II–III ст.	61 (67,8%)	6 (40,0%)	
ССР	Нет АГ, риск 2	25 (27,8%)	9 (60,0%)	0,019
	АГ, риск 2–4	65 (72,2%)	6 (40,0%)	
ХСН	Нет ХСН	28 (31,1%)	11 (73,3%)	0,003
	ХСН 1–2а	62 (68,9%)	4 (26,7%)	
Кардиосклероз	Нет	35 (38,9%)	11 (73,3%)	0,027
	Есть	55 (61,1%)	4 (26,7%)	
ИБС	Нет ИБС	62 (68,9%)	13 (86,7%)	0,222
	ИБС ССН: ФК 1–3	28 (31,1%)	2 (13,3%)	
СВД	Нет	82 (91,1%)	12 (80,0%)	0,191
	Есть	8 (8,9%)	3 (20,0%)	

Примечание: Группа 1 — испытуемые с приростом ЧСС до 11 уд/мин; Группа 2 — испытуемые с приростом ЧСС от 11 уд/мин и выше; p — вероятность принятия гипотезы о равенстве распределений.

**Таблица 3** — Сравнение частот встречаемости сердечно-сосудистых осложнений при модуле разности ВИК не менее 19 единиц

Критерий	Признак	Группа 1, n=56	Группа 2, n=49	p
Степень АГ	Нет АГ	11 (19,6%)	8 (16,3%)	0,852
	АГ I–III ст.	45 (80,4%)	41 (83,7%)	
ССР	Нет АГ, риск 1	10 (17,9%)	2 (4,1%)	0,033
	АГ, риск 2–4	46 (82,1%)	47 (95,9%)	
ХСН	Нет, ХСН 1	47 (83,9%)	46 (93,9%)	0,197
	ХСН 2а	9 (16,1%)	3 (6,1%)	
Кардиосклероз	Нет	31 (55,4%)	15 (30,6%)	0,011
	Есть	25 (44,6%)	34 (69,4%)	
ИБС	Нет ИБС, ССН: ФК 1	48 (85,7%)	34 (69,4%)	0,044
	ИБС ССН: ФК 2–3	8 (14,3%)	15 (30,6%)	
СВД	Нет	47 (83,9%)	47 (95,9%)	0,058
	Есть	9 (16,1%)	2 (4,1%)	

Примечание: Группа 1 — испытуемые с модулем разности ВИК до 19; Группа 2 — испытуемые модулем разности ВИК от 19 мм рт. ст. и выше; p — вероятность принятия гипотезы о равенстве распределений.

менее 19,0 единиц. В Группу 2 (n=49) вошли пациенты с модулем разности ВИК хотя бы в одном измерении не менее 19,0 единиц. В таблице 3 представлены соответствующие результаты сравнения частот встречаемости сердечно-сосудистых осложнений.

В Группе 2 чаще выявляли средний — очень высокий ССР (Группа 1 — 82,1%, Группа 2 — 95,9%, двусторонний точный критерий Фишера, p=0,033, КП=0,21, сила связи — слабая), кардиосклероз (Группа 1 — 44,6%, Группа 2 — 69,4%,  $\chi^2=6,50$ , d.f.=1, p=0,011, КП=0,24, сила связи — слабая) и ССН ФК 2–3 (Группа 1 — 14,3%, Группа 2 — 30,6%,  $\chi^2=4,07$ , d.f.=1, p=0,044, КП=0,19, сила связи — слабая). В качестве медикаментозной терапии в Группе 2 чаще назначали антиаритмические препараты (Группа 1 — 7,1%, Группа 2 — 22,5%,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса=3,83, d.f.=1, p=0,050, КП=0,21, сила связи — слабая).

Обнаруженная реакция показателя ВИК на эмоциональное возбуждение является следствием АГ, осложняющим течение ИБС — патологий, связанных с чрезмерной активностью РААС. По отношению к среднему — очень высокому ССР чувствительность пробы составила 50,5%, специфичность — 83,3%.

С помощью кластерного анализа (метод k-средних на постоянных интервалах) встречаемости положительных результатов проб среди испытуемых обнаружено 2 кластера (n=56 и n=49) с евклидовым расстоянием между центрами  $d_{1,2}=0,594$ . Результаты сравнения частот встречаемости положительных результатов проб среди данных пациентов представлены в таблице 4.

В Кластере 2 чаще определяли превышение пороговых значений при эмоциональном возбуждении разности показателей ДАД (Кластер 1 — 66,1%, Кластер 2 — 87,8%,  $\chi^2=6,77$ , d.f.=1, p=0,009, КП=0,25, сила связи — слабая) и ВИК (Кластер 1 — 0,0%, Кластер 2 — 100,0%,  $\chi^2=105$ , d.f.=1, p<0,001, КП=1, сила связи — очень высокая). Таким

**Таблица 4** — Сравнение частот встречаемости положительных результатов проб среди пациентов

Функциональный показатель	Кластер		p
	1, n=56	2, n=49	
ДАД	37 (66,1%)	43 (87,8%)	0,009
ЧСС	5 (8,9%)	10 (20,4%)	0,162
ВИК	0 (0%)	49 (100%)	<0,001

Примечание: p — вероятность принятия гипотезы о равенстве распределений.

образом, изменение показателя ВИК  $\geq 19,0$  при эмоциональном возбуждении наиболее полно отражает реактивность РААС.

### Выводы

1. У пациентов с АГ показатель ВИК отражает в большей степени активность РААС, чем вегетативный баланс здоровых людей. Испытуемые с «парасимпатикотонией» (ВИК  $< -10,0$ ) были старше, среди них чаще встречались II и III степень АГ, высокий и очень высокий ССР и ХСН 1 и 2а степени, в то время как испытуемые с «нормотонией» ( $-10,0 \leq \text{ВИК} \leq 10,0$ ) и «симпатикотонией» (ВИК  $> 10,0$ ) между собой не отличались.

2. Критериями повышенной активности РААС у пациентов с АГ являются прирост показателей в состоянии эмоционального возбуждения к предшествующему состоянию покоя выше найденного порогового значения: ДАД  $\geq 4$  мм рт. ст. и ВИК  $\geq 19,0$  ед. Косвенно о повышенной активности РААС также свидетельствует прирост ЧСС  $< 11$  уд/мин. Изменение показателя ВИК при эмоциональном возбуждении наиболее полно отражает реактивность РААС.

3. Клинически повышенная активность РААС при эмоциональном возбуждении отличается большей частотой встречаемости среднего/высокого ССР, кардиосклероза и ИБС: ССН ФК 2–3. Пациентам с чрезмерным увеличением ДАД чаще назначались ингибиторы АПФ, а с чрезмерным изменением ВИК — антиаритмические препараты.

4. По возрасту, полу и другим социальным признакам различий между группами

с разной активностью РААС обнаружено не было. При среднем-очень высоком ССР прирост ДАД выше порогового значения встречался у 79,6%, изменение ВИК встречалось у 50,5% пациентов.

### Библиографический список

1. Функциональные пробы с физическими и психоэмоциональными нагрузками у человека: пособие для студентов гуманит. фак. спец. 1-86 01 01 «Социальная работа (по направлениям)» и 1-23 01 04 «Психология» / Н.Г. Аринчина, В.И. Дунай, А.Н. Антоненко [и др.] – Минск: БГУ, 2007. – 55 с.
2. Влияние тревожно-депрессивных расстройств на развитие резистентной артериальной гипертензии / Ю.В. Пчеленок, А.В. Фомичева, М. Канаева [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – Т. 21, №2. – С. 51–57.
3. Роль психоэмоциональных факторов в оценке прогноза разных типов инфаркта миокарда / В.И. Кинаш, В.В. Кашталап, А.С. Воробьев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, №2. – С. 21–26.
4. Pharmacological Treatment for Neuroinflammation in Stress-Related Disorder / D.H. Lee, J.Y. Lee, D.Y. Hong [et al.] // Biomedicines. – 2022. – № 10. – P. 14.
5. Способ выявления повышенной реактивности сердечно-сосудистой системы на эмоциональную нагрузку у пациента с эссенциальной гипертензией: пат. ВУ 21639 / П.С. Лапанов, С.А. Игумнов, Д.П. Саливончик, В.И. Бронский. – Опубл. 28.02.2018.
6. Метод оценки чувствительности сердечно-сосудистой системы к интенсивным однократным психоэмоциональным воздействиям / П.С. Лапанов, Д.П. Саливончик, С.А. Игумнов [и др.] – Утв. МЗ Республики Беларусь 25 апреля 2019 года, Рег. № 036-0419. 31 с.
7. Демин, А.В. Физическая интерпретация вегетативного индекса Кердо / А.В. Демин, А.И. Иванов // Образование. Наука. Научные кадры. – 2013. – № 2. – С. 151–156.

P.S. Lapnov, Y.V. Lemeshko

## FEATURES OF THE REACTION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM TO EMOTIONAL EXCITEMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Aim: to study the features of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) response to emotional arousal in patients with arterial hypertension (AH) and associated clinical conditions (ACS). Objectives: 1) to determine the clinical significance of the Kerdo autonomic index (KAI) in patients with hypertension and ACS; 2) to find signs of increased RAAS activity during emotional arousal; 3) to assess the clinical significance of increased RAAS activity; 4) To determine the practical significance of identifying signs of increased RAAS activity.

A total of 105 patients with hypertension and comorbid pathology were studied. Design: observational clinical study in specially formed groups.

Conclusions: 1) subjects with «parasympathicotonía» ( $KAI < -10,0$ ) were older, among them there were more often II and III degrees of hypertension, high and very high cardiovascular risk (CVR) and chronic heart failure (CHF) of 1 and 2a degrees, while subjects with «normotonia» ( $-10,0 \leq KAI \leq 10,0$ ) and «sympathicotonía» ( $KAI > 10,0$ ) did not differ from each other; 2) criteria for increased RAAS activity in patients with hypertension are an increase in indicators in a state of emotional arousal to the previous state of rest above the found threshold value: diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 4$  mm Hg and  $KAI \geq 19,0$  units, as well as an increase in heart rate (HR)  $< 11$  beats / min. 3) Clinically increased RAAS activity during emotional arousal is characterized by a higher incidence of moderate-high CVR, cardiosclerosis, and coronary heart disease (CHD); 4) No differences were found between groups with different RAAS activity by age, gender, and other social characteristics. With moderate-very high CVR, an increase in DBP above the threshold was observed in 79,6%, and a change in KAI was observed in 50,5%.

**Key words:** arterial hypertension, emotional arousal, clinical role-playing game, renin-angiotensin-aldosterone system, Kerdo autonomic index

Поступила 10.09.2025

УДК 618.146-006.6-055.2-078-092:575.22:  
578.827.1(476.2)  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-80-86

**О.П. Логинова<sup>1</sup>, Е.Л. Гасич<sup>2</sup>,**  
**Н.И. Шевченко<sup>1</sup>, А.В. Воропаева<sup>1</sup>,**  
**Ж.Н. Медведева<sup>1</sup>, Э.А. Домонова<sup>3</sup>**

## **ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА И ЕГО ГЕНОТИПОВ У ЖЕНЩИН Г. ГОМЕЛЯ И ГОМЕЛЬСКОГО РАЙОНА**

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

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

<sup>3</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии», г. Москва, Россия

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему остаётся серьёзной проблемой современного здравоохранения. РШМ является четвёртым по распространённости видом рака у женщин во всём мире; по оценкам, в 2020 г. зарегистрировано 604 000 новых случаев заболевания и 342 000 случаев смерти от него. Эффективным и экономически обоснованным методом профилактики РШМ является профилактическая вакцинация против вируса папилломы человека в сочетании со скринингом и лечением предраковых поражений. Выбор вакцины зависит от циркулирующих генотипов ВПЧ ВКР в различных регионах.

В статье представлены результаты изучения распространённости вируса папилломы человека и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района. Установлено, что с наибольшей частотой выявлялись 16, 51 и 58 генотипы ВПЧ, их наибольшая частота представлена в возрастных группах 18–24 года и 25–29 лет при дисплазии шейки матки. В соответствии с полученными результатами обоснованной является тактика проведения вакцинации от ВПЧ ВКР с целью профилактики РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, генотип, цервикальная дисплазия, ПЦР-исследование

### **Введение**

Для женщин рак шейки матки (РШМ) является наиболее распространённым видом рака и наиболее частой причиной смерти от рака во всём мире. Вирус папилломы человека (ВПЧ) причинно связан с более чем 90% случаев рака шейки матки [1].

ВПЧ относится к семейству папилломавирусов, роду паповавирус; человек является его единственным хозяином. Вирусы папилломы человека, которые поражают эпителий слизистых оболочек, определяются как альфа-папилломавирусы. Сегодня идентифицировано более 200 типов ВПЧ, более 40 из которых поражают область половых органов. На основании их канцерогенности альфа-ВПЧ слизистых оболочек классифицируется как ВПЧ высокого канцерогенного риска и ВПЧ низко-

го канцерогенного риска (ВПЧ ВКР и ВПЧ НКР). ВПЧ ВКР тесно связан с развитием злокачественных карцином, а ВПЧ НКР в основном вызывает доброкачественные бородавки. 15 генотипов ВПЧ классифицированы как ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82), 12 — как ВПЧ НКР (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81). На основании активности ВПЧ геном вируса подразделяется на три области: длинная контрольная область (LCR) или некодирующая восходящая регуляторная область (URR), поздняя (L) область и ранняя (E) область, среди которых область E кодирует шесть ранних регуляторных белков (E1, E2, E4, E5, E6 и E7), а область L кодирует структурные белки (L1 и L2), которые выполняют различные функции: E1 и E2 модулируют транскрипцию и ре-

пликацию, E5, E6 и E7 модулируют процесс трансформации, а L1 и L2 составляют вирусный икосаэдрический капсид [2].

Наибольшей трансформирующей активностью в отношении эпителия шейки матки обладают 14 генотипов ВПЧ, относящихся к филогенетическим группам: α9 — 16, 31, 33, 35, 52, 58 генотипы, α7 — 18, 39, 45, 59, 68 генотипы, α5 — 51 генотип и α6 — 56 и 66 генотипы, ответственные за развитие РШМ в 95% случаев [3].

Согласно данным Global Cancer Statistics за 2020 год [4], РШМ является четвёртым по частоте диагностируемым видом рака и четвёртой ведущей причиной смерти от рака у женщин во всём мире, с предполагаемым числом новых случаев 604 000 и количеством смертей — 342 000. Подавляющее большинство случаев РШМ обнаруживается в Африке к югу от Сахары, Южной Америке и Юго-Восточной Азии; почти 70% мирового бремени заболевания приходится на менее развитые страны. В настоящее время ликвидация РШМ является серьёзной проблемой общественного здравоохранения во всём мире [4].

В Республике Беларусь хотя и отмечается тренд снижения заболеваемости РШМ, но этот показатель по-прежнему находится на высоком уровне. В 2022 году стандартизованный показатель заболеваемости РШМ в нашей стране составил 10,8 (10–11,7) на 100 тыс., а в Гомельской области — 11,1 (9,1–13,9) на 100 тыс. При этом в республике и Гомельской области отмечается снижение стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости с одинаковыми темпами (-1,4 (-2,42–0,41)% в год и -1,7 (-4,13–0,8)% в год соответственно) [5].

С целью снижения заболеваемости РШМ и предотвращения тяжёлых предопухолевых изменений шейки матки Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендовано проведение регулярного скрининга на ВПЧ ВКР, который является одной из стратегий профилактики РШМ. Для ликвидации этого заболевания ВОЗ рекомендует, чтобы 70% женщин прошли

скрининг с помощью высокоэффективного теста на ДНК ВПЧ ВКР к 35 годам и повторно — к 45 годам к 2030 году [6, 7].

Для разработки эффективных стратегий предотвращения развития РШМ необходимо проводить исследования, направленные на изучение частоты инфицирования и установления генотипического пейзажа ВПЧ ВКР в различных странах или отдельных регионах одной страны.

**Цель исследования** — оценить распространённость и характеристику встречаемости генотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска у женщин г. Гомеля и Гомельского района.

### Материал и методы исследования

В исследуемую группу были включены 236 женщин (90,7%) — репродуктивного возраста от 18 до 49 лет) из г. Гомеля и Гомельского района. Исследование выполнялось в 2022–2023 гг. Группа была сформирована по принципу случайной выборки. Материалом для анализа послужили соскобы из цервикального канала шейки матки. У всех женщин, участвовавших в исследовании, были получены письменные добровольные информированные согласия. Проведено жидкостное цитологическое исследование клинических образцов с интерпретацией полученных результатов по классификации Bethesda [8]. Согласно классификации, результаты интерпретированы как: отсутствие интраэпителиальных поражений и злокачественных процессов (NILM), атипичные клетки плоского эпителия неопределённого значения (ASC-US), низкая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (LSIL); высокая степень интраэпителиальных поражений плоского эпителия (HSIL). Выполнено обнаружение ДНК ВПЧ в соскобах из цервикального канала с использованием наборов реагентов для ПЦР «Abbott Real Time HR HPV» (США), которые позволяют детектировать 16, 18 и другие генотипы ВПЧ ВКР. Дальнейшее определение генотипов ВПЧ в положительных клинических образцах проведе-

но с применением наборов «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» (РФ), позволяющих детектировать 14 генотипов ВПЧ ВКР и наборов АмплиСенс ВПЧ (РФ), которые детектируют 21 генотип ВПЧ.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в  $M_e [Q_1; Q_3]$ . Расчёт проводился в Microsoft Excel 2010.

Исследования выполнены в лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦ РМИЭЧ» в рамках научного проекта международного сотрудничества Роспотребнадзора со странами Восточной Европы и Центральной Азии «Характеристика генетических вариантов ВПЧ у женщин, живущих с ВИЧ/СПИД, в pilotных регионах» (№ гос. регистрации 20241379 от 28.06.2024) и в рамках финансируемого проекта БРФФИ «Изучить функциональные особенности резидентной микробиоты влагалища при различной степени тяжести предопухолевых поражений шейки матки у ВПЧ-позитивных женщин репродуктивного возраста Гомельской области» (№ гос. регистрации 20221047 от 04.07.2022).

### Результаты исследования

Из 236 обследованных женщин у 67 (28,4%) была обнаружена ДНК ВПЧ ВКР, а 169 (71,6%) клинических образцов были отрицательными. При детальном анализе общей структуры результатов ПЦР-исследования отмечено, что с высокой частотой обнаружены другие генотипы ВПЧ ВКР — 16,5%, 16 и другие генотипы (5,1%) и 16 генотип (3,8%) вируса.

После проведённого генотипирования положительных образцов ( $n=67$ ) выявлено 142 генотипа вируса, 130 из них — ВПЧ ВКР. Генотипирование показало, что ВПЧ ВКР были представлены как моногенотипами, так встречались в виде сочетания нескольких генотипов вируса. Так, моногенотипы выявлены у 55,3% ( $n=37$ ) женщин, два генотипа — у 16,4% ( $n=11$ ), а сочета-

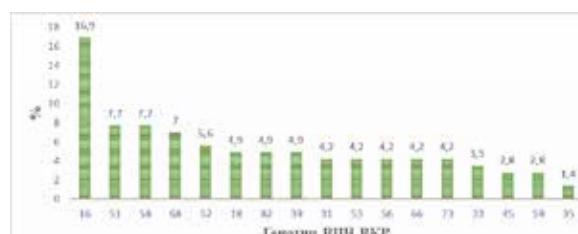
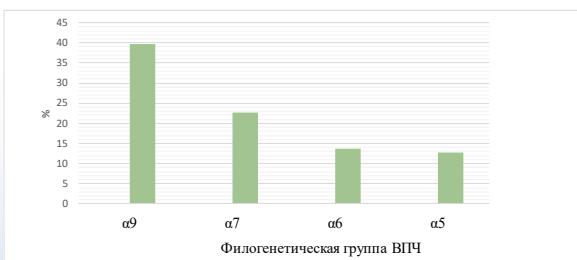


Рисунок 1 — Распространённость генотипов ВПЧ ВКР у женщин г. Гомеля и Гомельского района

ние трёх и более генотипов установлено у 28,4% ( $n=19$ ) пациенток. Распределение выявленных генотипов ВПЧ ВКР представлено на рисунке 1. Наиболее часто детектируемыми генотипами явились 16, 51 и 58. 18 генотип ВПЧ ВКР, как доказанный этиологический фактор РШМ, в исследуемой группе женщин был выявлен в 4,9% образцов. Причём, в сочетании с 16 генотипом — в 0,4%, в сочетании с 16 и другими генотипами — в 0,8% образцов, в моноварианте 18 генотип отмечен в 0,4%, а в сочетании с другими генотипами (кроме 16) — в 1,3 процента.

Распределение в г. Гомеле и Гомельском районе генотипов ВПЧ ВКР показало, что 44,9% всех случаев приходится на 16 (16,9%), 51 (7,7%), 58 (7,7%), 68 (7,0%), 52 (5,6%), 18 (4,9%). Генотипы 16, 18, 52 и 58 относятся к высокорисковым генотипам, L1 белки которых входят в состав вакцин от ВПЧ. Превалирующими генотипами ВПЧ ВКР у женщин г. Гомеля и Гомельского района были 16, 51 и 58, относящиеся к филогенетическим группам  $\alpha 9$  (16, 58 генотипы) и  $\alpha 7$  (51 генотип), затем с убывающей частотой распределились группы  $\alpha 6$  (13,6%) и  $\alpha 5$  (12,8%) (рисунок 2).

В исследуемых клинических образцах по результатам цитологического исследования выявлено 80 (33,9%) пациенток с предопухолевыми изменениями шейки матки. Дисплазия высокой степени (HSIL) диагностирована у 13 (16,2%) пациенток, дисплазия низкой степени (LSIL) — 61 (76,3%) женщины и ASC-US — 6 (7,5%) пациенток. Все женщины с патологическими изменениями шейки матки были



**Рисунок 2 —** Частота выявления филогенетических групп ВПЧ у женщин г. Гомеля и Гомельского района (n=236)

репродуктивного возраста, что может приводить в дальнейшем к развитию РШМ, ухудшению репродуктивного здоровья женщины и имеет важное значение для демографической безопасности страны. Распределение результатов цитологического исследования по возрасту представлено в таблице 1.

При детальном анализе встречаемости цервикальной дисплазии в зависимости от возраста установлено, что с наибольшей частотой патология выявлена у женщин 25–29 лет и составила 44 процента. С высокой частотой ВПЧ-позитивная дисплазия была представлена в возрастных группах 18–24 года и 25–29 лет. В то же время ВПЧ-негативная цервикальная дисплазия регистрировалась чаще в группах 30–34 года (88,9%), 45–49 лет (85,3%) и 35–39 лет (71,4%) (таблица 2). Следовательно, высокая частота дисплазии шейки матки выявлена у женщин раннего репродуктивного возраста (18–39 лет) независимо от результата обнаружения ВПЧ ВКР.

Удельный вес положительных образцов на ВПЧ ВКР был самым высоким при дисплазии высокой степени. Установлено, что в группе с HSIL ВПЧ

**Таблица 1 —** Распределение результатов цитологического исследования по возрасту

Результат цитологии по Bethesda	Возраст Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
HSIL	39 (28; 41)
LSIL	39 (33; 44)
ASC-US	34 (30; 38)
NILM	39 (31; 44)

ВКР был обнаружен в 69,2% случаев. Со снижением степени дисплазии уменьшалась и частота обнаружения ДНК вируса. Известно, что дисплазия и РШМ в 90% ассоциированы с ВПЧ ВКР [1]. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что в результате проведённого исследования при HSIL 30,8% образцов были отрицательными на ДНК ВПЧ ВКР, а при LSIL — 72,1% (таблица 3).

Обращает на себя тот факт, что у женщин без патологии шейки матки в 26,3% выявлена ДНК ВПЧ ВКР. Эти женщины должны наблюдаться у врача-акушера-гинеколога, т.к. вирус может спровоцировать у них развитие РШМ в будущем.

### Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что почти 30% женщин Гомеля и Гомельского района инфицированы ВПЧ. Высокая частота выявления ВПЧ ВКР при дисплазии установлена в группах 18–24 года и 25–29 лет, т.е. у женщин раннего репродуктивного возраста. При дисплазии высокой степени ВПЧ ВКР был обнаружен в 69,2% и процент обнаружения снижался с уменьшением степени тяжести цервикальной дисплазии. Следовательно, дисплазия высокой степени ассоциирова-

**Таблица 2 —** Встречаемость ВПЧ-отрицательных и ВПЧ-положительных предопухолевых изменений шейки матки в различных возрастных группах

	Возрастные группы						
	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50+
Число обследованных	22	25	27	56	52	32	22
Дисплазия	5 (22,7)	11 (44)	9 (33,3)	21 (37,5)	19 (36,5)	7 (21,9)	8 (36,4)
ВПЧ+/дисплазия	3 (60)	5 (45,5)	1 (11,1)	6 (28,6)	7 (36,8)	1 (14,3)	3 (37,5)
ВПЧ-/дисплазия	2 (40)	6 (54,5)	8 (88,9)	15 (71,4)	12 (63,2)	6 (85,3)	5 (62,5)

**Таблица 3** — Результаты обнаружения ВПЧ ВКР при различных результатах цитологического исследования

Результат цитологии по Bethesda	ВПЧ «+» n (%)	ВПЧ «-» n (%)	Всего
HSIL	9 (69,2)	4 (30,8)	13
LSIL	17 (27,9)	44 (72,1)	61
ASC-US	0	6 (100)	6
NILM	41 (26,3)	115 (73,7)	156
Всего	67 (28,4)	169 (71,6)	236

на с ВПЧ ВКР у молодых женщин. Полученные нами результаты согласуются с результатами учёных из Швеции. F.R. Garsia и соавт. показали высокую распространённость ВПЧ ВКР при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях низкой и высокой степени злокачественности. Так, частота обнаружения вируса составила при LSIL 56,3%, а при HSIL — 76,7% [9]. В исследовании E. Serrettiello и соавт. указано, что женщины в возрастной группе 23–29 лет (42,5%) подвержены наибольшему риску инфицирования ВПЧ, что схоже с нашими результатами [10]. Авторы также показали, что с высокой частотой встречались 16, 31, 18 и 51 генотипы ВПЧ ВКР. Нами получены аналогичные результаты: лидирующие позиции занимали 16, 51 и 58 генотипы ВПЧ.

Наиболее часто представленным генотипом был 16 генотип ВПЧ. Он, как известно, является основной этиологической причиной РШМ. Персистирующие инфекции, вызванные высокоонкогенными генотипами ВПЧ 16 и 18, являются основной причиной РШМ и могут привести к интеграции ВПЧ в геном хозяина, что является важным этапом онкогенеза [11]. В связи с этим те женщины, у которых обнаружен ВПЧ 16 типа, должны быть отнесены в группу высокого риска развития РШМ и динамически наблюдаться для выявления ранних предопухолевых изменений. Определение распространённости генотипов ВПЧ ВКР у женщин с дисплазией высокой степени, с РШМ и без него позволяет провести прямое срав-

нение их относительного распределения. Эта задача имеет основополагающее значение для внедрения будущей популяционной стратегии профилактики РШМ. По данным литературы, при положительном результате теста на ВПЧ риск развития РШМ увеличивается в 6–10 раз [12]. В Республике Беларусь с января 2025 года внедрена программа вакцинации девочек в возрасте 11 лет против ВПЧ, которая включена в национальный календарь прививок. Ожидается её успешность в профилактике предраковых заболеваний и РШМ в Гомельском регионе [13].

Однако, нельзя не обратить внимания на ВПЧ-негативную цервикальную дисплазию высокой степени. По результатам исследования HSIL/ВПЧ «-» обнаружена у 30,8% женщин. Нужно отметить, что такая высокая частота ВПЧ-негативной дисплазии получена с учётом качественного забора клинических образцов на преаналитическом этапе, выполнения цитологического исследования высококвалифицированными врачами-цитологами и проведения ПЦР-исследований с использованием высокочувствительных и высокоспецифичных наборов реагентов, рекомендованных ВОЗ для скрининга на ВПЧ ВКР. РШМ с подтверждённым ВПЧ-отрицательным результатом чаще представляет собой adenocarcinому и связан с худшей выживаемостью и неблагоприятным прогнозом [14]. В последнее время в научном сообществе всё чаще обсуждается патогенез и причины развития ВПЧ-негативного РШМ, всё больше учёных обращают на эту проблему своё внимание [15, 16]. Поэтому в данном направлении следует проводить дальнейшие исследования и изучать невирусные факторы, ассоциированные с цервикальной дисплазией и РШМ.

### **Заключение**

Высокая частота инфицирования ВПЧ ВКР женщин раннего репродуктивного возраста представляет проблему не только

для г. Гомеля, но и в целом для всей страны. Высокая распространённость вакциновых генотипов среди женщин г. Гомеля и Гомельского района подтверждает необходимость проведения специфической профилактики, которая в будущем, несомненно, должна привести к положительным результатам и снижению заболеваемости РШМ. Однако, не стоит списывать со счетов ВПЧ-негативный РШМ, при котором вакцинация будет неэффективна. В связи с этим необходимо выявлять другие причины РШМ невирусного характера и проводить их устранение. Только такой комплексный подход позволит добиться хороших результатов и сократить заболеваемость РШМ в нашем регионе и республике в целом.

### **Библиографический список**

1. Song, Q. Prevalence and Genotype Distribution of HPV in Hangzhou China / Q. Song, X. Wang // Clin Lab. – 2024. – Vol. 70, №6. – P. 1–8. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2024.240139>
2. Prevalence and genotype distribution of HPV infections among women in Chengdu, China / J. Zhang, T. Zha, X. Wang [et al.] // Virol J. – 2024. – Vol. 21, №1(52). – P. 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02317-x>
3. Вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска: распространённость, связь с клинико-морфологическими характеристиками инвазивного рака шейки матки / Л.С. Мкртчян, В.И. Киселева, Б.В. Бойко [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – Т. 10, №4. – С. 104–118. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-4-9>
4. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
5. Логинова, О.П. Эпидемиологические аспекты распространённости рака шейки матки в Гомельской области / О.П. Логинова, Н.И. Шевченко И.В. Веялкин, Е.Л. Гасич // Здоровье и окружающая среда. – 2024. – Т. 34. – С. 340–346.
6. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. – URL: <https://www.who.int/publications/item/9789240014107> (date of access: 26.09.2025).
7. WHO Cervical Cancer Prevention and Control Costing (C4P) tool. Geneva: World Health Organization. – URL: [https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-\(c4p\)-tool](https://www.who.int/tools/who-cervical-cancer-prevention-and-control-costing-(c4p)-tool) (date of access: 26.09.2025).
8. Nayar, R. The Pap test and Bethesda / R. Nayar, D.C. Wilbur // Cancer Cytopathol. – 2015. – Vol. 123, №5. – P. 271–81. <https://dx.doi.org/10.1002/cncy.21521>
9. Prevalence of the human papillomavirus (HPV) types among cervical dysplasia women attending a gynaecological clinic in Sweden / F.R. García, J. Norenberg, G. Edfeldt [et al.] J. BJC Rep. – 2023. – Vol. 1, №1(11). – P. 1–7. <https://doi.org/10.1038/s44276-023-00012-y>
10. Prevalence and Distribution of High- and Low- Risk HPV Genotypes in Women Living in the Metropolitan Area of Naples: A Recent Update / E. Serrettiello, F. Corrado, B. Santella [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2023. – Vol. 24, №2. – P. 435–441. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.435>
11. HPV integration and cervical cancer: a failed evolutionary viral trait / M.A. Molina, R.D. Steenbergen, A. Pumpe [et al.] // Trends Mol Med. – 2024. – Vol. 30, №9. – P. 890–902. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.05.009>
12. Human papillomavirus genotype distribution among women with and without cervical cancer: Implication for vaccination and screening in Ghana / Y. Nartey, K. Amo-Antwi, P. C. Hill [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, № 1(e0280437). – P. 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280437>
13. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.05.2018 № 42 «О профилактических прививках»: в редакции от 01.07.2024 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – URL: [https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление\\_МЗ\\_2024\\_111.pdf](https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/постановление_МЗ_2024_111.pdf) (дата обращения: 26.09.2025).
14. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis / L. Rodríguez-Carunchio, I. Soveral, R.D. Steenbergen [et al.] // BJOG. – 2015. – Vol. 122, №1. – P. 119–127. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13071>
15. Lee, J.E. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer / J.E. Lee, Y. Chung, S. Rhee, T.H. Kim // BMB Rep. – 2022. – Vol. 55, №9. – P. 429–438. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2022.55.9.042>
16. HPV-negative tumors of the uterine cervix / I. Nicolás, L. Marimon, E. Barnadas [et al.] // Mod Pathol. – 2019. – Vol. 32, №8. – P. 1189–1196. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0249-1>

**V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva,  
Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova**

**CHARACTERISTICS OF THE PREVALENCE OF HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND ITS GENOTYPES IN WOMEN OF THE GOMEL CITY /GOMEL DISTRICT**

Cervical cancer remains a serious public health problem. It is the fourth most common cancer in women worldwide, with an estimated 604,000 new cases and 342,000 deaths in 2020. Human papillomavirus (HPV) vaccination, combined with screening and treatment of precancerous lesions, is an effective and cost-effective method for preventing cervical cancer. Vaccination selection depends on the circulating HPV genotypes in different regions.

This article presents the prevalence of HPV and its genetic variants in women in Gomel city and the Gomel district. HPV genotypes 16, 51, and 58 were found to be most frequently detected, with their highest prevalence in the 18-24 age group and the 25-29 age group for cervical dysplasia. According to the obtained results, the tactics of conducting vaccination against high-risk HPV for the purpose of preventing cervical cancer are justified.

**Key words:** *cervical cancer, human papillomavirus, genotype, cervical dysplasia, PCR test*

*Поступила 29.09.2025*

УДК 616.155.191-052-076:612.398.12  
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-4(36)-87-95

В.Н. Мартинков, Д.К. Новик,  
А.Е. Силин, О.В. Мурычева,  
Д.А. Близин, Ю.И. Ярец,  
И.Б. Тропашко, К.В. Бронская

## ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ

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

При анализе взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и развитием тромботических осложнений за период после постановки диагноза в группе из 194 пациентов с истинной полицитемией (ИП) подтверждена эффективность системы стратификации риска развития тромбозов на основе наличия тромботических событий в анамнезе и возраста старше 60 лет ( $OP=3,6$  [95%ДИ (1,6 и 8,0)],  $p=0,0008$ ). Предложены методы дополнительной оценки риска развития артериальных и венозных тромбозов. Уточнение риска развития артериальных тромбозов основано на определении наличия ИБС в анамнезе ( $OP=5,2$  [95%ДИ (1,8 - 14,8)]). Дополнительная оценка риска возникновения венозных тромбозов основана на определении наличия варикозного расширения вен нижних конечностей в анамнезе ( $OP=3,3$  [95%ДИ (1,3–8,3)]) и количества тромбоцитов более  $600\times10^9/l$  при постановке диагноза ИП ( $OP=3,2$  [95%ДИ (1,1–9,7)]).

**Ключевые слова:** истинная полицитемия, факторы риска, тромботические осложнения, артериальные тромбозы, венозные тромбозы

### Введение

Истинная полицитемия (ИП) является одним из основных (классических) Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний и характеризуется неконтролируемой клональной пролиферацией клеток, происходящих из трёх ростков миелопоэза. Течение ИП связано с развитием тромботических осложнений, появлением очагов экстрамедуллярного гематopoэза, трансформацией в миелофиброз или острым лейкозом [1].

Тромбозы относятся к наиболее опасным осложнениям ИП и являются одной из основных причин летального исхода. Тромботические события у пациентов с ИП возникают с частотой до 39–41%, что чаще, чем при эссенциальной тромбоцитемии (19–29%) и при первичном миелофиброзе (7–15%) [2, 3].

Подходы к лечению пациентов с ИП основаны на оценке факторов риска тромботических событий. В многоцентровом европейском совместном исследовании низких доз аспирина при истинной полицитемии

(ECLAP) с участием 1 638 пациентов с ИП установлено, что возраст старше 65 лет и перенесённые тромбозы являются важными факторами риска последующих сердечно-сосудистых событий, что позволило разработать шкалу риска PV-trombosis [4, 5].

В настоящее время распространена система стратификации, в соответствии с которой к группе высокого риска относят пациентов, имеющих одновременно два фактора риска: возраст старше 60 лет и тромбозы в анамнезе. Промежуточный риск определяют при присутствии у пациента одного из двух указанных факторов риска. В группу низкого риска стратифицируют пациентов без данных признаков [1].

Между тем, в других предложенных системах стратификации риска также учитывается наличие у пациентов с ИП сердечно-сосудистых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, избыточная масса тела, гиподинамия) [6]. Наличие сердечно-сосудистых факторов риска в качестве

значимого предиктора входит в систему стратификации риска, предложенную Gu и др. (2023). В их исследовании данный фактор (гипертония, диабет, гиперлипидемия, ожирение или курение) определили у 86,8% пациентов из группы с тромбозами после диагноза и 60,2% пациентов без тромбозов [7]. В другой работе артериальная гипертензия была значимо связана с последующими артериальными событиями (отношение рисков (ОР) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,2 до 2,2), но не с венозными тромбозами [8].

Зуд кожи часто встречается при ИП (48%) и может быть спровоцирован горячей водой (аквагенный зуд). Ранее зуд кожи был идентифицирован как благоприятный фактор риска для общей выживаемости [9, 10].

В нескольких исследованиях установлено, что достижение ответа на терапию по критериям ELN не было связано со снижением риска развития тромбоза (ОР 0,87; 95% ДИ, 0,41–1,64) [11, 12].

Лабораторные данные при постановке диагноза включают лейкоцитоз у 49% пациентов и тромбоцитоз у 53% [9]. Имеются противоречивые сведения о связи между выраженным лейкоцитозом и тромбозами при ИП [10].

В то же время, опубликованы данные о наличии связи между абсолютным числом нейтрофилов (ANC), отношением нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), аллельной нагрузкой мутации JAK2V617F (AH, VAF) с венозными тромбозами, но не с артериальными тромбозами при ИП [10]. В работе Guglielmelli и др. (2021) проанализировано влияние AH JAK2V617F на риск тромбоза в группе из 576 пациентов с ИП из Италии. Выживаемость без венозных тромбозов была значительно короче при наличии JAK2V617F AH>50% (ОР 4; p <0,0001), тогда как для артериальных тромбозов различий не выявлено (ОР 0,9; p=0,8) [13].

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) рассматривают в качестве маркера воспаления. Отмечается, что NLR может отражать агрессивность ИП и ЭТ и быть связанным как с тромбозами, так и с риском рака других локализаций [14].

В нескольких работах уровень С-реактивного белка (СРБ) был связан с возникновением тромботических событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и венозные тромбозы, при этом самый высокий уровень СРБ соответствовал в два раза большему риску тромбозов. Более высокий уровень СРБ также значимо коррелировал с аллельной нагрузкой JAK2 V617F>50% (p=0,003) [2].

В ретроспективном исследовании 148 пациентов с ИП индексы PHR (соотношение тромбоцитов/ЛПВП), MHR (соотношение моноцитов/ЛПВП), NHR (соотношение лимфоцитов/ЛПВП), NLR и SIRI (соотношение моноцитов×нейтрофилов к лимфоцитам) были значимо выше в группе высокого риска тромбоза, чем в группе низкого риска (p<0,01). Многофакторный анализ показал, что NHR, NLR, MHR и LHR являются независимыми факторами риска последующих тромбозов для пациентов с ИП (p<0,05) [15].

Продолжают изучаться дополнительные факторы для стратификации риска тромботических осложнений, появляются данные о новых факторах, в том числе генных мутациях, идентифицированных с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS). Несмотря на то, что сердечно-сосудистые факторы риска давно используются для уточнения риска у пациентов с ИП, сведения о соответствующем риске варьируют в публикациях и роль этих факторов нуждается в дополнительной оценке. Таким образом, актуальным является изучение взаимосвязи клинико-лабораторных факторов с тромботическими событиями для углубления понимания изменений, лежащих в основе повышенного риска тромбообразования и уточнения вклада отдельных факторов для последующей разработки персонализированных подходов к определению риска и тактики лечения пациентов с ИП.

**Целью работы** было определение взаимосвязи клинико-лабораторных показателей с тромботическими осложнениями у пациентов с истинной полицитемией.

## Материал и методы исследования

Проведено ретроспективно-проспективное одноцентровое исследование, в которое были включены 194 пациента с диагнозом ИП из числа состоящих на диспансерном учёте в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в период с 2023 по 2024 г. От всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Клинико-лабораторные данные собраны из медицинской документации.

Диагностика ИП выполнена в соответствии с критериями ВОЗ (2008/2016 гг.). Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза — 61 год (25% и 75% — 53 и 67 лет), от 28 до 83 лет. Медиана времени под наблюдением составила 82 месяца (25% и 75% — 34 и 131 месяц). Распределение по стадиям ИП: 1 — 2,8%; 2А — 55,6%; 2Б — 41,6 процента. Преобладали пациенты женского пола (59,3%). Драйверная мутация JAK2V617F выявлена у 96,9% пациентов. В качестве исходов регистрировали случаи тромботических осложнений.

Статистический анализ выполняли в пакете статистических программ Statistica 6.1, значимость отличий в частотах и средних значениях показателей оценивали на основе критерия Хи-квадрат Пирсона и критерия Манна — Уитни. Анализ различий в выживаемости без тромбозов проводили по методу Каплана — Майера с использованием лог-рангового теста или теста Мантела. Взаимосвязь показателей со временем до тромботических событий определяли на основе анализа пропорциональных рисков Кокса (регрессия Кокса). Критическим считали значение уровня значимости  $p=0,05$ .

## Результаты исследования

В группе исследования тромботические события после постановки диагноза ИП зарегистрированы у 37 из 194 пациентов, артериальные тромбозы — у 18, венозные тромбозы — у 19 пациентов (рисунок 1). Медиана времени от постановки

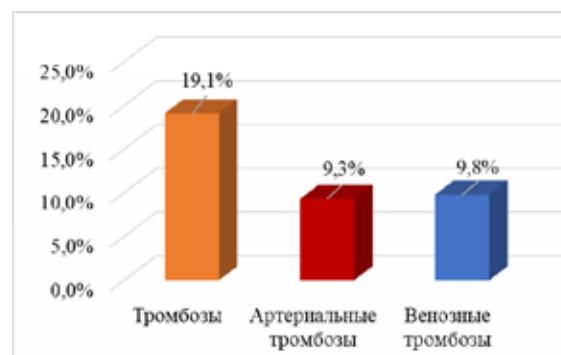
диагноза до тромбоза составила 32 месяца (25% и 75% — 11 и 68 месяцев).

В изучаемой группе доля пациентов в возрасте старше 60 лет на момент постановки диагноза составила 53,1% (103), в возрасте старше 65 лет — 35,6% (69).

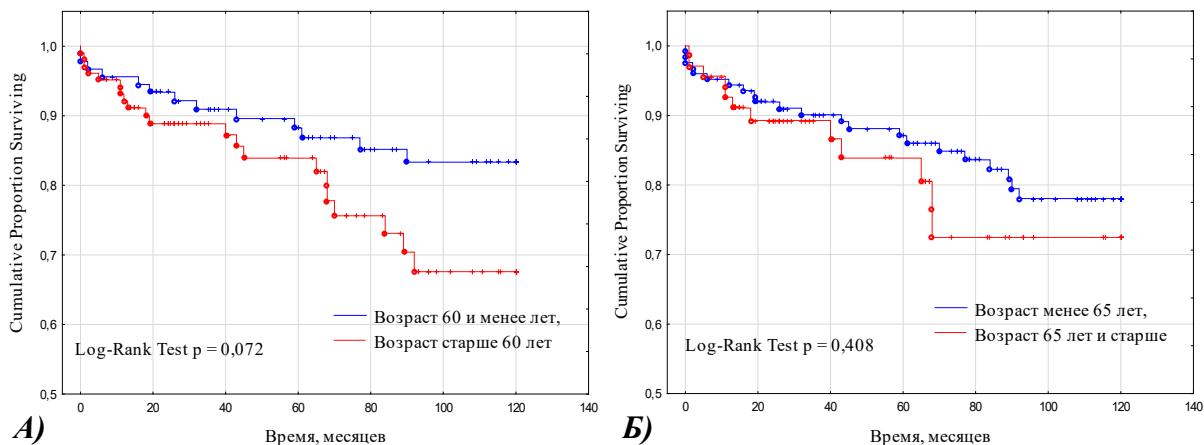
Была проанализирована 10-летняя выживаемость без тромбозов в подгруппах в зависимости от наличия такого фактора, как пожилой возраст, который относят к фактограмам высокого риска тромботических осложнений. При выделении возрастных групп старше 60 лет и 60 и менее лет выживаемость без тромбозов различалась в большей степени чем при выделении возрастных групп 65 и более лет и менее 65 лет, но в обоих случаях не достигала статистической значимости для лог-рангового критерия (рисунок 2).

Среди пациентов старше 60 лет на момент постановки диагноза последующие тромботические события возникли в 20,4% случая, тогда как среди пациентов в возрасте 65 лет и старше — в 17,4% случая. При использовании регрессионного анализа Кокса для оценки связи с 10-летней выживаемостью без тромбозов установлено, что принадлежность к возрастной группе старше 60 лет является более подходящей для выделения группы риска тромботических осложнений при ИП ( $OP=1,9$  [95%ДИ (0,9–3,7)],  $p=0,075$ ), чем принадлежность к группе 65 лет и старше ( $OP=1,4$  [95%ДИ (0,7–2,8)],  $p=0,379$ ).

Существующая система стратификации риска при ИП — PV-trombosis, пред-



**Рисунок 1** — Частота тромботических событий после постановки диагноза у пациентов с ИП из группы исследования



**Рисунок 2 — Выживаемость без тромбозов (10-летия) в зависимости от возраста старше 60 лет (А) или 65 лет и старше (Б) на момент постановки диагноза ИП**

ложенная Marchioli et al. (2005), разработана в исследовании ECLAP, в которое были включены пациенты с ранее диагностированной ИП со средним возрастом 65 лет [5]. Выводы о преимуществе использования для оценки риска возраста старше 65 лет, сделанные в этой группе пациентов, могут не совпадать с результатами оценки риска в группах пациентов с меньшим средним возрастом. В частности, в нашей работе средний возраст на момент постановки диагноза ИП составил 59,6 года.

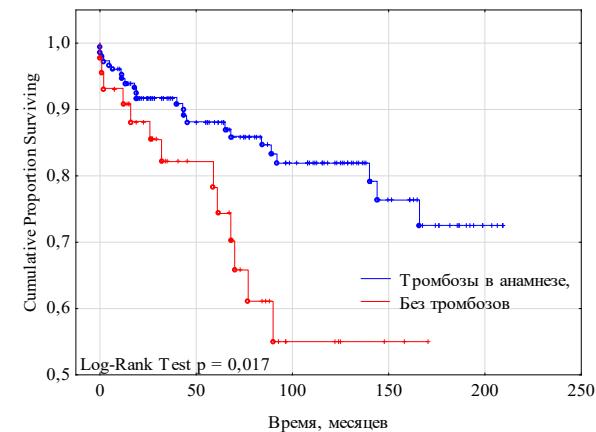
В нашем исследовании тромботические события до постановки диагноза ИП зарегистрированы в анамнезе у пациентов в 22,7% случаев (44), артериальные тромбозы — в 18,6% случаев (36), венозные тромбозы — в 6,2% случаев (12). В 4,6% (9) случаев у пациентов в анамнезе были и артериальные, и венозные тромбозы, возникшие в разное время.

При анализе выживаемости без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий до постановки диагноза ИП определены существенные значимые различия между группами пациентов, имеющих этот признак и без него ( $p=0,017$  для лог-рангового критерия,  $OP=2,4$  [95%ДИ (1,2–4,7)],  $p=0,013$ ), что подтверждает роль присутствия тромбозов в анамнезе как одного из наиболее значимых факторов риска развития последующих тромбозов (рисунок 3).

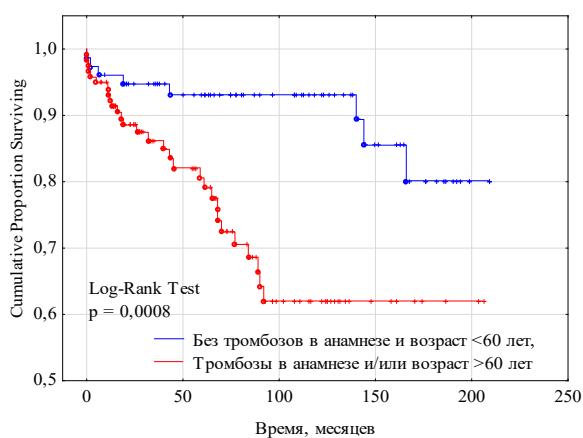
На следующем этапе в группе исследования была проанализирована выживаемость без тромбозов при совместном ис-

пользовании двух факторов — возрастной группы старше 60 лет и наличия тромботических событий в анамнезе (рисунок 4).

Установлено, что при выделении общей группы пациентов с тромбозами в анамнезе и/или с возрастом старше 60 лет на момент постановки диагноза риск последующих тромбозов в данной группе был значительно выше, чем в группе пациентов, не имевших указанных факторов риска ( $p=0,0008$  для лог-рангового критерия). Отношение рисков при совместном использовании двух факторов риска было больше ( $OP=3,6$  [95%ДИ (1,6–8,0)]), чем при использовании для оценки риска данных факторов по отдельности. Полученные



**Рисунок 3 — Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе на момент постановки диагноза ИП**



**Рисунок 4 —** Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет на момент постановки диагноза ИП

результаты подтверждают эффективность использования системы стратификации риска тромбозов при ИП на основе оценки наличия у пациентов возраста старше 60 лет и/или тромбозов в анамнезе.

Несмотря на то, что рассмотренные факторы высокого риска (наличие тромбозов в анамнезе и/или возраст старше 60 лет) позволяют выделять группу риска с значимо меньшим временем до развития тромботических осложнений после постановки диагноза, точность метода прогнозирования тромбозов с использованием данных факторов на основе ROC-анализа была средней ( $AUC=0,608$ ; чувствительность — 78,4; специфичность — 43,3;  $p=0,006$ ). Для улучшения результатов прогнозирования тромботических событий были проанализированы дополнительные факторы, которые по данным публикаций связаны с повышением риска тромбозов.

При анализе роли сердечно-сосудистых факторов риска (ССФР) при оценке риска тромботических осложнений определена распространённость данных факторов в группе исследования. Установлено, что с наибольшей частотой при постановке диагноза ИП выявлялась артериальная гипертензия у 67,5% пациентов (131), менее частыми были ожирение (ИМТ $\geq 30$ ) — определено у 34,0% пациентов (66), курение — у 16,5%

(32) и сахарный диабет — у 8,2% пациентов (16). Распространённость факторов риска в группе исследования совпадает с таковыми в группе пациентов с ИП в работе А. Tefferi и др. (2013) в отношении частоты сахарного диабета в анамнезе, которая составила 8,4%, и в отношении употребления табака (16%), но отличается по частоте артериальной гипертензии в анамнезе (46%), она была меньше, чем в нашем исследовании [9].

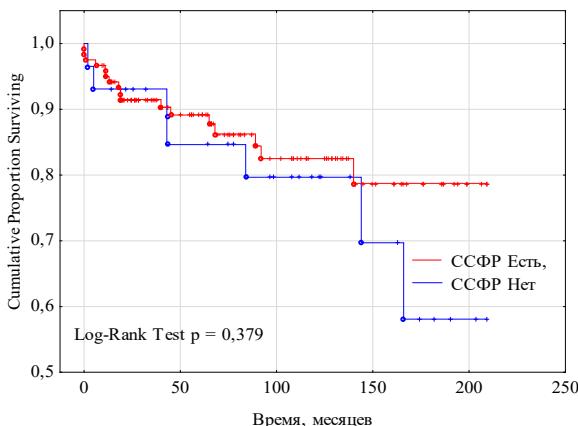
В группе исследования один или более факторов из числа ССФР определены в 80,4% случаев (156/194). Большинство пациентов с ССФР (62,8%, 98/156) также имели уже рассмотренные факторы высокого риска тромботических осложнений, так как относились к группе старше 60 лет — 56,4% (88/156) и/или имели тромбозы в анамнезе — 22,4% (35/156). Доля пациентов с ССФР, которые не имели факторов высокого риска тромботических осложнений, составила 37,2% (58/156).

Не имели ни одного из ССФР пациенты в 19,6% случаев (38/194). Следует отметить, что среди пациентов без ССФР факторы высокого риска тромбозов определены в 52,6% случаев (20/38), что незначительно меньше, чем в группе с ССФР.

В нашем исследовании у пациентов с ССФР на момент постановки диагноза ИП не определён значимо повышенный риск тромботических осложнений после диагноза, что требует дополнительного изучения ( $p=0,379$  для лог-рангового критерия) (рисунок 5).

В качестве факторов риска были оценены роль аллельной нагрузки мутации JAK2 V617F, показатели общего анализа крови (ОАК) и соотношения показателей ОАК: отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношения произведения моноцитов $\times$ нейтрофилов к лимфоцитам (индекс системного воспалительного ответа SIRI).

По результатам определения различий между группами с использованием критерия Манна — Уитни, а также при использовании регрессионного анализа Кокса,



**Рисунок 5 — Выживаемость без тромбозов в зависимости от наличия сердечно-сосудистых факторов риска (CCSRP) при ИП**

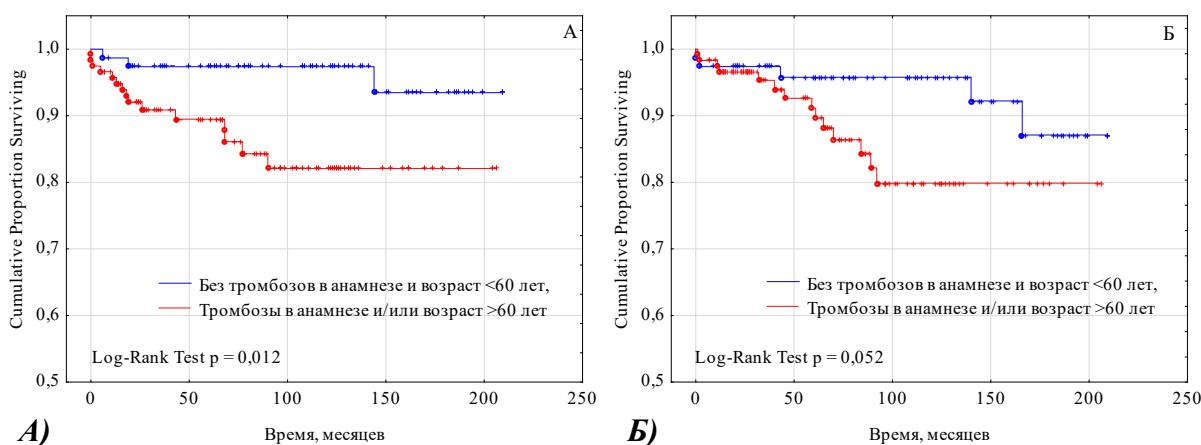
не выявлено значимых различий между группами и не определено значимой связи с риском тромбозов для уровня аллельной нагрузки, показателей ОАК и их соотношений. Исключение составил показатель PLR ( $p=0,046$  для критерия Манна — Уитни), медиана которого была больше в группе с последующими тромбозами 268 (133 и 789) в сравнении с группой без тромбозов — 208 (152 и 300), но значимого повышения риска с увеличением этого показателя не выявлено —  $OP=0,99$ ,  $p=0,694$ .

По данным ряда публикаций, некоторые из показателей могут использоваться в качестве факторов риска для прогнозирования

развития преимущественно артериальных тромбозов, другие показатели — преимущественно для венозных тромбозов [8, 13, 16].

Была проведена оценка различий в выживаемости без артериальных и без венозных тромбозов по отдельности в зависимости от присутствия у пациентов тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет. По результатам оценки функций выживания по методу Каплана — Майера указанная система стратификации риска позволяет выделять группы риска развития артериальных тромбозов ( $p=0,012$  для лог-рангового критерия) и венозных тромбозов ( $p=0,052$ , на уровне тенденции рисунок 6).

При анализе потенциальных факторов риска, связанных со временем до развития артериальных тромбозов при использовании регрессионного анализа Кокса, определен повышенный риск для пациентов с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) на момент постановки диагноза ( $OP=5,2$  [95%ДИ (1,8–14,8)],  $p=0,02$ ). Риск оставался значимым в многофакторном анализе с учетом уже рассмотренных факторов высокого риска — тромбозов в анамнезе и/или возраста старше 60 лет ( $OP=3,8$  [95%ДИ (1,2–11,6)],  $p=0,02$ ), что свидетельствует о возможности его использования для дополнительной оценки риска артериальных тромботических событий при ИП. Кроме того, значи-



**Рисунок 6 — Выживаемость без артериальных тромбозов (А) и без венозных тромбозов (Б) в зависимости от наличия тромботических событий в анамнезе и/или возраста старше 60 лет**

мым был повышенный риск последующих артериальных тромбозов у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в анамнезе на момент постановки диагноза ИП ( $OP=3,0$  [95%ДИ (1,1–8,5)],  $p=0,036$ ), но в многофакторном анализе риск был не значим —  $OP=2,2$  [95%ДИ (0,8–6,4)],  $p=0,135$ . Взаимосвязь аллельной нагрузки JAK2 V617F  $> 50\%$  с риском тромботических событий была незначимой, как для артериальных ( $OP=0,3$  [95%ДИ (0,1–1,5)],  $p=0,14$ ), так и для венозных тромбозов ( $OP=0,7$  [95%ДИ (0,2–2,2)],  $p=0,55$ ).

При анализе потенциальных факторов риска, связанных с риском развития венозных тромбозов, определено значимое повышение риска у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей (ВРВ) в анамнезе ( $OP=3,3$  [95%ДИ (1,3–8,3)]), а также у пациентов с количеством тромбоцитов более  $600\times 10^9/l$  на момент постановки диагноза ИП ( $OP=3,2$  [95%ДИ (1,1–9,7)]) при использовании регрессионного анализа Кокса. Указанные показатели статистически значимо были связаны с повышенным риском в многофакторном анализе совместно с факторами высокого риска ( $OP=3,0$  [95%ДИ (1,2–7,5)] и  $OP=3,2$  [95%ДИ (1,1–9,6)]), что доказывает преимущество от их использования для дополнительной оценки риска венозных тромбозов при ИП.

В соответствии с полученными результатами для уточнения риска развития артериальных тромбозов может быть использован метод, в соответствии с которым у пациентов с ИП, помимо основных факторов риска тромбозов — возраста старше 60 лет и наличия тромбозов в анамнезе, определяют присутствие дополнительного фактора — ИБС в анамнезе. При наличии дополнительного фактора совместно с основным фактором риска для пациента определяют высокий риск артериальных тромбозов. При наличии только основных факторов риска, либо только дополнительного фактора, пациента относят к группе повышенного риска артериальных тромбозов. К группе низкого риска артериальных тром-

бозов относят пациентов, не имеющих ни одного из указанных факторов риска.

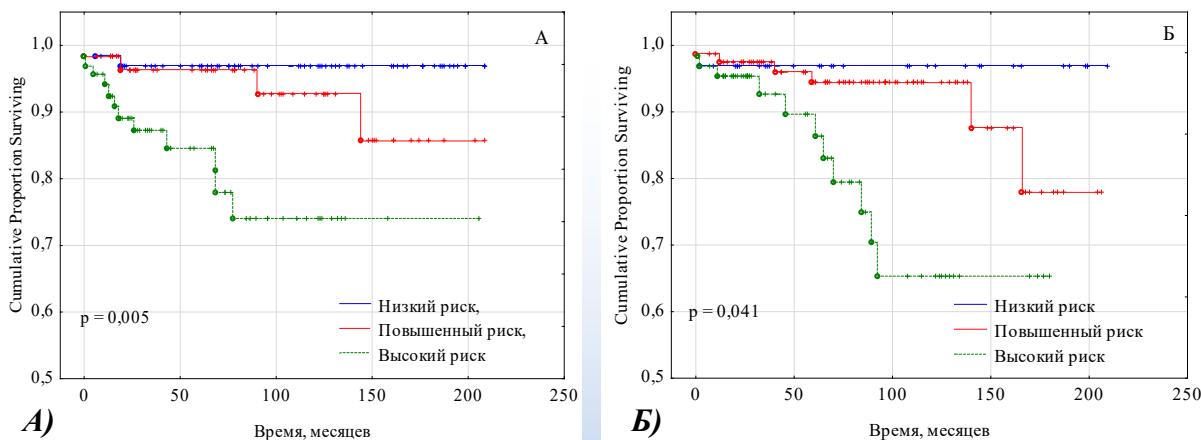
Для дополнительной оценки риска венозных тромбозов может применяться метод, в соответствии с которым у пациентов с ИП, помимо основных факторов риска (возраста старше 60 лет и наличия тромбозов в анамнезе), определяют присутствие дополнительных факторов — ВРВ в анамнезе и количества тромбоцитов более  $600\times 10^9/l$  при постановке диагноза. При наличии хотя бы одного из дополнительных факторов совместно с основным фактором риска для пациента определяют высокий риск венозных тромбозов. Наличие либо основных факторов риска, либо дополнительных факторов соответствует повышенному риску венозных тромбозов. К группе низкого риска венозных тромбозов относят пациентов, не имеющих ни основных ни дополнительных факторов риска (рисунок 7).

При анализе частоты артериальных тромбозов в зависимости от спрогнозированной группы риска установлено, что в группе низкого риска частота тромбозов составила 3,0% (2/67), в группе повышенного риска — 6,8% (4/59), в группе высокого риска — 17,7% (12/68). Качество прогностической системы на основе ROC-анализа определено как хорошее ( $AUC=0,70$  [95%ДИ (0,63–0,76)],  $p=0,001$ ). На основе регрессионного анализа Кокса отношение рисков для метода составило  $OP=3,1$  [95%ДИ (1,5–6,4)],  $p=0,002$ .

Венозные тромбы в группе низкого риска определены в 3,1% случая (1/33), в группе повышенного риска — в 7,8% случая (6/83), в группе высокого риска — в 17,2% случая (11/64). Качество прогностической системы на основе ROC-анализа определено как приемлемое ( $AUC=0,66$  [95%ДИ (0,59–0,73)],  $p<0,012$ ). Отношение рисков для метода  $OP=3,2$  [95%ДИ (1,5–7,2)],  $p=0,004$ .

### **Заключение**

В группе из 194 пациентов с диагнозом ИП выполнен анализ ряда показателей, определённых на момент постановки диагноза, с целью выявления среди них



**Рисунок 7 — Стратификация риска артериальных тромбозов (А) и венозных тромбозов (Б) с учетом основных и дополнительных факторов риска**

факторов, связанных с развитием тромботических осложнений. В результате подтверждена значимость тромботических событий в анамнезе и возраста старше 60 лет в качестве важных факторов риска развития тромбозов после постановки диагноза. Подтверждено также преимущество совместного использования указанных факторов для стратификации риска, так как отношение рисков при совместном использовании двух факторов было больше ( $OP=3,6$  [95%ДИ (1,6–8,0)],  $p=0,0008$ ), чем для данных факторов по отдельности. Не определено значимого повышения риска тромбозов у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска ( $p=0,379$ ), что требует дополнительного изучения.

Установлено, что для дополнительной оценки риска артериальных и венозных тромбозов могут быть использованы разные факторы. С риском развития артериальных тромбозов было связано наличие ишемической болезни сердца на момент постановки диагноза ( $OP=5,2$  [95%ДИ (1,8–14,8)]. С риском венозных тромбозов было связано наличие варикозного расширения вен конечностей в анамнезе ( $OP=3,3$  [95%ДИ (1,3–8,3)]) и количество тромбоцитов более  $600 \times 10^9/\text{л}$  на момент постановки диагноза ( $OP=3,2$  [95%ДИ (1,1–9,7)]).

Разработаны методы уточнения риска развития артериальных и венозных тромботических осложнений, позволяющие выделить группы пациентов, имеющих значимо

больший риск, в сопоставлении с системой стратификации на основе возрастной группы и наличия тромбозов в анамнезе.

Полученные данные подчёркивают необходимость продолжения исследований для определения механизмов, приводящих к повышению риска у пациентов со специфическими клинико-лабораторными признаками и сопутствующей патологией, что перспективно для определения эффективных терапевтических воздействий для улучшения общих результатов лечения пациентов с ИП.

### Библиографический список

- Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2024 г.) / А.Л. Меликян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2024. – Т. 17, №3. – С. 291–334.
- Griesshammer, M. Thromboembolic events in polycythemia vera / M. Griesshammer, J.-J. Kiladjian, C. Besses // Annals of Hematology. – 2019. – Vol. 98, №5. – P. 1071–1082.
- Tefferi, A. Thrombosis in Myeloproliferative Disorders: Prevalence, Prognostic Factors, and the Role of Leukocytes and JAK2V617F / A. Tefferi, M. Elliott // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2007. – Vol. 33, №4. – P. 313–320.
- Шуваев, В.А. Как мы лечим истинную полицитемию / В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2024. – Т. 19, №1. – С. 21–39.
- Vascular and Neoplastic Risk in a Large Cohort of Patients With Polycythemia Vera / R. Marchioli [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23, №10. – P. 2224–2232.

6. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Рh-негативных миело-пролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, №2. – С. 262–298.
7. Prediction of thrombosis in polycythemia vera: Development and validation of a multiple factor-based prognostic score system / W. Gu [et al.] // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2023. – Vol. 7, №3. – P. 100132.
8. In contemporary patients with polycythemia vera, rates of thrombosis and risk factors delineate a new clinical epidemiology / T. Barbui [et al.] // Blood. – 2014. – Vol. 124, №19. – P. 3021–3023.
9. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study / A. Tefferi [et al.] // Leukemia. – 2013. – Vol. 27, №9. – P. 1874–1881.
10. Tefferi, A. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management / A. Tefferi, T. Barbui // American Journal of Hematology. – 2023. – Vol. 98, №9. – P. 1465–1487.
11. Tefferi, A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management / A. Tefferi, T. Barbui // American Journal of Hematology. – 2020. – Vol. 95, №12. – P. 1599–1613.
12. European LeukemiaNet Response Predicts Disease Progression but Not Thrombosis in Polycythemia Vera / D. Tremblay [et al.] // HemaSphere. – 2022. – Vol. 6, №6. – P. e721.
13. JAK2 V617F variant allele frequency > 50% identifies patients with polycythemia vera at high risk for venous thrombosis / P. Guglielmelli [et al.] // Blood Cancer journal. – 2021. – Vol. 11, №12. – P. 199.
14. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms: a viewpoint on its impact on myelofibrosis, mortality, and solid tumors / T. Barbui [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2024. – Vol. 14, №1. – P. 1–8.
15. Association of inflammation and abnormal lipid metabolism with risk of thrombosis and thrombosis progression in patients with polycythemia vera: a retrospective study / H. Lai [et al.] // Annals of Hematology. – 2023. – Vol. 102, №12. – P. 3413–3426.
16. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients / S. Cerquozzi [et al.] // Blood cancer journal. – 2017. – Vol. 7, №12. – P. 662.

V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava,  
D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya

## RISK FACTORS FOR THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POLYCYTHEMIA VERA

Analysis of the relationship between clinical and laboratory parameters and the development of thrombotic complications during the period after diagnosis in a group of 194 patients with Polycythemia Vera (PV) confirmed the effectiveness of using a risk stratification system based on the presence of thrombotic events in the anamnesis and age over 60 years for predicting the risk of thrombosis ( $OR=3,6$  [95% CI (1,6 and 8,0)],  $p=0,0008$ ). Methods for additionally assessing the risk of arterial and venous thrombosis were proposed. Clarification of the risk of arterial thrombosis is based on determining such factor as the presence of coronary heart disease in the anamnesis ( $OR=5,2$  [95% CI (1,8–14,8)]). An additional assessment of the risk of venous thrombosis is based on determining the presence of varicose veins of the lower extremities in the anamnesis ( $OR = 3,3$  [95% CI (1,3–8,3)]) and a platelet count of more than  $600 \times 10^9/l$  when diagnosing PV ( $OR = 3,2$  [95% CI (1,1–9,7)]).

**Key words:** Polycythemia Vera, risk factors, thrombosis, arterial thrombosis, venous thrombosis

Поступила 10.11.2025

## **РИСКИ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА КАК КОМПОНЕНТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ЖЕНЩИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА**

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

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

Более половины женщин трудоспособного возраста имели управляемые факторы риска сахарного диабета 2 типа и риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений, включающие интегральные оценки образа жизни, биохимические показатели липидного и углеводного обмена, высокое артериальное давление. Наибольший вклад в формирование рисков у трудоспособных женщин вносили: повышенный уровень холестерина-нелипопротеидов высокой плотности (68,4%) и различные степени ожирения (38,2%). Нами также установлено, что около 10% женщин имели не диагностированные нарушения углеводного обмена, отягощающие риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, фактор риска, первичная заболеваемость

### **Введение**

Подавляющее большинство пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа находится в возрастной категории от 40 до 59 лет, что соответствует трудоспособному возрасту, а распространённость артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30–45%, реализуясь в группах трудоспособного возраста и достигая более 60% у лиц старше 60 лет [1–3].

СД 2 типа и его длительное бессимптомное течение, а также повышенное, нескорректированное артериальное давление (АД) являются основными факторами развития более 10 млн преждевременных смертей и причиной более чем 200 млн случаев инвалидности в мире, что приводит к существенным демографическим и экономическим потерям [4, 5]. Мероприятия, направленные на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являются приоритетными и определяют направления развития специализированной медицинской помощи, совершенствования системы здравоохранения, разработку и внедрение долговременных

стратегий формирования здорового образа жизни, алгоритмов управления ССР и метаболическими рисками. Сегодня научно обоснован ряд взаимосвязанных факторов риска (ФР), увеличивающих вероятность развития ССЗ и СД 2 типа.

Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы предусматривает стратегию профилактики болезней системы кровообращения, направленную на активное выявление лиц из групп повышенного и высокого ССР, включая пациентов с латентным или реализованным сахарным диабетом СД 2 типа и атерогенными дислипидемиями. Формирование групп пациентов высокого ССР позволяет не только своевременно начать необходимое лечение и уменьшить его стоимость, но и снизить количество случаев инвалидности и смерти от болезней системы кровообращения.

**Целью исследования** являлся анализ распространённости рисков развития сахарного диабета 2 типа и их влияния на абсолютный риск смерти, поиск путей коррекции указанных рисков у женщин трудоспособного возраста.

## **Материал и методы исследования**

Для эпидемиологического анализа использовались повозрастные показатели первичной заболеваемости женщин 5 группы первичного учёта (ГПУ) Госрегистра. 5ГПУ является открытой и определена только проживанием на территориях с плотностью загрязнения выше 1 Кн/км<sup>2</sup>, а следовательно, половозрастная структура соответствует структуре населения Республики Беларусь. Для анализа первичной повозрастной заболеваемости СД 2 типа и ассоциированной с ним патологии рассчитано среднее значение аналогичного показателя за период с 2018 по 2024 год.

Проанализированы результаты скрининга 1075 женщин в трудоспособном возрасте (от 19 до 58 лет). Все женщины, включённые в обследование, не имели верифицированного СД 2 типа, в том числе 822 женщины не имели верифицированной АГ, что позволило использовать прогнозные шкалы для определения риска развития СД 2 типа и оценки ССР.

Критерием включения женщин в исследование являлся трудоспособный возраст. Критериями исключения были СД 1 и 2 типа, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая сердечная недостаточность, реализованные инфаркт миокарда, ишемический или геморрагический инсульт, симптоматическая АГ.

Рассчитывался абсолютный риск смерти от ССЗ по шкале «Systemic coronary risk evaluation 2» («SCORE-2»), так как Республика Беларусь относится к странам с высоким сердечно-сосудистым риском со смертностью от ССЗ выше 350 случаев на 100 000 населения. На основании шкалы Finnish Diabetes Risk Score («Findrisc») были изучены факторы риска развития СД 2 типа у женщин.

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). Рассчитывался холестерин-не-ЛПВП (ХС-не-ЛПВП) — параметр, представляющий собой сумму всех атерогенных фракций холестерина в крови: таких как холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и других «плохих» липопротеинов. Он определялся как разница между общим холестерином (ОХ) и холестерином липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Скрининг нарушений углеводного обмена включал определение тощаковой гликемии (диапазон референсных значений глюкозы плазмы крови — 3,9–5,9 ммоль/л) и уровня гликированного гемоглобина (ГГ). Уровень ГГ в диапазоне 4,0%–5,6% оценивался как нормальный; 5,7–6,4% — преддиабет; более 6,5% — СД.

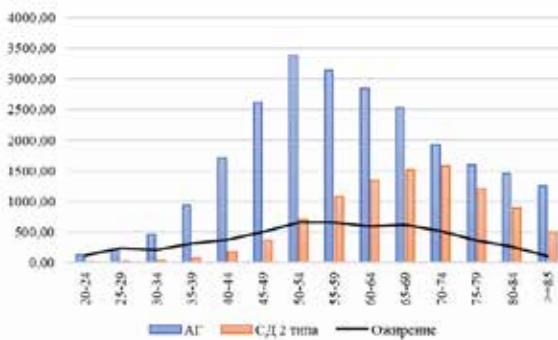
Артериальное давление систоло/диастолическое (САД/ДАД) менее 130/85 мм рт. ст. оценивалось как нормальное; 130–139/85–89 мм рт. ст. — высоконормальное; 140/90 и более — АГ.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивался как отношение массы тела в килограммах к квадрату линейного роста в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). ИМТ в диапазоне 18,5–24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  оценивался как нормальный; 25,0–29,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  — избыток массы тела; более 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  — ожирение.

## **Результаты исследования**

Показатели первичной заболеваемости АГ, СД 2 типа и ожирением представлены на рисунках 1 и 2.

Уровни первичной заболеваемости АГ у женщин в возрасте 50–54 года достигали максимальных значений, постепенно снижаясь в возрастных группах 60 и более лет. Следует отметить, что первичная заболеваемость АГ регистрировалась во всех возрастных группах, а в возрастном диапазоне 20–34 года её уровень приближался к уровню заболеваемости ожирением. Возраст диагностики и уровень первичной заболеваемости ожирением соответствовал

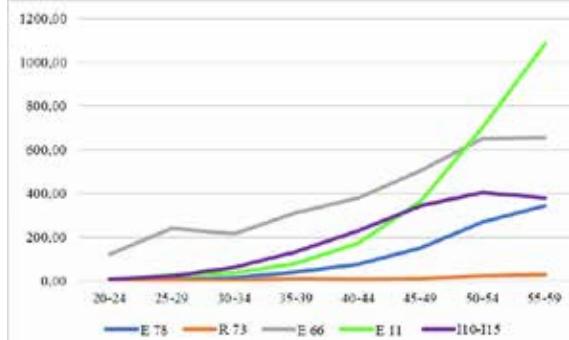


**Рисунок 1 — Показатели первичной заболеваемости АГ, СД 2 типа и ожирением женщин трудоспособного возраста**

возрасту начала наблюдения и отличается от «0». Это позволило рассматривать ожирение и АГ как фоновую патологию, развившуюся в возрасте до 20 лет. Показатели первичной заболеваемости ожирением монотонно нарастили с выходом на плато в возрасте от 50 до 74 лет. Первичная заболеваемость СД 2 типа монотонно возрастала до 70–74 лет, а единичные случаи регистрировались уже в возрасте 20–24 года.

Показатели первичной заболеваемости дислипидемиями (код по МКБ-10 — Е 78) нарастили от 5,95 в возрасте 20–24 года до 345,24 на 100 тысяч в возрасте 55–59 лет. Показатели первичной заболеваемости ожирением (код МКБ-10 — Е 66) монотонно нарастили от 123,50 в возрасте 20–24 года до 656,00 на 100 тысяч в возрасте 55–59 лет. Более низкое расположение кривой, описывающей первичную заболеваемость дислипидемией, может демонстрировать отсроченное формирование атерогенеза при ожирении у женщин.

Первичная заболеваемость преддиабетом (нарушениями толерантности к глюкозе; код по МКБ-10 — R 73) отставала от первичной заболеваемости СД 2 типа (код по МКБ-10 — Е 11) и соответствовала единичным случаям установления диагноза «преддиабет» (3,93 на 100 тысяч в возрасте 20–24 года до 29,99 на 100 тысяч в возрасте 55–59 лет). На фоне низкой заболеваемости преддиабетом уровни первичной заболеваемости СД 2 типа составили в воз-



**Рисунок 2 — Первая заболеваемость СД 2 типа и ассоциированных с ним заболеваний**

расте 20–24 года 10,31 на 100 тысяч; в возрасте 55–59 лет — 1093,97 на 100 тысяч. Это свидетельствует о редком назначении глюкозотolerантного теста или определения уровня гликированного гемоглобина, отсутствии выделенных групп риска развития СД 2 типа для целевого скрининга нарушений углеводного обмена у женщин в возрасте до 40 лет.

Показатели первичной заболеваемости артериальной гипертензией в возрасте 20–24 года составили 8,86 на 100 тысяч, монотонно нарастили с формированием пика в возрасте 50–54 года (405,86 на 100 тысяч). В трудоспособном возрасте мы констатируем манифестацию нарушений липидного и углеводного обменов и патогенетически связанных с ними заболеваний: дислипидемий, преддиабета и СД 2 типа, а также АГ, которые отягощают ССР. Кроме того, единичные случаи всех заболеваний регистрировались в возрасте 20–29 лет, а ожирение, так как исходный уровень кривой отличался от «0», было оценено как фон клинической манифестиации АГ и СД 2 типа.

Риски, определённые по шкале «SCORE-2» имели прямую значимую корреляцию с суммой баллов шкалы «Findrisc» ( $r_s=0,56$ ;  $p<0,05$ ), что позволило говорить о взаимосвязи ССР и рисков развития СД 2 типа у женщин трудоспособного возраста. Анализ распространённости ФР развития СД 2 типа показал: удельный вес респондентов с достаточной физической нагруз-

кой составлял около 30,0% в возрасте 55 и более лет. В возрастных группах моложе 45 лет и 45–54 года удельный вес респондентов с достаточной физической нагрузкой составлял около 50,0% и не имел значимых отличий от аналогичного показателя в группе старше 55 лет. В группе пациентов с низким уровнем физической нагрузки ОРАГ=1,56 и был статистически значим (95% ДИ=1,18÷2,08;  $p<0,001$ ).

В возрасте 45–54 года удельный вес курящих женщин составлял 14,2% и был значимо выше, чем в группе моложе 45 лет (4,2% ( $\chi^2=23,27$ ;  $p<0,0001$ )). В возрасте старше 55 лет курящих женщин не было. У курящих женщин ОРАГ=0,38 и был значимо ниже риска у не курящих женщин (95% ДИ=0,13÷0,88;  $p<0,01$ ). Данный феномен мог быть обусловлен тем, что среди обследованных в возрастной группе старше 55 лет активно курящих женщин не было; женщины прекратили курить после установления диагноза АГ в связи со сформированной приверженностью к ЗОЖ.

Среди обследованных женщин распространённость АГ составляла 23,8% и её удельный вес значимо увеличивался с возрастом. АГ в анамнезе имели респонденты всех возрастных групп, удельный вес АГ составил: в возрасте до 45 лет — 21,1%; в 45–54 года — 29,1% ( $\chi^2=4,5$ ;  $p<0,03$  при сравнении с респондентами в возрасте до 45 лет); в возрасте старше 55 лет — 55,3% ( $\chi^2=29,69$ ;  $p<0,0001$  при сравнении с респондентами в возрасте до 45 лет). Увеличение возраста ( $b=0,13$ ) значимо увеличивало риск развития АГ ( $Exp(b)=1,14$  (1,10÷1,19),  $p<0,0005$ ). ОРАГ 45–54 года/менее 45 лет =1,53 (95% ДИ=1,03÷2,28); ОРАГ старше 55 лет/менее 45 лет =4,63 (95% ДИ=2,57÷8,37), что подтвердило прямую зависимость развития АГ от возраста женщин.

Удельный вес респондентов с диагностическими значениями АД в возрасте до 45 лет составил 2,8%; в возрасте 45–54 года — 24,8%; в возрасте старше 55 лет — 27,6 процента. Удельный вес выявленных нарушений имел статистическую значи-

мость по сравнению с возрастной группой младше 45 лет ( $\chi^2=107,08$ ;  $p<0,0001$  и  $\chi^2=70,49$ ;  $p<0,0001$  соответственно в группах 45–54 года и старше 55 лет). В группах пациентов до 45 лет и 45–54 года около 50,0% респондентов, имеющих верифицированную АГ и назначенную гипотензивную терапию, не достигали целевых значений АД, что могло быть связано с низкой приверженностью к приёму гипотензивных препаратов у населения.

Транзиторную гипергликемию в анамнезе отметили респонденты всех возрастных групп. В возрасте до 45 лет гипергликемия в анамнезе встречалась у 11,0%; в возрасте 45–54 года — 7,8%; старше 55 лет — у 14,9 процента. Удельный вес нарушения в группах статистической значимости не имел. Уровень гликовированного гемоглобина в интервале 5,7–6,4% (преддиабет) выявили у 8,3% женщин; 2,9% женщин имели уровень гликовированного гемоглобина больше 6,5%, что соответствовало критерию СД, который ранее не был диагностирован. Возраст женщин с выявленными нарушениями углеводного обмена был моложе 45 лет.

Показатель ГГ демонстрировал низкий уровень обратных значимых корреляций с показателями обмена липидов: ГГ&ЛПВП ( $r_s=-0,15$ ;  $p<0,05$ ); ГГ&ЛПНП ( $r_s=0,25$ ;  $p<0,05$ ); ГГ&ХС-не-ЛПВП ( $r_s=0,25$ ;  $p<0,05$ ); ГГ&КА ( $r_s=0,26$ ;  $p<0,05$ ). Это свидетельствует о прямой связи с атерогенезом и необходимостью лабораторного контроля уровня ГГ у женщин любого возраста с установленным атерогенным сдвигом липидограммы.

Медианы значений липидограммы находились в пределах референсных значений у обследованных женщин с низким и умеренным 10-летним риском смерти от ССЗ (таблица 1). У обследованных женщин трудоспособного возраста высокого риска смерти от ССЗ не было. Удельный вес женщин трудоспособного возраста с низким ССР составил 95,5%; с умеренным риском — 4,5 процента.

Медианы показателей САД и ДАД

**Таблица 1** — Клинико-лабораторные показатели при различном ССР, определённом по «SCORE-2», у женщин трудоспособного возраста

	Низкий риск			Умеренный риск			Тест Манна — Уитни	
	Ме	Квартиль		Ме	Квартиль			
		1	3		1	3	z	p
САД, мм рт.ст	120,00	113,00	129,00	133,50	124,50	141,00	-3,60	<0,001
ДАД, мм рт.ст	75,00	70,00	81,00	81,50	73,00	89,00	-2,21	<0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,51	21,23	26,40	26,67	23,24	30,15	-2,44	<0,02
КА	2,10	1,50	2,50	2,95	1,95	3,30	-3,19	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,69	1,43	1,95	1,60	1,41	1,86	0,85	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,92	2,37	3,47	4,03	3,04	4,42	-3,68	<0,001
*ХС-не-ЛПВП	3,33	2,74	4,01	4,56	3,57	5,04	-4,06	<0,001
ТГ, ммоль/л	0,91	0,71	1,21	1,33	0,90	1,65	-2,72	<0,006
ОХ, ммоль/л	5,00	4,48	5,77	6,10	5,54	6,78	-3,76	<0,001

\* Общая норма для здоровых взрослых и пациентов с умеренным риском — <3,4 ммоль/л.

были значимо выше у женщин с умеренным ССР. Случаи высоконормального АД регистрировались в группе женщин как с низким, так и с умеренным ССР. Удельный вес женщин с высоконормальным АД составил 17,4%; с диагностическим значением — 8,9 процента.

Медиана ХС-не-ЛПВП была значимо выше у женщин с умеренным риском ССЗ и превышала целевые значения. Превышение интегрального показателя ХС-не-ЛПВП происходило за счёт большого удельного веса женщин, имеющей превышение целевых показателей как ОХ, так и отдельных атерогенных фракций.

Уровень ХС-не-ЛПВП демонстрировал прямые значимые корреляции с интегральными показателями и суммами баллов прогнозных шкал: ХС-не-ЛПВП&«SCORE-2» ( $r_s=0,47$ ;  $p<0,05$ ); ХС-не-ЛПВП&«Findrisc» ( $r_s=0,27$ ;  $p<0,05$ ); ХС-не-ЛПВП&КА ( $r_s=0,75$ ;  $p<0,05$ ), что может быть связано с высоким риском развития ожирения и СД 2 типа.

ИМТ демонстрировал прямые значимые корреляции с уровнями АД: ИМТ&САД ( $r_s=0,37$ ;  $p<0,05$ ), ИМТ&ДАД ( $r_s=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Частота встречаемости АГ колебалась от 6,3% в группе женщин с нормальной массой тела до 48,7% в группе женщин с ожирением ( $\chi^2=84,20$ ;  $p<0,0001$ ). Увеличение ИМТ ( $b=0,18$ ) приводило к росту риска развития АГ ( $Exp$

( $b)=1,20$  (95% ДИ= $1,64\div1,23$ )  $p<0,01$ ). ОРАГ (на фоне ожирения) = 14,09 (95% ДИ= $9,11\div21,81$ ) и был статистически значим. В группе женщин с избытом массы тела частота АГ составила 29,8% ( $\chi^2=81,20$ ;  $p<0,0001$ ); ОРАГ (на фоне избытка массы тела) = 6,33 (95% ДИ= $4,09\div9,78$ ) и был статистически значим. Пограничные значения (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) регистрировались во всех группах, а удельный вес женщин с избытом массы тела нарастал с увеличением возраста от 28,1% в группе младше 45 лет, до 42,5% — старше 55 лет. Удельный вес женщин с ожирением в группе моложе 45 лет составил 23,9%; 45–54 года — 22,0%; старше 38,3% и был значимо выше по отношению к группе в возрасте моложе 45 лет ( $\chi^2=4,98$ ;  $p<0,03$ ). ОР ожирения старше 55 лет/менее 45 лет = 1,98 (95% ДИ= $1,08\div3,61$ ) и был статистически значим.

Рост ГГ ( $b=2,12$ ) значимо увеличивал риск развития АГ ( $Exp(b)=8,34$  (95% ДИ= $4,66\div14,92$ ),  $p<0,0005$ ). Единичные случаи повышения ГГ регистрировались во всех возрастных группах, в отдельных случаях достигая диагностического значения, требующего постановки диагноза «преддиабет» или «СД 2 типа».

Результаты корреляционного анализа «SCORE-2»&«Findrisc» установили прямую значимую корреляцию ( $r_s=0,50$ ;

p<0,05), подтверждающую взаимное влияние ФР, включённых в шкалирование.

Полученные результаты говорят о том, что нарушение углеводного обмена повышает риск развития ССЗ и указывает на необходимость динамического наблюдения за пациентами с преддиабетом с целью начала своевременной медикаментозной коррекции гликемического профиля и АД. В трудоспособном возрасте более 95,0% обследованных женщин имеют низкий ССР, однако лица в возрасте до 45 лет с высокими уровнями ГГ при отсутствии верифицированного преддиабета или СД 2 типа и коррекции гликемического профиля будут иметь повышенный ССР в молодом возрасте.

В трудоспособном возрасте у женщин стартует реализация всех клинико-лабораторных изменений, являющихся предикторами и повышающими риск ССЗ, СД 2 типа, увеличивающими абсолютный 10-летний ССР. Проведение скрининга, направленное на выявление модифицируемых ФР, позволит дать персонализированные рекомендации по модификации образа жизни, своевременной медикаментозной терапии и повышению приверженности к лечению.

В результате исследования продемонстрировано взаимное влияние управляемых ФР, включающих интегральные оценки образа жизни, анамнеза, биохимические показатели липидного и углеводного обмена. Наибольший изолированный вклад в формирование ССР у трудоспособных женщин вносили повышенный уровень ХС-не-ЛПВП (68,4%) и различные степени ожирения (38,2%), являющиеся управляемыми факторами риска ССЗ и СД 2 типа.

#### **Выходы:**

1. Более половины населения имеют корректируемые факторы как сердечно-сосудистого риска, так и риска развития СД 2 типа, оказывающих взаимное влияние,

приводящих к ухудшению прогноза и утяжелению течения клинически значимых форм заболеваний.

2. Около 10% женщин имели не диагностированные нарушения углеводного обмена, в том числе и преддиабет, что подтверждает низкий уровень диагностики доминантных форм, установленных при проведении эпидемиологического анализа.

3. В ходе проведения диспансеризации у женщин любого возраста необходимо контролировать ИМТ, уровень гликированного гемоглобина и липидограмму с целью формирования групп риска развития СД 2 типа и АГ для своевременного старта медикаментозной терапии.

4. В группах риска и среди пациентов, с клинически реализованными случаями АГ и СД 2 типа необходимо формировать приверженность к лечению — для достижения целевых уровней показателей здоровья.

#### **Библиографический список**

1. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L. Visseren [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – № 42(34). – P. 3227-3337.
2. Associations of Processed Meat, Unprocessed Red Meat, Poultry, or Fish Intake With Incident Cardiovascular Disease and All Cause Mortality / V.W. Zhong [et al.] // JAMA Intern Med. – 2020. – Vol. 180, N 6. – P. 503-512.
3. Савастеева, И.Г. Компоненты метаболического риска у молодого населения Гомельской области / И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2021. – №1. – С.143-150.
4. 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. – 2020. – V. 41, Issue 1. – P. 111–188.
5. 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/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/) (June 14 2019).

**A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera**

**RISKS OF DEVELOPING DIABETES MELLITUS TYPE 2 AS COMPONENTS  
OF CARDIOVASCULAR RISK IN WOMEN OF WORKING AGE**

Activities aimed at reducing mortality rate from cardiovascular diseases are a priority and determine the directions of development of specialized medical care; improvement of the healthcare system; development and implementation of long-term strategies for the formation of a healthy lifestyle, algorithms for managing cardiovascular and metabolic risks.

The objective of the study was to analyze the prevalence of risks of developing diabetes mellitus type 2 and their impact on the absolute risk of death, and to find ways to correct them in women of working age.

**Key words:** *diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, risk factor, primary incidence*

*Поступила 10.07.2025*

## СЛУЧАЙ СЕЛЕКТИВНОГО ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНА А, АССОЦИИРОВАННОГО С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

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

Сегодня селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA) является распространённым первичным иммунодефицитом, при этом до настоящего времени не установлено какой генетический дефект приводит к данной патологии. Не удается достоверно оценить частоту встречаемости селективного дефицита IgA в популяции, так как в большинстве случаев он протекает бессимптомно и является случайной лабораторной находкой. Данный иммунодефицит может манифестирувать различными инфекциями респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта, аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Ряд литературных данных показывает, что у пациентов с аутоиммунной патологией в случае наличия селективного дефицита IgA заболевание протекает более агрессивно и имеет худший прогноз. В статье представлен случай манифестации болезни Крона у пациента во взрослом возрасте с селективным дефицитом иммуноглобулина А, выявленном в раннем детстве. Данный пример демонстрирует, что пациенты с первичными иммунодефицитами могут долго не знать о своём заболевании.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, селективный дефицит иммуноглобулина А, болезнь Крона

### Введение

Селективный дефицит иммуноглобулина А является самым распространённым первичным иммунодефицитом. Известно, что IgA составляет 15–20% всех сывороточных иммуноглобулинов. Большая часть IgA содержится в секретах слизистых оболочек дыхательных путей, желудочно-кишечного и мочеполового тракта, в слюне, слёзной жидкости, молозиве и материнском молоке. Интерес к проблеме селективного дефицита IgA обусловлен тем, что данный иммуноглобулин играет ключевую роль в местном иммунитете, препятствуя адгезии микробов и подавляя их жизнедеятельность. Также он участвует в инактивации вирусов и аллергенов. В крови иммуноглобулин А циркулирует в виде мономера, а в секретах представлен в виде димера, состоящего из двух молекул IgA, соединяющей их J-цепи и полипептида, который называют секреторным компо-

нентом [1]. Диагноз «селективный дефицит иммуноглобулина А» устанавливают, если у человека в сыворотке крови определяется уровень IgA менее 0,05 г/л и отсутствуют другие причины иммунодефицита. Выставляется диагноз пациентам старше 4 лет при нормальных уровнях IgG и IgM. Какой-либо генетической мутации, приводящей к данному заболеванию, не выявлено. Частота встречаемости селективного дефицита IgA у европейцев оценивается как 1 на 100–1000 человек [2]. Проблеме посвящено множество публикаций, описывающих распространённость данного первичного иммунодефицита с помощью национальных и международных опросов и реестров, однако истинная распространённость заболевания существенно занижена. Основная причина этого кроется в том, что в подавляющем большинстве характерно бессимптомное течение заболевания [3].

Особое значение приобретает вопрос взаимосвязи аутоиммунной патологии и

селективного дефицита IgA. Важно понимать, что зачастую клиническая «маска» селективного дефицита IgA — аутоиммунная патология. По литературным данным известно, что данный иммунодефицит ассоциируется с иммунной тромбоцитопенией (5,2% случаев), ревматоидным артритом (4%), системной красной волчанкой (3,8%), миастенией (2%), диффузным токсическим зобом (1,6%), сахарным диабетом 1-го типа (1,1%) [27, 28]. Встречаются также аутоиммунный гастрит [26], аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная гемолитическая анемия, витилиго, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, причём у одного пациента может одновременно присутствовать несколько аутоиммунных заболеваний. Взаимосвязи селективного дефицита IgA с аутоиммунной патологией посвящено много исследований. Чаще всего первичный иммунодефицит выявляют при иммунной тромбоцитопении (5,2%), ревматоидном артрите (4%), системной красной волчанке (3,8%), целиакии (2,6%) [4].

За последние десятилетия во всём мире наблюдается рост аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и заболеваний первичными иммунодефицитными состояниями (ПИД). Они касаются как воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), так и целиакии [5]. По-видимому, это связано с реальным ростом заболеваемости, а не с повышением осведомлённости и улучшением диагностики [6].

Рост количества случаев обоих заболеваний с одной стороны заставляет врачей внимательнее относиться к симптомам со стороны желудочно-кишечного тракта, а с другой — побуждает исследователей искать маркеры, которые могут повлиять на процесс диагностики и лечения. Появляется всё больше доказательств того, что первичный иммунодефицит может осложнять диагностику целиакии и имитировать воспалительные заболевания кишечника, что указывает на необходимость всестороннего изучения этой темы, особенно с учётом того,

что, согласно некоторым исследованиям, аутоиммунные проявления являются вторым по распространённости проявлением ПИД после инфекций [7]. ПИД обычно рассматриваются как детские заболевания и осведомлённость об этой проблеме среди педиатров относительно высока, однако от 25 до 45% всех ПИД диагностируются во взрослом возрасте [7, 8].

В последнее время в литературе появляется всё больше публикаций о ВЗК, связанных с ПИД, однако они в основном посвящены детям и ВЗК с очень ранним началом, вызванным моногенными заболеваниями [8]. Данных о ВЗК, связанных с ПИД, у взрослых не так много. Среди всех первичных иммунодефицитов более 50% составляют нарушения гуморального иммунитета, что делает дефицит иммуноглобулинов наиболее распространённым первичным иммунодефицитом у детей и взрослых [9]. В последней группе наиболее распространёнными диагнозами являются селективный дефицит иммуноглобулина A и общий вариабельный иммунодефицит.

В настоящее время предложено множество возможных механизмов развития селективного IgA, однако точный патогенез остаётся неизвестным. По-видимому, фундаментальным дефектом при данном нарушении является нарушение созревания В-клеток, несущих IgA, в плазматические клетки, секретирующие IgA [10]. Также известно, что у пациентов с дефицитом IgA нарушено переключение классов иммуноглобулинов, выработка и секреция IgA, а также недостаточная долгосрочная выживаемость В-клеток памяти и плазматических клеток, переключившихся на IgA (возможно, из-за повышенной скорости апоптоза) [11]. Апоптоз приводит к недостатку В-клеток, секретирующих IgA, как в плазме, так и в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Также в литературе сообщалось о возможном дефекте в стволовых клетках, поскольку есть случаи передачи селективного дефицита IgA при трансплантации костного мозга.

По клиническим проявлениям пациентов с селективным дефицитом IgA можно разделить на отдельные группы: рецидивирующий инфекционный синдром дыхательных путей, аллергические, аутоиммунные заболевания, патология ЖКТ и злокачественные новообразования [12]. Инфекции верхних дыхательных путей являются наиболее распространёнными симптоматическими проявлениями при данном ПИД. Они чаще всего вызваны бактериальным агентом. Так же отмечается повышенная частота аллергических заболеваний таких как: конъюнктивит, ринит, крапивница, атопическая экзема, пищевая аллергия и бронхиальная астма [11]. Одной из самых интересных особенностей селективного дефицита IgA является его связь с множественными аутоиммунными заболеваниями. Считается, что от 26% до 32% пациентов с синдромом селективного дефицита IgA страдают аутоиммунными заболеваниями [10, 11]. Примечательно, что этот процент ниже среди детей — возможно, из-за того, что аутоиммунные заболевания развиваются медленнее и обычно проявляются у пациентов уже во взрослом возрасте. Часто аутоиммунные нарушения представлены аутоиммунной гемолитической анемией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, сахарным диабетом первого типа, тиреоидитами, болезнью Грейвса, ВЗК, целиакией, системной красной волчанкой.

Поскольку IgA составляет две трети всех вырабатываемых иммуноглобулинов и играет важную роль в гуморальном и мукозальном иммунитете, понятно, почему у пациентов с дефицитом секреторного IgA наблюдаются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [10]. Секреторный IgA является основным антителом в слизистой оболочке кишечника. Однако распространённость желудочно-кишечных расстройств у пациентов с дефицитом секреторного IgA не так высока, как ожидалось [11]. В литературе, чаще всего упоминаются узловая, лиммоидная гиперплазия, билиарный цирроз, лямблиоз,

целиакия, воспалительные заболевания кишечника.

Сегодня не существует специфической терапии этого иммунодефицита. При этом при данной патологии пациентам противопоказаны гемотрансфузии и иммуноглобулины для внутривенного введения с достаточно большим содержанием IgA в связи с высоким риском анафилактических реакций, что также указывает в пользу настороженности и раннего выявления данного иммунодефицита.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), являются гетерогенными заболеваниями с неизвестной до настоящего времени этиологией. Как правило, эти заболевания имеют непредсказуемое течение. При этом отсутствуют совершенные методы лечения данной патологии. До сих пор нет полного объяснения механизма развития БК, однако выделены важные факторы, способствующие возникновению данной патологии. В частности, к ним относятся окружающая среда, микрофлора кишечника, состояние иммунной системы и генетический компонент. В последние годы во всём мире растёт число случаев иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе большой удельный вес составляет целиакия и воспалительные заболевания кишечника. В связи с этим возникает необходимость в изучении условий, которые могут затруднять диагностику и лечение таких заболеваний желудочно-кишечного тракта [13].

Несмотря на широкое применение генетических методов, своевременная диагностика первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС) достигается лишь у двух третей пациентов [13]. Задержка в постановке точного диагноза обусловлена рядом причин: ростом частоты случаев ВЗК и ПИДС; вариабельностью возраста манифестации болезни и появления первых симптомов; разнообразием клинических проявлений, включая лёгкие формы ПИДС; недостаточной осведомлённостью

педиатров и узких специалистов (эндокринологов, гастроэнтерологов, дерматологов и др.), которые зачастую ограничиваются симптоматическим лечением. Всё это подчёркивает важность повышения уровня знаний и клинической настороженности врачей в отношении развития ВЗК у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина А.

**Цель исследования** — продемонстрировать подходы к диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с первичным иммунодефицитом по литературным данным и на примере клинического случая.

### **Материал и методы исследования**

Проанализированы полнотекстовые журнальные статьи по теме на русском и английском языках из Российской электронной медицинской библиотеки Elibrary.ru и Национальной медицинской библиотеки США (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Приведены данные из медицинской документации амбулаторного и стационарного этапа пациента с селективным дефицитом IgA, находившемся с детского возраста на диспансерном учёте в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»).

### **Случай из клинической практики**

Пациент О., 1999 г.р., от 1-й беременности, протекавшей с гестозом; родился и развивался по возрасту, вакцинирован БЦЖ в роддоме, далее не вакцинирован в связи с изменением в общем анализе мочи (белок, эритроцитурия). До 5 лет страдал хроническим пиелонефритом. Переносил частые респираторные инфекции с осложнениями, выявлена железодефицитная анемия. Впервые осмотрен иммунологом в 5 лет в связи с частыми простудными заболеваниями, склонностью к затяжному течению и длительной антибактериальной терапии, также беспокоили рецидивы герпетической инфекции. Из анамнеза известно о наличии поливалентной лекарственной

аллергии. Семейный анамнез без особенностей. Туберкулёз, венерические заболевания, вирусный гепатит отрицают.

Иммунологом было назначено дробследование. Было выявлено снижение уровня IgA менее 0,05 г/л при нормальных IgG и IgM. На повторных осмотрах в сроки с промежутком более полугода сохранялись изменения, касающиеся концентрации IgA. В двух последующих исследованиях IgA определялся как менее 0,05 г/л. Согласно диагностическим критериям, пациенту был выставлен диагноз «первичный иммунодефицит, селективный дефицит иммуноглобулина А». По иммунограмме изменений в субпопуляциях Т- и В-лимфоцитов обнаружено не было. Пациент взят на Д-учёт у аллерголога-иммунолога ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». В 8 лет выставлены хронический двусторонний гаймороэтмоидит, хронический тонзиллит. Жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта не было. В 2020 г. появились жалобы на боли в эпи- и мезогастрии, спастического характера, малооформленный стул 6–10 раз в день, примесь слизи в кале, частое вздутие живота, периодические боли в суставах.

Известно, что данному пациенту в 2017 году проводилась эзофагогастродуоденоскопия, были обнаружены рубцующиеся язвы антравального отдела. С диагностической целью проведена фибролапароскопия. Результаты: качество подготовки кишки по бостонской шкале — 9 баллов из 9 (3–3–3). Аппарат проведён в терминальный отдел подвздошной кишки приблизительно на 10 см. Слизистая осмотренного сегмента кишки розовая, эластичная. На протяжении 5 см от ileo-оценального перехода определяются множественные участки слизистой размерами до 0,5 см с умеренными гиперемией, отёком, втянутыми рубчиками в центрах. Баугинева заслонка губовидной формы, сомкнута. Просвет ободочной кишки равномерный, тонус нормальный, гаустры выражены умеренно. Слизистая розовая, эластичная, сосудистый рисунок чёткий.

Эндоскопическая картина может соответствовать болезнь Крона минимальной активности. Биопсия: хронический малоактивный илеит с гиперплазией лимфоидных фолликулов со светлыми центрами. По результатам лабораторных тестов выявлены высокие значения кальпротектина в кале (300 мкг/мл при норме до 100 мкг/мл), ASCA — положительно. Для уточнения диагноза пациент направлен к гастроэнтерологу и был выставлен диагноз «болезнь Крона, серопозитивность ASCA с минимальной эндоскопической активностью». Назначена индукция ремиссии месяцами, на фоне чего самочувствие улучшилось, стул стал оформленным, боли в животе уменьшились.

### **Заключение**

Известно, что расстройства иммунной системы способны изменять восприимчивость к инфекциям и инициировать развитие аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, которые обусловлены запуском каскада гуморальных и клеточных реакций, в результате которых происходит трансмуральное воспаление кишечной стенки. Болезнь Крона в контексте первичного иммунодефицита может трактоваться как манифестация аутоиммунного фенотипа.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что для пациентов с первичным иммунодефицитом гуморального звена не всегда характерен клинически значимый инфекционный синдром. Клинический случай коморбидности селективного дефицита IgA и болезни Крона указывает на актуальность расширения представлений о первичных иммунодефицитах, повышения информированности и настороженности практикующих специалистов, наблюдающих пациентов с иммунодефицитом в плане диагностического поиска воспалительных заболеваний кишечника.

Информированность и настороженность специалистов, наблюдающих пациентов с ВЗК, в свою очередь, поможет идентифицировать лиц с потенциальным

первичным иммунодефицитом и обеспечить своевременное проведение специфической лабораторной и молекулярно-генетической диагностики.

### **Библиографический список**

1. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. / N.A. Molodecky [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – № 142. – P. 46–54.
2. Singh, K. IgA deficiency and autoimmunity / K. Singh, C. Chang, M.E. Gershwin // Autoimmun. Rev. – 2014. – № 13. – P. 163–177.
3. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: A case-control study. / G.H. Jorgensen [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – № 33. – P. 742–747
4. Agarwal, S. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Primary Immunodeficiency Disorders. / S. Agarwal, C. Cunningham-Rundles, M.E. Gershwin // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2019. – № 39. – P. 81–94.
5. Клинические аспекты болезни Крона / В.В. Рыбачков [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – Т. 3, №61. – С. 18-19
6. Schwimmer, D. Primary Immunodeficiency and the Gut. / D. Schwimmer, S. Glover, M.E. Gershwin // Clin. N. Am. – 2019. – № 48. – P. 199–220.
7. Yel, L. Selective IgA deficiency. / L. Yel, S. Glover, M.E. Gershwin // J. Clin. Immunol. – 2010. – № 30. – P. 10–16.
8. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies-Clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. / D. Tegtmeyer [и др.] // Pediatr. Allergy Immunol. Off. Publ. Eur. Soc. Pediatr. Allergy Immunol. – 2017. – № 28. – P. 412–429
9. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. / V. Modell [et al.] // Immunol. Res. – 2018. – № 66. – P. 367–380
10. New concepts in the generation and functions of IgA / O. Pabst [и др.] // Rev. Immunol. – 2012. – № 12. – P. 821–832
11. Cunningham-Rundles, C. Physiology of IgA and IgA deficiency. / C. Cunningham-Rundles // J. Clin. Immunol. – 2001. – № 21. – P. 303–309
12. Agarwal, S. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency / S. Agarwal, L. Mayer, M.E. Gershwin // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. – 2013. – № 11. – P. 1050–1063
13. Ludvigsson, J.F. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: A population-based matched cohort study. / J.F. Ludvigsson, M. Neovius, L. Hammarström // J. Clin. Immunol. – 2014. – № 34. – P. 444–451

**E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina**

**A CASE OF SELECTIVE IMMUNOGLOBULIN A DEFICIENCY  
ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE**

Selective immunoglobulin A (IgA) deficiency is considered the most common primary immunodeficiency. A specific genetic defect leading to this disease has not yet been identified. The true frequency of selective IgA deficiency in the population is unknown, as it is often asymptomatic and is a random laboratory finding. This immunodeficiency can manifest as respiratory tract infections, gastrointestinal tract infections, allergic disorders, and autoimmune diseases. According to the literature, patients with autoimmune disorders who have selective IgA deficiency have more severe and aggressive disease courses with a poorer prognosis. The clinical example of a combination of selective IgA deficiency and Crohn's disease demonstrates that patients with primary immunodeficiencies may not be aware of their condition for a long time. The article presents a case of Crohn's disease in a patient with selective immunoglobulin A deficiency, which was detected in early childhood.

**Key words:** *primary immunodeficiency, selective immunoglobulin A deficiency, Crohn's disease*

*Поступила 03.10.2025*

УДК 616.127-005.8-073.756.8  
DOI:10.58708/2074-2088.2025-4(36)-109-116

Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко,  
Н.И. Корженевская, В.М. Мицуря,  
А.В. Жарикова

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ МИОКАРДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

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

В статье рассмотрены вопросы диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), значимость методов визуализации перфузии миокарда. В соответствии с последними рекомендациями для пациентов с подозрением на хронический коронарный синдром необходимо рассмотреть возможность применения методов визуализации, в том числе исследования перфузии миокарда с использованием сцинтиграфии миокарда. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с физической нагрузкой позволяет также оценить гемодинамическое значение промежуточных коронарных стенозов, что особенно важно при выборе тактики ведения пациента. Целью работы являлся анализ результатов сцинтиграфии миокарда у пациентов на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Представленные клинические примеры подтверждают высокую эффективность метода, в том числе при отборе пациентов на инвазивную коронароангиографию. На базе нашей клиники обследовано 224 пациента, направленных кардиологами для выполнения сцинтиграфии миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. По результатам оценки перфузии миокарда 35 пациентов (15,6%) направлены с рекомендацией выполнения коронароангиографии в короткие сроки.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, методы визуализации, перфузионная сцинтиграфия миокарда, однофотонная эмиссионная компьютерная томография

### Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) до настоящего времени лидируют в структуре заболеваемости и смертности во всех странах мира. Наибольший удельный вес среди причин смерти в рубрике БСК занимает ишемическая болезнь сердца, что в значительной степени обусловлено высокой распространённостью этого заболевания [1].

С целью ранней и своевременной диагностики ИБС используются различные методики функциональной и ультразвуковой диагностики, радиоизотопные методы, выбор которых определяется клинической картиной и конкретными задачами, стоящими перед лечащим врачом. В настоящее время изменились подходы в понимании патофизиологических механизмов развития ишемии миокарда с учетом изменений

на уровне макро- и микросудистого русла, включая функциональные нарушения. Так, наряду со стенозами крупных коронарных артерий, важной причиной ишемии миокарда может быть диффузное поражение коронарных артерий без обструктивного сужения просвета, нарушение дилатирующих механизмов коронарных артерий, коронарный спазм, коронарная микросудистая дисфункция [1, 2]. Изменились клинические проявления стабильной стенокардии напряжения. По данным ряда исследователей, только 10–15% пациентов имеют типичную стенокардию и 85–90% — нетипичную клинику стенокардии или неангинальную боль [1, 2, 3].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2024) по ведению пациентов с хроническими коронарными

синдромами большое внимание уделено функциональным и структурным микроциркуляторным нарушениям, в том числе поставлены акценты на значимость диагностики функциональных нарушений в понимании механизма развития хронической ИБС. В настоящее время врач-кардиолог должен ставить перед собой задачу определения механизма ишемии миокарда, что позволит формировать персонифицированный подход в лечении. Таким образом, в настоящее время перед клиницистом стоит задача не только выявить патологию коронарных артерий, но и стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений, принять решение о продолжении оптимальной медикаментозной терапии или направлении пациента на инвазивное вмешательство. Несмотря на многообразие выбора методов диагностики ИБС, в настоящее время остается актуальным вопрос выбора метода исследования, который позволит уточнить диагноз, стратифицировать риски острых коронарных событий, принять своевременное и правильное решение о тактике ведения пациента, в том числе применения хирургических методов лечения.

Каждый метод диагностики ИБС имеет свою диагностическую ценность, значимость, преимущества в доступности и безопасности. Различные методы исследования, дополняя друг друга, позволяют своевременно установить диагноз ИБС, стратифицировать риски сердечно-сосудистых осложнений, определить правильную тактику ведения пациента, что в свою очередь снижает риски острых коронарных событий и улучшает прогноз [3, 4, 5].

Для пациентов с подозрением на хронический коронарный синдром с умеренной/высокой предтестовой вероятностью обструктивной ИБС (15–85%) следует рассмотреть возможность применения методов визуализации: оценить перфузию миокарда с использованием ОФЭКТ, позитронно-эмиссионной томографии — компьютерной томографии (ПЭТ-КТ), коронарной магнитно-резонансной (МР) ангиографии в покое и при стрессе [2, 3].

Данный вывод содержится в рекомендациях ЕОК 2024 г. по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, а также в клинических рекомендациях по стабильной ишемической болезни сердца Российского кардиологического общества (РКО) 2024 года.

Оценка перфузии миокарда методом ОФЭКТ с физической нагрузкой позволяет выявить зоны стресс-индукционной ишемии миокарда, оценить их по локализации, распространенности и степени тяжести. ОФЭКТ позволяет оценить сократительную способность миокарда, в том числе нарушения сократимости в соответствии с сегментами нарушения перфузии. Особую роль данный метод играет в оценке гемодинамической значимости промежуточных коронарных стенозов, что особенно важно при выборе дальнейшей стратегии лечения — инвазивной или консервативной. Этот неинвазивный метод визуализации перфузии миокарда, сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) даёт достоверную прогностическую информацию о коронарных осложнениях у пациентов с ИБС всех групп риска. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с нагрузкой составляют в среднем 85–90% и 70–75% соответственно [6, 7].

**Цель исследования** — анализ результатов применения сцинтиграфии миокарда методом ОФЭКТ у амбулаторных и госпитализированных пациентов на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ»).

### **Материал и методы исследования**

На базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» выполнение сцинтиграфии миокарда методом ОФЭКТ начато в июне 2024 года. Исследование выполнялось в гамма-камере D-SPECT® фирмы Spectrum Dynamics Medical Ltd (Израиль) в ЭКГ-синхронизированном режиме в покое и с нагрузочными пробами. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использован Технеция пертехнетат ( $^{99m}\text{Tc}$ ) в дозе 500–700 МБк. Регионы миокарда без нарушения

кровоснабжения идентифицировались по равномерному распределению РФП, в то время как зоны ишемизированного миокарда и участки рубцовой ткани выявляли по характерному снижению включения РФП в виде дефектов перфузии [8, 9, 10]. Совмещение исследования с нагрузочной пробой позволяет выявить зоны гипоперфузии у пациентов с ИБС, обусловленные снижением захвата изотопа во время нагрузки по сравнению с его захватом в покое на фоне нарушения коронарного кровообращения [9, 10]. Оценка перфузии миокарда ЛЖ производилась после реконструкции программным обеспечением гамма-камеры сцинтиграмм ЛЖ методом полярного картирования. После визуального анализа полярных карт ЛЖ на основании оценки равномерности накопления РФП в соответствующих сегментах, выявляли дефекты перфузии миокарда, для которых определяли распространённость и степень тяжести снижения перфузии относительно условно нормального миокарда (в соответствии с базой данных нормальных значений). В большинстве случаев указывался бассейн коронарной артерии, ответственной за ишемию.

Всего за 2024 год сцинтиграфия миокарда выполнена 224 пациентам (мужчин — 124, женщин — 100). Средний возраст мужчин составил 61,9 года ( $M_e=63$ ), женщин — 61 год ( $M_e=61$ ). Исследование проводилось по двухдневному протоколу в последовательности Stress—Rest, в качестве нагрузочного теста использовалась велоэргометрическая проба (ВЭМП). Двухдневный протокол проведения перфузационной сцинтиграфии считается оптимальным, так как позволяет получать изображения хорошего качества с минимальной лучевой нагрузкой на пациента и медицинский персонал [7, 8, 9, 10, 11].

### ***Результаты исследования***

ОФЭКТ миокарда выполнена 224 пациентам г. Гомеля и Гомельской области. Для всех пациентов до исследования оценивалась предтестовая клиническая вероятность ИБС; кроме того, был проведён на-

грузочный ЭКГ-тест. В большинстве случаев результат ВЭМП был положительным или сомнительным. Цель направления на исследование — диагностика ИБС, стратификация риска после перенесённого ИМ, определение дальнейшей тактики ведения пациентов, объективизация показаний для направления на инвазивную коронарную ангиографию (КАГ).

Из 224 пациентов, направленных для выполнения ОФЭКТ 23 (10,3%, 95% ДИ 6,6–15,0) имели диагноз «безболевая ишемия миокарда». Данная форма ИБС является особым состоянием, при котором результаты неинвазивных методов исследования позволяют определить риск сердечно-сосудистых осложнений. Диагностически значимые дефекты перфузии даже у пациентов с минимальными симптомами или с бессимптомным течением заболевания указывают на высокий риск коронарных осложнений и необходимость выполнения КАГ. В 35 случаях (15,6%, 95% ДИ 11,1–21,1) выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий; пациенты направлены с рекомендацией выполнения КАГ в короткие сроки.

ОФЭКТ миокарда позволяет проводить диагностику ИБС на ранних стадиях заболевания, в том числе диагностику нарушения перфузии миокарда при безболевой форме ишемии. При включении метода ОФЭКТ в алгоритм обследования пациента с ИБС улучшается качество отбора на КАГ. Картина нормы по данным ОФЭКТ предполагает низкую вероятность ИБС и низкий риск коронарных событий при установленной стабильной стенокардии напряжения — в таких случаях КАГ не показана.

При оценке рисков острых коронарных событий важным прогностическим показателем является площадь и степень тяжести дефекта перфузии, оценивается суммарный индекс нарушения перфузии после нагрузочной пробы — Summary Stress Score (SSS). Значение SSS >12 свидетельствует о тяжёлых нарушениях перфузии миокарда и высоком риске коронарных осложнений (3,7% в год) [13]. Результаты ОФЭКТ ми-

окарда позволяют оценить эффект от медикаментозной терапии/кардиохирургических вмешательств, оценить жизнеспособность миокарда (гибернация) при рассмотрении показаний к оперативному лечению до и после реваскуляризации миокарда.

При отсутствии зон стресс-индуцированной ишемии, либо при незначительных нарушениях перфузии, несмотря на наличие у пациентов клиники ангинозной боли и неоднозначных результатов нагрузочных ЭКГ-тестов необходимость проведения КАГ исключается, что демонстрирует представленный ниже клинический пример 1.

### Клинический пример 1

Пациентка К. 68 лет. Направлена для решения вопроса о проведении ОФЭКТ в связи с жалобами на давящие боли, дискомфорт в грудной клетке, чётко не связанными с физической нагрузкой; боли периодически беспокоят в состоянии покоя, в большинстве случаев купируются спонтанно. При ходьбе умеренным шагом боли не появляются/не усиливаются. При использовании 1 таблетки нитроглицерина под язык для купирования боли эффект наступает через 4–5 минут. Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 4 месяцев. Накануне находилась на плановом стационарном лечении в кардиологическом отделении, куда была направлена врачом территориальной поликлиники для решения вопроса о проведении инвазивной коронароангиографии. Нагрузочная проба (ВЭМП) во время госпитализации отрицательная, коронарный индекс составил 137 единиц. По результатам стресс-ОФЭКТ миокарда с физической нагрузкой нарушений перфузии в покое и при нагрузке не выявлено (рис. 1): верхняя полярная карта после нагрузочной пробы — незначимый дефект перфузии; средняя полярная карта в покое — нормальное распределение РФП; нижняя полярная карта — разница между накоплением в покое и после нагрузочной пробы. Данных за гемодинамически значимые стенозы не получено, рекомендована консервативная терапия. Таким образом,

в данном клиническом случае инвазивная КАГ не показана.

Также, в ряде исследований установлено, что в 30–50% случаев выявление пограничных и значимых стенозов на КАГ не сопровождается нарушением миокардиальной перфузии, т.е. они оказываются гемодинамически незначимыми (как показано в клиническом примере 2).

### Клинический пример 2

Пациент М. 54 года. Направлен для консультации в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» для решения вопроса о проведении ОФЭКТ с целью определения гемодинамической значимости пограничных стенозов передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) по данным КАГ и с учётом клинической картины, целесообразности проведения чрескожного коронарного вмешательства. В начале ноября 2024 года у пациента появились признаки ухудшения самочувствия в связи с появ-

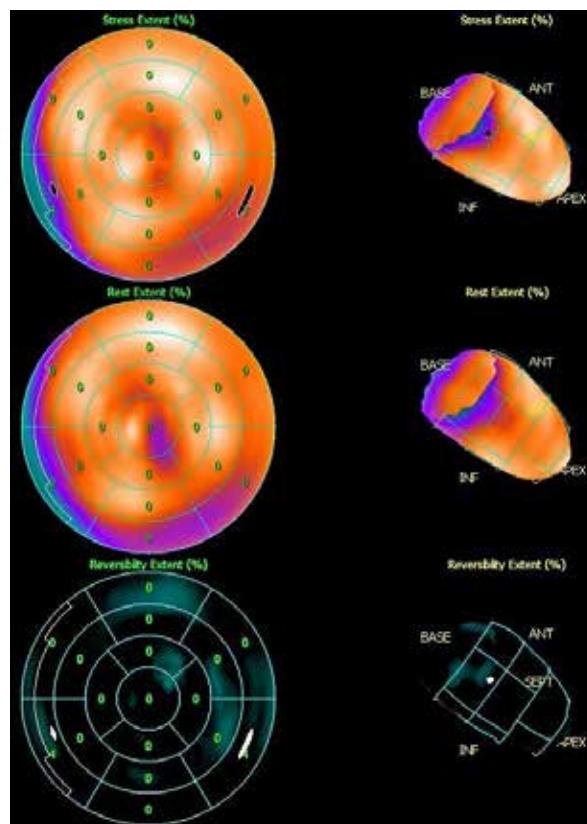


Рисунок 1 — Отсутствие дефектов перфузии на полярных картах ЛЖ после нагрузочной пробы и в покое

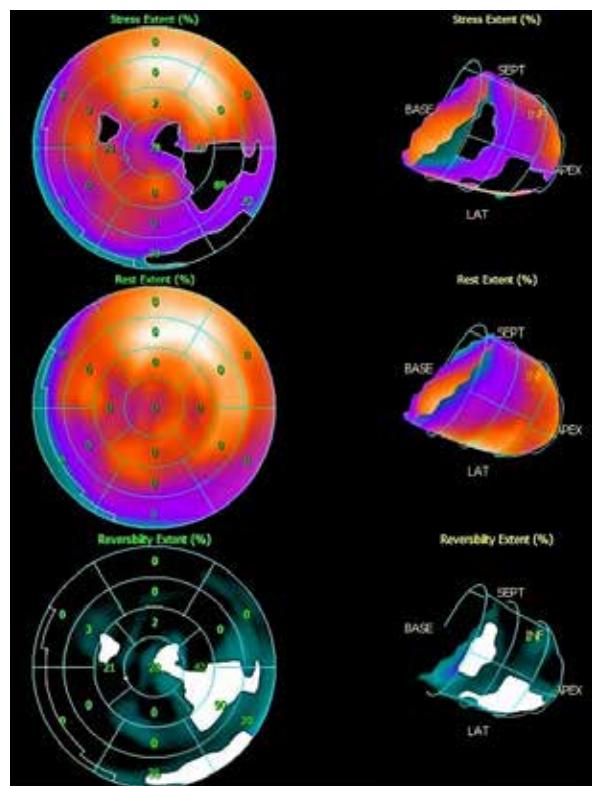
лением выраженной слабости, потливости при ходьбе быстрым шагом, боль, дискомфорт в грудной клетке в проекции сердца. В начале декабря бригадой скорой медицинской помощи пациент был доставлен в дежурное кардиологическое отделение с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST». В период госпитализации выполнена КАГ: ЛКА — ствол бифуркация; ПМЖВ ЛКА — с диффузными изменениями на протяжении; протяжённый стеноз в среднем сегменте — 50–55 процентов; огибающая ветвь (ОВ) с диффузными изменениями на протяжении; правая коронарная артерия (ПКА) гипоплазирована.

По результатам ОФЭКТ миокарда в покое и при нагрузке нарушений перфузии и сократительной функции ЛЖ не выявлено. Сцинтиграфических данных за наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не получено. Риск коронарных событий низкий. Пациенту рекомендовано консервативное лечение при отсутствии ухудшения клинической картины ИБС, без выполнения КАГ.

Следующий клинический пример демонстрирует значение ОФЭКТ в сокращении сроков обследования, своевременном направлении пациента на КАГ.

### **Клинический пример 3**

Пациент А. 70 лет. Поступил в стационар на плановое оперативное вмешательство, с диагнозом при направлении: «arterиальная гипертензия 2 степени, риск 4. Сахарный диабет 2 типа». Ранее диагноз ИБС не устанавливался. Жалоб активно не предъявлял. При детальном опросе уточняет, что в последние 3 месяца появилась сжимающая боль за грудиной при ускорении темпа ходьбы на расстояние до 300–500 метров. Боли купировались прекращением нагрузки, нитраты не принимал. За медицинской помощью не обращался. При выполнении плановой эхокардиографии выявлены зоны гипокинезов и снижение фракции выброса до 48 процентов. Выполнена ОФЭКТ миокарда. По результатам ис-



**Рисунок 2** — Дефект перфузии апикального сегмента, периапикальных сегментов перегородочной и боковой стенок, среднего сегмента нижне-перегородочной стенки, базальных сегментов нижне-перегородочной и нижней стенок ЛЖ на полярной карте ЛЖ после нагрузочной пробы, отсутствие дефектов перфузии в покое

следования выявлены зоны выраженного нарушения перфузии, снижения систолического утолщения сегментов ЛЖ. На рисунке 2: верхняя полярная карта после нагрузочной пробы — общий дефект перфузии 14%; средняя полярная карта в покое — нормальное распределение РФП; нижняя полярная карта — разница между накоплением в покое и после нагрузочной пробы.

По результатам ОФЭКТ пациент направлен на инвазивную КАГ в короткие сроки. На КАГ — многососудистое поражение. ПМЖВ ЛКА — стеноз в проксимальном сегменте 70–80%, в среднем сегменте — 50%, диффузные изменения в среднем и дистальном сегменте. Стеноз в устье 2-й диагональной ветви — до 90 процентов. Стеноз ОВ на границе среднего

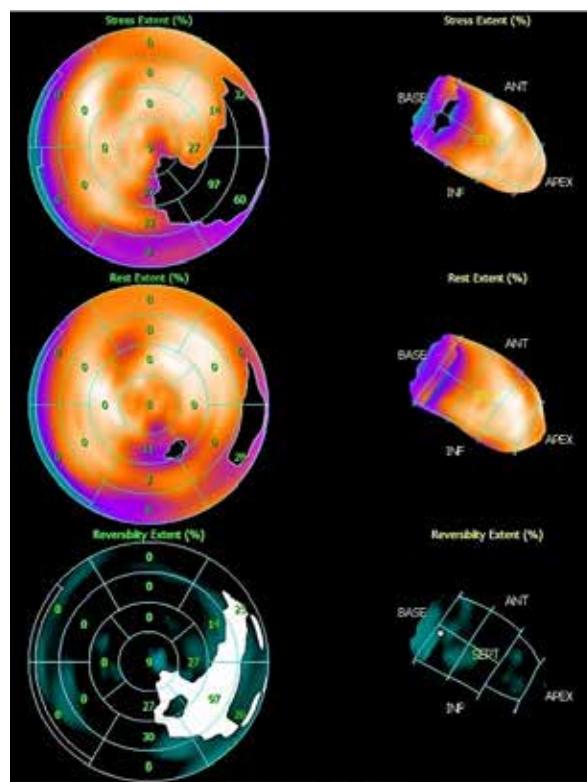
и дистального сегментов — до 90%, диффузные изменения ОВ. ПКА — окклюзия в среднем сегменте с межсистемным контрастированием дистальных отделов. Пациенту рекомендовано оперативное лечение — аорто-коронарное шунтирование.

Данный клинический случай является ярким примером несоответствия выраженной клинических проявлений стенокардии, запаздывания клиники относительно степени обструкции коронарных артерий по результатам КАГ и рисков острых коронарных событий.

#### Клинический пример 4

Пациент И., 69 лет, направлен для решения вопроса о проведении сцинтиграфии миокарда методом ОФЭКТ с установленным диагнозом «ИБС: постинфарктный (субэндокардиальный инфаркт миокарда от 26.02.2024) и атеросклеротический кардиосклероз. Н1. Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. Дислипидемия». Более 5 лет периодически беспокоит малоинтенсивная ноющая боль, чувство дискомфорта в левой половине грудной клетки в покое, возникающие без провоцирующих факторов. Во время физической нагрузки указанные проявления исчезают (феномен «расхаживания»). В феврале 2024 г. перенес субэндокардиальный инфаркт миокарда. Была запланирована КАГ после этапа реабилитации, но учитывая отрицательный результат нагрузочной пробы (выполнена ВЭМП в мае 2025 года на фоне отмены антиангинальной терапии) КАГ не выполнялась. В настоящее время физическую нагрузку переносит удовлетворительно (ходьба до 3 км, подъём по лестнице на 4–5 этаж). Вместе с тем, с целью стратификации риска повторных коронарных событий после перенесённого ИМ, оценки объёма нарушения перфузии и рубцовой зоны ЛЖ, выполнена ОФЭКТ. В покое определяется незначительный по распространённости (4%) и по степени тяжести (Severity 1,6–2,5 sd) дефект перфузии среднего и базального сегментов нижнебоковой области ЛЖ (рисунок 3). После

нагрузочной пробы определяется выраженный по распространённости (19%) и от умеренной до выраженной по степени тяжести (Severity 1,7–5,8 sd) перфузационный дефект базальных и средних сегментов передне-боковой и нижне-боковой стенок ЛЖ, среднего сегмента нижней стенки ЛЖ, периапикальных сегментов нижне-боковой и нижней стенки ЛЖ, апикального сегмента ЛЖ (рисунок 3). Суммарный индекс нарушения перфузии после нагрузочной пробы (SSS) составил 13 баллов. В заключении было указано, что помимо фиксированного дефекта перфузии (перенесённый субэндокардиальный ИМ) в бассейне ОВ имеет место стресс-индукционная перифокальная и интрафокальная ишемия с



**Рисунок 3 — Дефект перфузии апикального сегмента, периапикальных сегментов нижне-боковой и нижней стенок, среднего сегмента нижней стенки, базальных и средних сегментов передне-боковой, нижне-боковой стенок ЛЖ на полярной карте ЛЖ после нагрузочной пробы, дефект перфузии среднего и базального сегментов нижнебоковой стенки ЛЖ в покое**

«рискованным» миокардом 15 процентов. Риск коронарных событий высокий. Рекомендована КАГ.

Результаты КАГ от 26.07.2024 г. ЛКА: ствол — бифуркация; ПМЖВ — стеноз в среднем сегменте до 80%; ОВ — диффузные изменения на протяжении, окклюзия от проксимального сегмента ветви тупого края с коллатеральным контрастированием дистальных отделов (диаметр на уровне окклюзии до 1,5 мм); ПКА — диффузные изменения на протяжении. Выполнено стентирование ПМЖВ.

Таким образом, анализ результатов ОФЭКТ даёт основания для более внимательного отношения к пациентам, имеющим клинику типичной и атипичной стенокардии, независимо от функционального класса и толерантности к физической нагрузке. В таких случаях следует применять более активную тактику в отношении дополнительных методов обследования, в том числе — визуализацию перфузии миокарда методом ОФЭКТ, что позволяет объективизировать нарушения коронарного кровотока. Внедрение современных неинвазивных методов визуализации своевременно расширяет показания для эндоваскулярных и кардиохирургических вмешательств, изменяя индивидуальный прогноз в отношении коронарных событий для пациентов.

### **Заключение**

На базе ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» обследовано 224 пациента, направленных кардиологами для выполнения сцинтиграфии миокарда методом ОФЭКТ. По результатам оценки перфузии миокарда 35 пациентов (15,6%) направлены с рекомендацией выполнения КАГ в короткие сроки.

Следует отметить, что ни один из известных сегодня методов неинвазивной диагностики ИБС не может считаться достаточным для полноценной диагностики и использоваться изолированно от других методов обследования пациента. Инструментальная диагностика хронической ишемии миокарда основывается на ком-

плексной оценке разных методик, которые зачастую дополняют друг друга, учитывая клиническую картину (в т.ч. отсутствие симптомов), что в ряде случаев определяет последовательность клинического алгоритма ведения пациента.

Визуализация перфузии миокарда методом ОФЭКТ является доступным и точным неинвазивным методом диагностики ИБС, надёжным инструментом оценки тяжести ишемии при ранее установленной ИБС, позволяет оценить риски острых коронарных событий. Последнее определяет рациональную стратегию лечения, направленную на снижение риска неблагоприятных событий. Представленные клинические примеры подтверждают высокую эффективность метода, в том числе при отборе пациентов на инвазивную КАГ.

### **Библиографический список**

1. Барбараши, О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О.Л. Барбараши, Ю.А. Карпов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, №9. – С. 6110.
2. Масленникова, О.М. Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов 2024 г. по ведению хронических коронарных синдромов: что нового / О.М. Масленникова, О.Ш. Ойнаткинова // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, №31. – С. 9–22.
3. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes / Ch. Vrints, F. Andreotti, K.C. Koskinas [et al.] // Eur. Heart J. – 2024. – Vol. 45, №36. – P.3415–3537.
4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuutila, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 407–477.
5. Яхонтов, Д.В. Современные возможности диагностики ишемии миокарда / Д.В. Яхонтов, И.А. Сукманова // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – Т. 1, №21. – С. 27–38.
6. Показатели перфузационной томосцинтиграфии миокарда при безболевой ишемии миокарда / А.И. Абдрахманова, Г.Б. Сайфуллина, Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С. 54–61.
7. Рыжкова, Д.В. Перфузационная сцинтиграфия миокарда / Д.В. Рыжкова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 4, №11. – С. 76–86.
8. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова: в 2 т. – Томск: STT, 2010. – 686 с.

9. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Б. Лишманов, К.В. Завадовский, И.Ю. Ефимова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30, №2. – С.21–29.
10. Аншелес, А.А. Ядерная кардиология / А.А. Аншелес, В.Б. Сергиенко. – Москва: Издательство ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, 2021. – 516 с.
11. Гуля, М.О. Совмещённая перфузионная сцинтиграфия миокарда и компьютерная томография: диагностическая и прогностическая значимость при ишемической болезни сердца / М.О. Гуля, А.В. Мочула // Российский кардиологический журнал – 2022. – Т. 27, №6. – С. 4925.
12. Мочула, А.В. Оценка миокардиального кровотока и резерва — физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом / А.В. Мочула, А.Н. Мальцева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №2. – С.3649.
13. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD / R. Hachamovitch, S.W. Hayes, J.D. Friedman [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, №2. – P. 200-208.

**L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhenevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova**

**EXPERIENCE OF USING SINGLE-PHOTON EMISSION  
COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE MYOCARDIUM FOR  
DIAGNOSTICS OF ISCHEMIC HEART DISEASE**

The article considers issues of diagnostics of ischemic heart disease, the importance of myocardial perfusion visualization methods. In accordance with the latest recommendations, myocardial perfusion testing using myocardial scintigraphy or positron emission tomography-computed tomography should be considered for patients with suspected chronic coronary syndrome. Myocardial perfusion scintigraphy with physical activity also allows one to assess the hemodynamic significance of intermediate coronary stenoses, which is especially important when choosing a method for patient management. The aim of the work was to analyze the results of myocardial scintigraphy in patients based on the State Institution «Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology». The presented clinical examples confirm the high efficiency of the method, including in the selection of patients for invasive coronary angiography. In 2024, 224 patients referred by cardiologists for myocardial scintigraphy using single-photon emission computed tomography were examined at our clinic. Based on the results of myocardial perfusion assessment, 35 patients (15,6%) were referred with a recommendation to perform coronary angiography as soon as possible.

**Key words:** *ischemic heart disease, visualization methods, myocardial perfusion scintigraphy, single-photon emission computed tomography*

Поступила 04.08.2025