

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(39)

2026 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 22.09.26
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,65.
Зак. 332.

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.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздалкин (к.т.н., доцент), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв. секретарь), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент, научный редактор), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макавич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), И.В. Назаренко (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), 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), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (д.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), Ю.Л. Горбич (к.м.н., доцент, Минск), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., академик РАН, Москва), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), А.М. Пристром (д.м.н., профессор, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., д.п.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор, 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) 33-77-77
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2026

№ 3(39)

2026

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

Ч.А. Гельдымамедов, А.Н. Коваль, А.В. Литвинчук, В.К. Шпудейко, К.А. Пуртова

SLC7A11/GPX4-зависимая резистентность к индукции ферроптоза в клетках острого миелоидного лейкоза: молекулярные маркёры и терапевтические перспективы

5

С.В. Зыблева, Я.Л. Навменова, А.Е. Силин, Е.С. Тихонова, О.А. Зайцева, С.Л. Зыблев, Т.Е. Гавриленко

Возрастная инволюция тимуса: механизмы ремоделирования Т-клеточного иммунитета

13

Медико-биологические проблемы

Е.Л. Артюшков, А.И. Козлова, А.Г. Скуратов, А.А. Призенцов, Н.А. Михайлова, А.А. Лызики

Антибактериальные свойства сетчатого грыжевого протеза с полимерным покрытием в эксперименте *in vitro*

20

А.М. Шестюк, С.Н. Рябцева, И.А. Семеник

Морфологические изменения мышечно-эластического слоя лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол»

26

Клиническая медицина

Л.А. Анисько

Изменение микробного пейзажа и антибактериальной резистентности у пациентов инфекционного стационара в период пандемии COVID-19

34

А.В. Величко, Ю.И. Ярец, З.А. Дундаров

Вторичный гиперпаратиреоз: дооперационная и интраоперационная топическая диагностика, хирургическое лечение

42

Д.И. Гавриленко, Е.В. Родина, А.В. Жарикова

Взаимосвязь расстройств взаимодействия «кишечник — мозг» и заболеваний печени

51

Reviews and problem articles

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

SLC7A11/GPX4-dependent resistance to ferroptosis induction in acute myeloid leukemia cells: molecular markers and therapeutic prospects

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova, O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

Age-related thymic involution: mechanisms of T-cell immunity remodeling

Medical-biological problems

E.L. Artyushkov, A.I. Kozlova, A.G. Skuratov, A.A. Prizentsov, N.A. Mikhailova, A.A. Lyzikov

Antibacterial properties of a polymer-coated mesh hernial prosthesis *in vitro*

A.M. Shestiuk, S.N. Ryabtseva, I.A. Siamionik

Morphological changes in the musculo-elastic layer of the pulmonary artery during storage under moderate hypothermia in a «Custodiol» solution

Clinical medicine

L.A. Anisko

Changes in the microbial landscape and antimicrobial resistance in patients of an infectious disease hospital during the COVID-19 pandemic

A.V. Velichko, Yu.I. Yarets, Z.A. Dundarov

Secondary hyperparathyroidism: preoperative and intraoperative topical diagnosis, surgical treatment

D.I. Haurylenka, E.V. Rodina, A.V. Zharikova

The Interplay Between Gut–Brain Interaction Disorders and Liver Diseases

И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, И.В. Овсяник, В.И. Лебедь, А.В. Солнцева

Беременность, роды и послеродовой период у женщин с наследственным ангиоотеком с дефицитом C1-ингибитора: обзор современных подходов к ведению и анализ данных опроса белорусских пациентов

64

А.В. Доманцевич, И.В. Назаренко

Экономическая эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии всего тела в диагностике поражения скелета при множественной миеломе

75

Е.С. Зиновкина, Н.В. Чуешова, М.Н. Михасёв, А.С. Пилотович, А.С. Калашникова, О.В. Осипкина, А.С. Шафорост, А.А. Зятков, О.П. Шляхто, Д.А. Зиновкин

Изменение экспрессии BMP2 и BMP7 при TGF- β 1-индуцированном эндотелиально-мезенхимальном переходе клеток HUVEC

81

Ж.М. Козич, Н.Н. Климович, Т.В. Руденкова, С.А. Костюк, О.В. Красько, Ж.Н. Пугачева

Профиль изменений в генах MAPK-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

87

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

Сцинтиграфическая оценка гипоксии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких на разборе клинического случая

94

Т.Х. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

Распространённость артериальной гипертензии и связанных с ней профессиональных факторов среди работников металлургической и керамической промышленности во Вьетнаме

101

Обмен опытом

Я.В. Мордовкина, А.О. Жарикова, Т.В. Бобр, Е.Б. Мордовкин, Г.В. Вашкевич

Клинический случай сохранности зрительных функций при гемодинамически значимом стенозе внутренней сонной артерии

109

I.E. Guryanova, Yu.S. Zharankova, I.V. Ausianik, V.I. Lebedz, A.V. Solntsava

Pregnancy, delivery, and the postpartum period in women with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a review of current management approaches and analysis of survey data from Belarusian patients

A.V. Domantsevich, I.V. Nazarenko

Economic efficiency of low-dose whole-body X-ray computed tomography in the diagnosis of skeletal lesions in multiple myeloma

E.S. Zinovkina, N.V. Chueshova, M.N. Mikhashev, A.S. Pilotovich, A.S. Kalashnikova, O.V. Osipkina, A.S. Shaforost, A.A. Zyatkov, O.P. Shlyakhto, D.A. Zinovkin

The alterations in BMP2 and BMP7 expression during TGF- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition in HUVEC

Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk, O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva

Profile of Gene Alterations in the MAPK Signaling Pathway, DNA/RNA Repair, and Cell Cycle Control and Regulation in Plasma Cell Neoplasms

A.V. Rodzina, D.I. Haurilenka, N.I. Karzhaneuskaya, S.V. Zybleva, A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, K.S. Tsikhonova

Scintigraphic assessment of myocardial hypoxia in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a clinical case study

T.H. Nguyen, D.S. Nguyen, M.T. Nguyen

Prevalence of hypertension and associated occupational factors among steel and ceramic tile workers in Vietnam

Experience exchange

Ya.V. Mordovkina, A.O. Zharikova, T.V. Bobr, E.B. Mordovkin, G.V. Vashkevich

A clinical case of visual function preservation in hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery

УДК 616.155.392.8:577.29(048.8)
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-5-12

Ч.А. Гельдымамедов¹, А.Н. Коваль²,
А.В. Литвинчук², В.К. Шпудейко³,
К.А. Пуртова³

SLC7A11/GPX4-ЗАВИСИМАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНДУКЦИИ ФЕРРОПТОЗА В КЛЕТКАХ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЁРЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

¹Медицинский центр «Сальфирина», г. Гомель, Беларусь;

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

³ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

В обзоре представлен анализ современных литературных данных о роли железозависимой регулируемой гибели клеток (ферроптоза) в патогенезе острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Рассмотрены молекулярные механизмы SLC7A11/GPX4-зависимой резистентности лейкозных клеток к индукции ферроптоза, включая транскрипционную регуляцию антиферроптотических генов факторами NRF2, p53, ATF4, а также эпигенетические модификации. Особое внимание уделено роли лейкозных стволовых клеток в поддержании резистентности через активацию альтернативных защитных путей (FSP1–CoQ10, DHODH) и регуляцию гомеостаза железа. Проанализированы экспериментальные данные, полученные на клеточных линиях ОМЛ (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1), и терапевтические стратегии фармакологической блокады оси SLC7A11–GSH–GPX4 с использованием индукторов ферроптоза (эрастин, RSL3, ML162). Рассмотрены возможности комбинированной терапии с участием таргетных препаратов, гипометилирующих агентов и модуляторов липидного метаболизма. Предложены молекулярные маркёры (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2, уровень липидной пероксидации) для стратификации пациентов и персонализации терапии резистентных форм ОМЛ.

Ключевые слова: ферроптоз, острый миелоидный лейкоз, SLC7A11, GPX4, химиорезистентность, эрастин, RSL3, липидная пероксидация, лейкозные стволовые клетки

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остаётся одним из наиболее агрессивных гематологических заболеваний, характеризующимся высокой смертностью и частыми рецидивами. Несмотря на достижения в области таргетной терапии (ингибиторы FLT3, IDH1/2, BCL-2), значительная часть пациентов развивает резистентность к стандартным режимам лечения, что обусловлено, в том числе, эффективными механизмами уклонения от программируемой гибели клеток [1]. Традиционно основной формой регулируемой гибели лейкозных клеток считался апоптоз; однако накопленные данные свидетельствуют о том, что лейкозные стволовые клетки (ЛСК) и дифференцированные бласты ОМЛ способны

активировать альтернативные защитные пути, обеспечивающие выживание при ингибировании апоптотического каскада [2].

Ферроптоз — относительно новая форма регулируемой гибели клеток, формально описанная в 2012 г. Д. Диксоном и соавт. [3]. Он характеризуется железозависимым накоплением липидных пероксидов, приводящим к повреждению клеточных мембран и необратимой гибели клетки. В отличие от апоптоза, ферроптоз не сопровождается активацией каспаз, свёртыванием хроматина и фрагментацией ДНК; его ультраструктурными признаками являются уменьшение размеров митохондрий, повышение плотности их мембран и редукция крист [4]. Центральное значение в регуляции ферроптоза принадлежит оси SLC7A11–GSH–

GPX4, обеспечивающей нейтрализацию липидных пероксидов и поддержание клеточного редокс-баланса [5].

В клетках ОМЛ повышенная экспрессия SLC7A11 и GPX4 коррелирует с химиорезистентностью, неблагоприятным прогнозом и повышенной частотой рецидивов [6]. Популяция ЛСК ОМЛ с фенотипом CD34⁺CD38⁻ экспрессирует антиферроптотические молекулы (GPX4, FTH1, SLC7A11), на повышенном уровне, что обуславливает их повышенную устойчивость к окислительному стрессу и способствует сохранению стволового фенотипа [7]. Вследствие этого индукция ферроптоза позиционируется как перспективное направление для эрадикации резистентных субпопуляций и преодоления терапевтической резистентности при ОМЛ [8].

Настоящий обзор направлен на обобщение современных сведений о молекулярных механизмах SLC7A11/GPX4-опосредованной резистентности к ферроптозу в клетках ОМЛ, идентификацию ключевых маркёров чувствительности клеток к ферроптозной гибели и проведение анализа возможностей фармакологической коррекции этого пути.

Цель исследования — систематизировать современные данные о молекулярных механизмах SLC7A11/GPX4-опосредованной резистентности к ферроптозу при ОМЛ на основе анализа научной литературы, определить ключевые молекулярные маркеры чувствительности к индукции ферроптоза и оценить перспективы фармакологической блокады антиферроптотического пути для преодоления химиорезистентности.

Материал и методы исследования

Проведён обзор научной литературы из баз данных PubMed, Web of Science и Scopus по ключевым словам «regulation of ferroptosis», «ferroptosis in acute myeloid leukemia», «SLC7A11 GPX4 AML». В анализ включены публикации 2012–2025 гг., посвящённые механизмам регуляции ферроптоза, роли оси SLC7A11–GSH–GPX4 и

перспективам фармакологической модуляции данного пути. Данные обобщены методом нарративного синтеза.

Результаты исследования

1. Молекулярные механизмы регуляции ферроптоза: роль оси SLC7A11–GSH–GPX4

1.1. Система Xc^- и транспортёр SLC7A11

Транспортёр цистина/глутамата (system Xc^-) представляет собой гетеродимерный белковый комплекс, состоящий из тяжёлой каталитической субъединицы SLC7A11 (хСТ) и лёгкой регуляторной субъединицы SLC3A2 (CD98) [9]. SLC7A11 обеспечивает импорт цистина в обмен на экспорт глутамата в соотношении 1:1. Цистин внутри клетки восстанавливается до цистеина, который служит лимитирующим субстратом для синтеза глутатиона (GSH) — главного внутриклеточного антиоксиданта и необходимого кофактора GPX4 [10].

В клетках ОМЛ экспрессия SLC7A11 повышена по сравнению с нормальными гемопоэтическими клетками и коррелирует с накоплением GSH [11]. Активация сигнального пути JAK2–STAT3 в ЛСК с повышенной экспрессией CD123 (IL-3R α) приводит к транскрипционной индукции SLC7A11, усилению синтеза GSH и поддержанию активности GPX4, что в совокупности повышает порог ферроптозной чувствительности. Комплекс CD44v–хСТ стабилизирует систему Xc^- на поверхности клеток, ингибируя липидное пероксидирование и способствуя выживанию ЛСК в костном мозге [7].

Ингибирование SLC7A11 (например, эрастином или сульфасалазином) блокирует поступление цистина, приводит к истощению GSH и инактивации GPX4, что в конечном итоге инициирует необратимое накопление липидных пероксидов и гибель клетки [12]. В экспериментах на клеточной линии HL-60 эрастин индуцировал ферроптоз в дозозависимом режиме и усиливал чувствительность к цитарабину и доксорубину независимо от статуса мутации RAS [13].

1.2. Глутатионпероксидаза 4 (GPX4)

GPX4 является уникальным ферментом семейства глутатионпероксидаз, способным восстанавливать фосфолипидные гидропероксиды (PLOOH) до соответствующих спиртов (PLOH) непосредственно в составе биомембран, тем самым прерывая цепную реакцию липидного пероксидирования [14]. В отличие от цитозольных изоформ GPX, GPX4 использует GSH в качестве кофактора и может функционировать как в цитоплазме, так и в митохондриях (mGPX4), защищая кардиолипиды от окисления [15].

В клетках ОМЛ, особенно несущих перестройки гена MLL, уровень экспрессии GPX4 повышен [16]. Нокдаун или фармакологическая ингибция GPX4 (RSL3, ML162, FINO2) вызывает ферроптоз, сопровождающийся митохондриальным липидным пероксидированием, и демонстрирует выраженный противолейкозный эффект как *in vitro*, так и *in vivo* [17]. Сочетание низких доз децитабина с RSL3 усиливает ферроптоз за счёт ингибирования оси AMPK–SLC7A11–GPX4: децитабин повышает экспрессию MAGEA6, способствующей деградации AMPK, что приводит к снижению экспрессии SLC7A11 и GPX4 [16].

В клетках MOLM-13, несущих перестройки MLL, комбинация матрина с RSL3 не снижала уровень белка GPX4, однако индуцировала ферроптоз, вероятно, через модуляцию посттрансляционных модификаций. В то же время в клетках MV4-11 та же комбинация существенно подавляла экспрессию GPX4, что коррелировало с более выраженной чувствительностью к ферроптозу (IC_{50} RSL3 для MV4-11 составляла 0,125 мкМ против 1,0 мкМ для MOLM-13) [18].

1.3. Транскрипционная регуляция оси SLC7A11–GPX4

Экспрессия ключевых антиферроптотических генов тщательно контролируется транскрипционными факторами. Ядерный фактор NRF2 является центральным активатором транскрипции SLC7A11, GPX4 и генов, участвующих в синтезе GSH (GCLC, GCLM, GSS, GSR) [19]. При окислительном стрессе NRF2 стабилизируется, транс-

лоцируется в ядро и связывается с антиоксидантными ответными элементами (ARE) в промоторах целевых генов [20]. В клетках ОМЛ уровень NRF2 повышен, что способствует онкогенезу и химиорезистентности. Ингибирование NRF2 (ML385) ослабляет антиоксидантную защиту лейкозных клонов и синергизирует с венетоклаксом, индуцируя ферроптоз [21].

Противоположную роль играет фактор p53: фосфорилированный p53 связывается с промотором SLC7A11 и подавляет его транскрипцию, снижая синтез GSH и повышая чувствительность к ферроптозу [7]. Однако в ЛСК с инактивированным или мутантным p53 данный механизм утрачен, что дополнительно усиливает экспрессию SLC7A11 и резистентность.

Транскрипционный фактор ATF4 активирует промотор SLC7A11 синергически с гистондеацетилазой HDAC3, обеспечивая устойчивость ЛСК к ферроптозу [7]. Ингибирование HDAC3 (ингибитор CS055) приводит к индукции ATF3, который конкурирует с ATF4 за связывание с промотором SLC7A11 и подавляет его экспрессию, восстанавливая чувствительность к ферроптозу [22].

Эпигенетические механизмы также вносят существенный вклад в регуляцию SLC7A11. Гистоновая метка H2Bub коррелирует с транскрипционной активацией SLC7A11; обработка эрастином снижает глобальный уровень H2Bub и его присутствие на промоторе SLC7A11. Белок BRD4, распознающий ацетилированные гистоны, активирует транскрипцию SLC7A11; ингибирование BRD4 (JQ1) приводит к её снижению и индукции ферроптоза. Субъединица ARID1A комплекса SWI/SNF обеспечивает эффективное связывание фактора NRF2 с промотором гена SLC7A11; при дефиците ARID1A наблюдается репрессия SLC7A11 [20].

2. Механизмы резистентности к ферроптозу в клетках ОМЛ

2.1. Роль лейкозных стволовых клеток

Лейкозные стволовые клетки (ЛСК) ОМЛ определяют ключевую популяцию, возникновение и прогрессирование за-

болевания, персистенцию минимальной остаточной болезни (МОБ) и рецидивирование. У этих клеток уникальный метаболический профиль, характеризующийся гиперактивацией антиоксидантных систем и повышенной устойчивостью к ферроптозу. Секвенирование РНК отдельных клеток (scRNA-seq) выявило, что субпопуляции ЛСК с высокой экспрессией GPX4, FSP1 и NRF2 характеризуются выраженной резистентностью к ферроптозу, в то время как клоны с преобладанием TfR1 и снижением уровня GPX4 более чувствительны данному типу гибели [7].

У ЛСК с фенотипом CD34⁺CD38⁻ отмечается гиперэкспрессия GPX4, FTH1 и SLC7A11, обуславливающая эффективную детоксикацию липидных пероксидов и ROS. Активация сигнального пути Notch транскрипционно индуцирует SLC7A11, GPX4 и FTH1 и потенцирует активность NRF2, что совокупно снижает чувствительность к ферроптозу. Постоянная активация NF-κB в части ЛСК устанавливает защитный барьер против ферроптоза; ингибирование NF-κB снижает экспрессию SLC7A11 и GPX4, повышает уровень ROS и липидной пероксидации, восстанавливая чувствительность к ферроптозу [7].

2.2. Альтернативные защитные пути

Наряду с классической осью SLC7A11–GSH–GPX4 клетки ОМЛ используют параллельные механизмы защиты от ферроптоза. Белок-ингибитор ферроптоза 1 (FSP1, AIFM2) восстанавливает убихинон (CoQ10) до убихинола (CoQH2) за счёт NAD(P)H, нейтрализуя липидные радикалы независимо от GSH. В ЛСК ОМЛ ось FSP1–CoQ10 маркированно активирована, что обеспечивает дополнительный слой защиты при инактивации GPX4. Скрининг CRISPR/Cas9 показал, что совместная ингибция GPX4 и FSP1 значительно повышает чувствительность BCR-ABL⁺ ЛСК к ферроптозу [7].

Дигидроорататдегидрогеназа (DHODH), локализованная во внутренней мембране митохондрий, также способна восстанавливать CoQ до CoQH2, защищая митохондриальные липиды от перекисидирования.

Совместная инактивация GPX4 и DHODH вызывает выраженное митохондриальное перекисидирование липидов, тогда как сверхэкспрессия DHODH или GPD2 восстанавливает устойчивость даже при дефиците GPX4 [4].

2.3. Регуляция гомеостаза железа

Железо является обязательным кофактором ферроптоза, катализируя реакцию Фентона и генерацию гидроксильных радикалов. В ОМЛ-клетках поддержание железного баланса осуществляется через повышенную экспрессию TfR1, обуславливающую активный импорт железа, и ферритин (FTH1/FTL), депонирующий избыточное железо в инертной форме. Мобилизация железа из ферритина контролируется NCOA4-зависимой ферритинаутофагией; супрессия NCOA4 блокирует высвобождение Fe²⁺ и сенситизирует ЛСК к ферроптозу, потенцируя действие ингибиторов ACSL4 [7].

3. Экспериментальные модели: клеточные линии ОМЛ и методы оценки ферроптоза

3.1. Клеточные линии и их чувствительность к индукторам

В экспериментальных исследованиях ферроптоза при ОМЛ наиболее часто задействуют клеточные линии HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11 и THP-1. Специфика их молекулярного профиля обуславливает различия в чувствительности к индукторам ферроптоза и даёт возможность моделировать разные механизмы резистентности.

В клетках HL-60 и MOLM-13 значение IC₅₀ RSL3 достигает 1,479 мкМ и 1,255 мкМ соответственно. Снижение экспрессии белка BMAL1 — эндогенного репрессора ферроптоза, активно экспрессируемого в ОМЛ, — резко повышает чувствительность этих линий к RSL3 и сопровождается накоплением малондиальдегида (MDA), маркера липидной пероксидации. Механизм этого эффекта связан с нарушением оси HMGB1–GPX4: нокдаун BMAL1 запускает аутофагию, которая через HMGB1 инициирует протеолиз GPX4 [23].

Сходные закономерности выявлены и для РНК-метилтрансферазы NSUN2 в

линии MOLM-13. Её супрессия снижает IC_{50} RSL3 с 378,39 нМ до 190,64 нМ (в 1,98 раза), тогда как чувствительность к эрастину повышается умеренно (IC_{50} снижается с 304,37 нМ до 239,92 нМ). В условиях дефицита NSUN2 клетки накапливают ионы Fe^{2+} (в 6,2 раза выше контроля) и демонстрируют усиленное липидное пероксидирование: доля окислённого зонда BODIPY C11 возрастает с 7,1% до 42,6% после обработки RSL3. На ультраструктурном уровне это проявляется классическими признаками ферроптоза: редукцией объёма митохондрий, уплотнением их мембран и частичной дезорганизацией крист [24].

Особенности ответа на комбинированную терапию проиллюстрированы на примере линий с перестройками гена MLL. Клетки MV4-11 значительно чувствительнее к сочетанию матрина и RSL3, чем MOLM-13: IC_{50} RSL3 в данной комбинации составляет 0,125 мкМ против 1,0 мкМ, а матрина — 0,25 мМ против 1,0 мМ. Более выраженный эффект в MV4-11 обусловлен глубоким снижением экспрессии GPX4 и p53 при комбинированной обработке, тогда как в MOLM-13 уровень GPX4 остаётся относительно стабильным [18].

3.2. Методы оценки ферроптоза

Для верификации ферроптоза применяют многоуровневый анализ, охватывающий функциональные, молекулярные и ультраструктурные подходы. Липидное пероксидирование количественно оценивают с помощью флуоресцентного зонда C11-BODIPY (581/591) в сочетании с проточной цитометрией. Уровень лабильного железа (Fe^{2+}) детектируют специфическими флуоресцентными сенсорами — FerroOrange и Phen Green SK [24]. Экспрессию ключевых регуляторов ферроптозной резистентности (GPX4, SLC7A11, ACSL4, FSP1, NRF2) анализируют методом иммуноблоттинга [18]. Ультраструктурные изменения митохондрий визуализируют при помощи трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) [4, 24]. Цитотоксичность индукторов и значения полуингибирующей концентрации (IC_{50}) определяют колориметрически-

ми (ССК-8) и люминесцентными методами (CellTiter-Glo) [23, 24]. Внутриклеточное содержание восстановленного глутатиона (GSH) измеряют спектрофотометрически по реакции с 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной кислотой) (реакция Элмана).

4. Терапевтические стратегии: ингибирование оси SLC7A11–GPX4 для преодоления резистентности

4.1. Прямые индукторы ферроптоза

Эрастин — референсный ингибитор системы Xc^- , подавляющий импорт цистина. В клеточной линии HL-60 он дозозависимо индуцирует ферроптоз и потенцирует цитотоксичность цитарабина и доксорубина. Механизм этого эффекта включает активацию сигнального пути JNK/p38 и транслокацию HMGB1 в ядро; данный белок функционирует как медиатор продукции ROS и инициации ферроптоза [13]. Однако эрастин обладает ограниченной биодоступностью и метаболической стабильностью, что ограничивает его клиническое применение.

RSL3 — прямой ингибитор GPX4, ковалентно связывающийся с селеноцистеином в активном центре фермента. RSL3 эффективно индуцирует ферроптоз в различных линиях ОМЛ, включая HL-60, MOLM-13, MV4-11 и THP-1 [16, 18, 23, 24]. В клетках с нокдауном BMAL1 чувствительность к RSL3 значительно повышается [23].

ML162 и FINO2 — альтернативные ингибиторы GPX4, обладающие различной специфичностью и профилем побочных эффектов. APR-246 (эпренетапопт), изначально разработанный для реактивации мутантного TP53, индуцирует ферроптоз путём снижения внутриклеточного GSH и усиления липидной пероксидации, расширяя терапевтический потенциал за пределы TP53-мутантных клеток ОМЛ [25].

4.2. Комбинированные подходы

Наиболее перспективным направлением является комбинированная терапия, направленная на одновременную блокаду нескольких защитных путей.

Ингибирование GPX4 + таргетная терапия. Нокдаун BMAL1 сенсibiliзирует

клетки HL-60 и MOLM-13 к венетоклаксу, дазатинибу и сорафенибу, причём эффект обращается ингибиторами ферроптоза (ферростатин-1, липрокстатин-1), но не ингибиторами апоптоза или некроптоза [23].

Ингибирование GPX4 + гипометилирующая терапия. Децитабин в сочетании с низкими дозами RSL3 усиливает ферроптоз через деградацию AMPK и последующее снижение SLC7A11/GPX4 [16].

Ингибирование SLC7A11 + ингибирование NRF2. Сульфасалазин (ингибитор SLC7A11) в комбинации с ML385 (ингибитор NRF2) или ATRA (понижающая NRF2) ослабляет антиоксидантную защиту и индуцирует ферроптоз [21, 25].

Ингибирование GPX4 + ингибирование FSP1. Совместная блокада двух параллельных антиоксидантных путей (GSH–GPX4 и FSP1–CoQ10) значительно повышает чувствительность ЛСК к ферроптозу [7].

Модуляция липидного метаболизма. Ингибирование DGAT1 снижает образование липидных капель и усиливает ферроптоз; в сочетании с диетическими ПУЖК (ДГК) наблюдается синергический эффект [7]. Ингибирование ALDH3A2 повышает эффективность ингибиторов GPX4 без повреждения нормальных гемопоэтических клеток [25].

5. Молекулярные маркёры для стратификации пациентов и персонализации терапии

Идентификация пациентов с повышенной чувствительностью к индукции ферроптоза является ключевой задачей для клинической трансляции. Потенциальные маркёры включают: экспрессию SLC7A11 и GPX4 (высокие уровни коррелируют с резистентностью и неблагоприятным прогнозом) [6, 7]; уровень ACSL4 (пониженная экспрессия ассоциирована с резистентностью к эрастину в первичных образцах пациентов с ОМЛ); статус NRF2 и p53 (активация NRF2 и инактивация p53 способствуют транскрипционной индукции антиферроптотических генов) [7, 19]; уровень липидной пероксидации (BODIPY C11) как предиктор ответа на терапию [24]; экспрессию FSP1 и DHODH (повышенные

уровни указывают на активацию альтернативных защитных путей и необходимость комбинированной блокады) [7].

6. Перспективы клинической трансляции и проблемы

Несмотря на впечатляющие предклинические результаты, клиническая трансляция стратегий индукции ферроптоза сталкивается с рядом проблем. Селективность: SLC7A11, GPX4 и FSP1 экспрессируются не только в лейкозных, но и в нормальных клетках, что создаёт риск побочных эффектов в железонасыщенных тканях (печень, почки, сердце, нервная система). Гетерогенность ЛСК требует персонализированного подхода. Компенсаторные механизмы: блокада одного защитного пути часто активирует альтернативные, что обуславливает необходимость комбинированной терапии [7]. Клинические испытания APR-246 (эпренетапопт) фазы II продемонстрировали ограниченный терапевтический индекс препарата: значимые неврологические осложнения возникли у более чем трети включённых пациентов [25]. Параллельно отсутствие специфичных предикторов чувствительности к ферроптозу диктует необходимость разработки интегральных панелей биомаркёров для стратификации пациентов и персонализации терапии [26].

Заключение

SLC7A11/GPX4-опосредованная резистентность к ферроптозу определяет выживание лейкозных клонов в условиях ОМЛ и служит фундаментальным механизмом приобретённой химиорезистентности. В популяции лейкозных стволовых клеток гиперэкспрессия SLC7A11 и GPX4 на фоне активации альтернативных антиоксидантных путей (FSP1–CoQ10, DHODH) формирует выраженную резистентность к ферроптозу, поддерживает стволовой потенциал и обуславливает рецидивирование. Данные *in vitro* на клеточных линиях ОМЛ (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1) свидетельствуют о том, что фармакологическая индукция ферроптоза (эрастин, RSL3, ML162) способна преодолеть

вать химиорезистентность, в особенности при сочетании с таргетными препаратами (венетоклакс, дазатиниб, сорафениб), гипометилирующими агентами (децитабин) и модуляторами липидного метаболизма.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на: разработку селективных ингибиторов SLC7A11 и GPX4 с улучшенным профилем безопасности; создание панелей молекулярных маркеров (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2) для стратификации пациентов; изучение комбинированных режимов с одновременной блокадой нескольких защитных путей; трансляцию результатов *in vitro* и *in vivo* на первичные клетки крови пациентов с ОМЛ. Персонализированный подход, основанный на молекулярном профилировании ферроптозной чувствительности, открывает новые горизонты в лечении резистентных форм ОМЛ.

Библиографический список

1. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN / H. Döhner [et al.] // *Blood*. – 2022. – Vol. 140, No. 12. – P. 1345–1377.
2. Pollyea, D. A. Therapeutic targeting of acute myeloid leukemia stem cells / D. A. Pollyea, C. T. Jordan // *Blood*. – 2017. – Vol. 129, No. 12. – P. 1627–1635.
3. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death / S. J. Dixon [et al.] // *Cell*. – 2012. – Vol. 149, No. 5. – P. 1060–1072.
4. Gan, B. Mitochondrial regulation of ferroptosis / B. Gan // *Journal of Cell Biology*. – 2021. – Vol. 220, No. 9. – Article e202105043.
5. Ursini, F. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 / F. Ursini, M. Maiorino // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 152. – P. 175–185.
6. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity / X. Chen [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 218, No. 6. – Article e20210518.
7. Regulating ferroptosis in leukemic stem cells / Y. Ma [et al.] // *Stem Cell Reviews and Reports*. – 2025. – Vol. 21. – P. 1–28.
8. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells / M. Yu [et al.] // *Cancer Science*. – 2019. – Vol. 110, No. 10. – P. 3173–3182.
9. Koppula, P. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy / P. Koppula, L. Zhuang, B. Gan // *Protein & Cell*. – 2021. – Vol. 12, No. 8. – P. 599–620.
10. Lu, S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2013. – Vol. 1830, No. 5. – P. 3143–3153.
11. HMGB1 regulates erastin-induced ferroptosis through the Ras/JNK/p38 signaling pathway in HL-60/NRASQ61L cells / P. Ye [et al.] // *Oncology Letters*. – 2019. – Vol. 18, No. 3. – P. 2533–2539.
12. Ferroptosis: process and function / Y. Xie [et al.] // *Cell Death and Differentiation*. – 2016. – Vol. 23, No. 3. – P. 369–379.
13. Erastin-induced ferroptosis in HL-60 cells / M. Yu [et al.] // *Hematology*. – 2019. – Vol. 24, No. 1. – P. 517–523.
14. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis / I. Ingold [et al.] // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, No. 3. – P. 409–422.
15. Ursini, F. The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes / F. Ursini, M. Maiorino // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 1988. – Vol. 44, No. 2–4. – P. 255–276.
16. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition / M. J. Hangauer [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 551, No. 7679. – P. 247–250.
17. Recent progress in ferroptosis inducers for cancer therapy / C. Liang [et al.] // *Advanced Materials*. – 2019. – Vol. 31, No. 51. – Article e1904197.
18. Matrine enhances RSL3-induced ferroptosis at non-toxic doses in acute myeloid leukemia cells with MLL rearrangement / Y. Li [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 20, No. 1. – Article 540.
19. Rojo de la Vega, M. NRF2 and the hallmarks of cancer / M. Rojo de la Vega, E. Chapman, D. D. Zhang // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 34, No. 1. – P. 21–43.
20. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression / Y. Zhang [et al.] // *Nature Cell Biology*. – 2018. – Vol. 20, No. 10. – P. 1181–1192.
21. Combinations of HDAC inhibitor and PPAR agonist induce ferroptosis of leukemic stem cell-like cells in acute myeloid leukemia / H. Zhou [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30, No. 23. – P. 5430–5444.
22. Targeting BMAL1 reverses drug resistance of acute myeloid leukemia cells and promotes ferroptosis through HMGB1-GPX4 signaling pathway / H. Zheng [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 150, No. 5. – Article 231.
23. NSUN2-mediated cytosine-5 methylation of FSP1 protects acute myeloid leukemia cells from ferroptosis / L. Chen [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2025. – Vol. 16. – Article 372.
24. Role of ferroptosis in AML pathophysiology and therapeutic strategies / G. Favale [et al.] // *Ferroptosis: From Bench to Bedside*. – London : IntechOpen, 2025. – DOI: 10.5772/intechopen.1011347. – URL: <https://www.intechopen.com/chapters/1210363> (date of access: 08.07.2026).
25. Susceptibility of acute myeloid leukemia cells to ferroptosis and evasion strategies / K. Liu [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Article 1250897.

26. Lei, G. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer / G. Lei, L. Zhuang, B. Gan // *Nature Reviews Cancer*. – 2022. – Vol. 22, No. 7. – P. 381–396.
27. Jiang, X. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease / X. Jiang, B. R. Stockwell, M. Conrad // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 266–282.
28. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition / S. Doll [et al.] // *Nature Chemical Biology*. – 2017. – Vol. 13, No. 1. – P. 91–98.
29. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis / K. Bersuker [et al.] // *Nature*. – 2019. – Vol. 575, No. 7784. – P. 688–692.
30. DHODH-mediated ferroptosis defence is a targetable vulnerability in cancer / F. Müller [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 593, No. 7860. – P. 586–590.

C.A. Geldimammedov, A.N. Koval, A.V. Litvinchuk, V.K. Shpudeiko, K.A. Purtova

**SLC7A11/GPX4-DEPENDENT RESISTANCE TO FERROPTOSIS
INDUCTION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS:
MOLECULAR MARKERS AND THERAPEUTIC PROSPECTS**

The review presents an analysis of current literature data on the role of iron-dependent regulated cell death (ferroptosis) in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML). The molecular mechanisms of SLC7A11/GPX4-dependent resistance of leukemic cells to ferroptosis induction are discussed, including transcriptional regulation of anti-ferroptotic genes by NRF2, p53, ATF4 factors, as well as epigenetic modifications. Special attention is paid to the role of leukemic stem cells in maintaining resistance through activation of alternative defense pathways (FSP1–CoQ10, DHODH) and regulation of iron homeostasis. Experimental data obtained on AML cell lines (HL-60, KG-1, MOLM-13, MV4-11, THP-1) and therapeutic strategies for pharmacological blockade of the SLC7A11–GSH–GPX4 axis using ferroptosis inducers (erastin, RSL3, ML162) are analyzed. The prospects of combination therapy with targeted drugs, hypomethylating agents, and lipid metabolism modulators are discussed. Molecular markers (SLC7A11, GPX4, ACSL4, FSP1, NRF2, lipid peroxidation level) for patient stratification and personalization of treatment for resistant forms of AML are highlighted.

Key words: *ferroptosis, acute myeloid leukemia, SLC7A11, GPX4, chemoresistance, erastin, RSL3, lipid peroxidation, leukemic stem cells*

Поступила 16.07.26

УДК 612.438:612.017:612.67

DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-13-19

С.В. Зыблева¹, Я.Л. Навменова¹,
А.Е. Силин¹, Е.С. Тихонова¹,
О.А. Зайцева², С.Л. Зыблев¹,
Т.Е. Гавриленко¹

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА: МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА

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

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

В обзоре систематизированы современные представления о молекулярных, клеточных и нейроэндокринных механизмах возрастной инволюции тимуса и её роли в формировании иммуностарения (immunosenescence) и онкопатологии. Проанализированы ключевые транскрипционные факторы (Foxn1, E2F3, Myc), сигнальные каскады (Notch/DLL4, PPAR γ) и эпигенетические регуляторы (miR-181a), координирующие деградацию тимусных эпителиальных клеток и замещение паренхимы жировой тканью. Особое внимание уделено роли половых стероидов в индукции атрофии органа, физиологическим особенностям гестационной инволюции (ось RANK/прогестерон), а также протективным эффектам калорической рестрикции и соматотропной оси (GH/IGF-1). С клинической точки зрения охарактеризовано влияние деградации медуллярного компартмента на искажение негативной селекции и накопление супрессорных пулов Т-регуляторных клеток (tTreg), блокирующих противоопухолевый надзор в пожилом возрасте. Обоснована перспективность использования кольцевых ДНК-эксцизий Т-клеточного рецептора (TREC) в качестве прецизионного биомаркера истинного функционального сенесценса тимуса.

Ключевые слова: тимус, возрастная инволюция, тимопоз, иммуностарение, Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, половые гормоны, противоопухолевый иммунитет, биомаркер TREC

Введение

Тимус является центральным органом лимфопоза, обеспечивающим антигеннезависимую дифференцировку, созревание и селекцию Т-лимфоцитов, а также формирование центральной иммунологической толерантности [1–4]. Развитие Т-клеток представляет собой жёстко регулируемый процесс. Дифференцировка и селекция тимоцитов протекают в корковом и мозговом веществе органа, что необходимо для элиминации аутореактивных клонов, предотвращения аутоиммунных процессов и последующего экспорта на периферию пула наивных Т-клеток с широким антигенраспознающим репертуаром [3–5].

Стромальный компартмент тимуса представлен тимусными эпителиальными

клетками (ТЭК). Выделяют две основные популяции: кортикальные (сТЕС) и медуллярные (mТЕС), координирующие процессы положительной и отрицательной селекции соответственно. Пространственная локализация и межклеточные взаимодействия созревающих тимоцитов с субпопуляциями ТЭК определяют параметры созревания и миграции функционально компетентных Т-лимфоцитов.

Тимопоэтическая функция тимуса детерминирована этапом онтогенеза. Максимальная интенсивность лимфопоза регистрируется в пренатальном периоде и раннем детстве. После завершения пубертатного периода инициируется процесс возрастной инволюции органа, сопровождающийся прогрессирующей

атрофией функциональной паренхимы и снижением противоопухолевого иммунного надзора [3].

Клеточные механизмы тимопоза и дифференцировки

Мигрирующие из костного мозга лимфоидные предшественники поступают в тимус, где запускается программа их Т-линейной дифференцировки. На начальных этапах клетки экспрессируют фенотип двойных негативных (DN) тимоцитов, характеризующихся исключительным отсутствием ко-рецепторов CD4 и CD8. Созревание DN-пула включает последовательные стадии DN1–DN4, верифицируемые по мембранной экспрессии маркеров CD44 и CD25. Экспрессия бета-цепи Т-клеточного рецептора (TCR) на стадии DN3 индуцирует пролиферацию и переход клеток на стадию двойных позитивных (DP) тимоцитов, одновременно экспрессирующих ко-рецепторы CD4 и CD8.

Положительная селекция детерминирует направление дифференцировки DP-timoцитов в линию Т-хелперов (CD4+) или цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) с формированием одиночных позитивных (SP) Т-клеток. SP-лимфоциты мигрируют в медуллярное вещество тимуса для прохождения негативной селекции, опосредованной mTEC. Аутореактивные клоны SP Т-клеток элиминируются путем апоптоза, а прошедшие селекцию пулы экспортируются в системный кровоток, формируя периферический репертуар наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и тимусных регуляторных Т-клеток (tTreg, CD4+) [3, 6–8].

Помимо конвенциональных лимфоцитов, строма тимуса обеспечивает развитие естественных киллерных Т-клеток (NKT-клеток), проходящих общую DP-стадию онтогенеза [7, 8]. Дифференцировка в NKT-ряд после положительной селекции регулируется специфическим комплексом транскрипционных факторов. Критическим регулятором созревания инвариантных iNKT-клеток на этапе DP-timoцитов является транскрипционный репрессор

НКАР, контролирующий диагностические и биологические характеристики данной популяции в норме и при патологии [6, 7].

Кинетика возрастной инволюции и биомаркеры функциональной активности

Прямым лабораторным маркером интенсивности тимопоза является определение уровня кольцевых ДНК-эксцизов Т-клеточного рецептора (TREC) [1]. Молекулы TREC формируются как побочный продукт V(D)J-рекомбинации генов TCR, обладают стабильностью и не реплицируются при митозе, что позволяет верифицировать TREC-позитивные пулы как недавние тимусные эмигранты (RTE) [1]. Базовый репертуар циркулирующих Т-лимфоцитов формируется пренатально. Максимальные морфометрические параметры тимуса фиксируются в неонатальном периоде, а прогрессирующее замещение паренхимы жировой и соединительной тканью манифестирует после полового созревания [3, 9].

Активный тимопоз сохраняется до четвертого десятилетия жизни, что подтверждается наличием функциональной паренхимы с DP-timoцитами [3, 10]. Редукция пула DP-клеток и падение концентрации TREC в периферической крови регистрируются после 40 лет [3, 11, 12]. В зрелом возрасте поддержание гомеостаза наивных Т-лимфоцитов обеспечивается преимущественно за счёт механизмов периферической гомеостатической пролиферации (самообновления), а не путём импорта RTE de novo [10, 13].

Масса тимуса снижается со скоростью около 3% в год до среднего возраста, после чего темпы атрофии замедляются до уровня менее 1% ежегодно [4, 14–16]. Патогенетической основой возрастной инволюции является поступательная потеря функционально активных ТЭК под влиянием падения экспрессии сигнальных молекул и ростовых факторов [14]. Снижение интенсивности тимопоза ассоциировано с дефицитом фактора роста кератиноцитов (KGF) и интерлейкина-7

(IL-7) [17, 18, 19]. Нарушение селекции тимоцитов нарушает гомеостаз IL-7-экспрессирующих сТЕС *in vivo*, что лимитирует ёмкость функциональных ниш и снижает эффективность иммунной реконституции при старении [9–13].

Молекулярно-генетическая регуляция инволюции и Т-клеточного старения

Возрастная перестройка тимуса определяется транскрипционным дисбалансом. С возрастом снижается экспрессия положительных регуляторов тимопоэза (Foxn1, E2F3, Myc, Wnt4, FGF21, KGF, IL-7, IL-22, Lamin-B1, Leptin, GH, IGF-1, Ghrelin, рецептора GHSR) и регуляторной микроРНК miR-181a-5p [4, 20]. Параллельно нарастает активность негативных регуляторов (Axin, LIF, OSM, IL-6, SCF, IL-1beta, miR-125a-5p, miR-205-5p, фоллистатина) [4, 20].

Транскриптомный анализ ТЭК выявляет снижение экспрессии мишеней транскрипционного фактора E2F3 и ассоциированных с клеточным циклом белков в сТЕС и mТЕС на ранних этапах инволюции [4, 21, 22]. Падение активности E2F3 индуцирует блок клеточного цикла ТЭК при старении [22]. Данный дефект сочетается с дефицитом рибосомальных генов и молекулярных мишеней фактора Мус, контролирующего транскрипционную программу роста фетальных ТЭК и определяющего итоговую массу органа [23].

Эпигенетическая дисрегуляция при старении Т-клеточного звена опосредована изменением профиля микроРНК (miR-181a, miR-146a, miR-155, let-7f) [20]. Стареющие Т-лимфоциты характеризуются ослаблением сигнальной трансдукции через TCR-комплекс вследствие нарушения фосфорилирования киназы ERK после антигенпрезентации [20]. Молекулярным триггером дефекта является дефицит miR-181a, вызывающий гиперэкспрессию фосфатазы DUSP6, которая дефосфорилирует ERK и повышает порог активации TCR, блокируя ранние этапы иммунного ответа у лиц старших возрастных групп [20].

Метаболические факторы и нейро-эндокринный контроль

Инволюция тимуса патогенетически сопряжена с эктопическим накоплением адипоцитов в паренхиме органа [4]. Избыток интратимусной жировой ткани ингибирует лимфопоэз посредством секреции адипоцитокинов [24]. Ограничение калорийности рациона блокирует интратимусный адипогенез через супрессию транскрипционного фактора PPARgamma в стромальных клетках, пролонгируя сохранность функциональных ниш и разнообразие репертуара TCR [4, 25, 26]. Фармакологический миметик калорической рестрикции ресвератрол подавляет вызванную ожирением инволюцию тимуса и сенесцентные изменения стромы [27, 28]. Метаболический сигналинг через ось грелин-лептин и их рецепторы (Ghrl–GHSR) защищает тимус от атрофии, блокируя адипогенез и эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) ТЭК [25, 29, 30].

Эндокринным триггером атрофии тимуса является пиковый уровень половых стероидов в пубертатном периоде [4]. Андрогены и эстрогены снижают выживаемость ранних Т-клеток-предшественников и сТЕС, блокируя пролиферацию beta-селектированных тимоцитов [31–33]. Половые стероиды ингибируют экспрессию Notch-лиганда Delta-like 4 (DLL4) на сТЕС, а хирургическая или медикаментозная SSA-терапия (sex steroid ablation) восстанавливает Notch-сигналинг и активизирует тимопоэз [34–36].

Физиологическим вариантом стероид-индуцированной деградации органа является гестационная инволюция тимуса, опосредованная прогестероном и необходимая для поддержания фертильности [38, 39]. Направленная экспрессия рецептора RANK в эпителиальных клетках тимуса координирует гормон-индуцированную атрофию и селекцию пула естественных регуляторных Т-клеток (Treg) в период гестации, что предотвращает спонтанные аборт и гестационный сахарный диабет [40].

Протективным действием в отношении возрастной атрофии обладает соматотропная ось (GH/IGF-1) [41]. Системное действие гормона роста увеличивает массу тимуса и повышает концентрацию TREC [41]. Сочетанное применение рекомбинантного человеческого ГР, дегидроэпиандростерона и метформина (протокол TRIM) индуцирует регенерацию функциональной ткани тимуса и реверсию эпигенетического возраста человека [42]. Дефицит тимусного экспорта наивных Т-лимфоцитов определяет неэффективность формирования иммунологической памяти при инфекциях и вакцинации у пожилых людей [43, 44].

Клиническое значение инволюции в онкоиммунологии

Инволюция тимуса, обусловленная первичными дефектами ТЭК, нарушает межклеточные взаимодействия между комплексами МНС-II/аутопептид на mTЭС и TCR на тимоцитах [5, 45, 46]. Изменение силы сигнала TCR ухудшает эффективность процессов негативной селекции и относительно усиливает генерацию пула дифференцированных в тимусе регуляторных Т-клеток (tTreg, CD4+) [46–47]. Данные сдвиги вызывают ослабление противоопухолевого иммунного надзора ввиду снижения способности к распознаванию неоантигенов и элиминированию опухолей [5]. Транзиторная блокада центральной толерантности и дефицит экспрессии гена Aire способны усиливать противоопухолевый иммунитет за счёт преднамеренного высвобождения аутореактивных конвенциональных Т-лимфоцитов (Tcon), распознающих ассоциированные с опухолью аутоантигены [49–51].

В процессе старения инволюционирующий тимус генерирует относительно повышенное количество поликлональных tTreg-клеток [5, 47]. Данная популяция совместно с периферическими pTreg-клетками инфильтрирует опухолевую массу и формирует супрессивное микроокружение, блокирующее эффекторный потенциал CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов,

что напрямую способствует выживанию и прогрессии малигнизированных клеток [52–56]. Возрастная деградация тимуса ассоциирована с экспоненциальным ростом частоты рака у пожилых людей [57]. Атрофированный тимус функционирует как преметастатический резервуар; при этом специфическое воспалительное микроокружение органа индуцирует гетерогенное состояние dormancy (спячки) опухолевых клеток на клеточном и популяционном уровнях [5].

Заключение

Возрастная инволюция тимуса представляет собой мультифакторный процесс, занимающий центральное место в механизмах развития иммуностарения (immunosenescence) и системного возраст-ассоциированного воспаления (inflammaging) [3–5]. Системная деградация гистоархитектоники органа, манифестирующая после завершения пубертатного периода под влиянием пиковых концентраций гонадостероидов и прогрессирующая после четвёртого десятилетия жизни, инициируется первичными дефектами и поступательной потерей функционально активных популяций тимусных эпителиальных клеток (ТЕК) [4].

Выделяются три ключевых патогенетических вектора, координирующих угасание центрального Т-клеточного лимфопоза: эпигенетическая и транскрипционная дисрегуляция, нейроэндокринный и стероидный контроль, метаболическое и стромальное ремоделирование.

В клиническом аспекте инволюция тимуса приводит к редукции экспорта наивных Т-лимфоцитов, сужению разнообразия антигенраспознающего репертуара TCR и вынужденному переходу иммунной системы на автономное гомеостатическое самообновление клеток на периферии [3, 10]. Важнейшим следствием деградации медуллярного стромального компартмента является искажение процессов негативной селекции, накопление супрессорных tTreg и pTreg в микроокружении опухолевых

локусов, обуславливая неэффективность противоопухолевого надзора и рост онкологической заболеваемости у лиц пожилого возраста [5, 54–56]. Внедрение в практику методов оценки тимопоэза, основанных на детекции молекул TREC, позволяет рассматривать данный биомаркер в качестве валидного клинико-лабораторного биомаркера для оценки истинной емкости тимопоэза и мониторинга темпов иммуностарения организма. [1, 4].

Библиографический список

1. T cell receptor excision circles as a tool for evaluating thymic function in young children / A. Levy [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2019. – Vol. 52, No. 7. – Article e8292.
2. Role of thymus in health and disease / S. Gulla [et al.] // *Int. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 42, No. 5. – P. 347–363.
3. Thapa, P. The role of the thymus in the immune response / P. Thapa, D. L. Farber // *Thorac. Surg. Clin.* – 2019. – Vol. 29, No. 2. – P. 123–131.
4. Age-related thymic involution: mechanisms and functional impact / Z. Liang [et al.] // *Aging Cell.* – 2022. – Vol. 21, No. 8. – Article e13671.
5. Thymic function associated with cancer development, relapse, and antitumor immunity: a mini-review / W. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – Article 773.
6. Bosticardo, M. Human thymus in health and disease: recent advances in diagnosis and biology / M. Bosticardo, L. D. Notarangelo // *Semin. Immunol.* – 2023. – Vol. 66. – Article 101732.
7. The transcriptional repressor NKAP is required for the development of iNKT cells / P. Thapa [et al.] // *Nat. Commun.* – 2013. – Vol. 4. – Article 1582.
8. The transcriptional programs of iNKT cells / E. Y. Kim [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2015. – Vol. 27, No. 1. – P. 26–32.
9. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection / B. F. Haynes [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 529–560.
10. Long-term maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites / J. J. Thome [et al.] // *Sci. Immunol.* – 2016. – Vol. 1, No. 6. – Article eaah6505.
11. Aurora, R. Does aging activate T-cells to reduce bone mass and quality? / R. Aurora, D. Veis // *Curr. Osteoporos. Rep.* – 2022. – Vol. 20, No. 5. – P. 326–333.
12. Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life / M. Nasi [et al.] // *Aging Cell.* – 2006. – Vol. 5, No. 2. – P. 167–175.
13. Mitchell, W. A. Tracing thymic output in older individuals / W. A. Mitchell, P. O. Lang, R. Aspinall // *Clin. Exp. Immunol.* – 2010. – Vol. 161, No. 3. – P. 497–503.
14. Thymic involution and immune reconstitution / H. E. Lynch [et al.] // *Trends Immunol.* – 2009. – Vol. 30, No. 7. – P. 366–373.
15. Palmer, D. B. The effect of age on thymic function / D. B. Palmer // *Front. Immunol.* – 2013. – Vol. 4. – Article 316.
16. George, A. J. Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? / A. J. George, M. A. Ritter // *Immunol. Today.* – 1996. – Vol. 17, No. 6. – P. 267–272.
17. Regulation of thymic epithelium by keratinocyte growth factor / M. Erickson [et al.] // *Blood.* – 2002. – Vol. 100, No. 9. – P. 3269–3278.
18. Ontogeny and regulation of IL-7-expressing thymic epithelial cells / M. Zamisch [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, No. 1. – P. 60–67.
19. Thymocyte selection regulates the homeostasis of IL-7-expressing thymic cortical epithelial cells in vivo / A. R. Ribeiro [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191, No. 3. – P. 1200–1209.
20. Metabolic signaling as a driver of T cell aging / M. Choi [et al.] // *Immune Netw.* – 2025. – Vol. 25, No. 1. – Article e14.
21. Global transcriptional profiling reveals distinct functions of thymic stromal subsets and age-related changes during thymic involution / S. Ki [et al.] // *Cell Rep.* – 2014. – Vol. 9, No. 1. – P. 402–415.
22. E2f3 is critical for normal cellular proliferation / P. O. Humbert [et al.] // *Genes Dev.* – 2000. – Vol. 14, No. 6. – P. 690–703.
23. Myc controls a distinct transcriptional program in fetal thymic epithelial cells that determines thymus growth / J. E. Cowan [et al.] // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, No. 1. – Article 5498.
24. Dixit, V. D. Thymic fatness and approaches to enhance thymopoietic capacity in aging / V. D. Dixit // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22, No. 4. – P. 541–548.
25. Axin expression in thymic stromal cells contributes to an age-related increase in thymic adiposity and is associated with reduced thymopoiesis independently of ghrelin signaling / H. Yang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, No. 6. – P. 928–938.
26. Delay of T cell senescence by caloric restriction in aged long-lived nonhuman primates / I. Mesaoudi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103, No. 51. – P. 19448–19453.
27. Gulvady, A. A. Resveratrol inhibits the deleterious effects of diet-induced obesity on thymic function / A. A. Gulvady, H. P. Ciolino, C. A. Jolly // *J. Nutr. Biochem.* – 2013. – Vol. 24, No. 9. – P. 1625–1633.
28. Resveratrol ameliorates thymus senescence changes in D-galactose induced mice / T. T. Wei [et al.] // *Microbiol. Immunol.* – 2020. – Vol. 64,

No. 9. – P. 620–629.

29. Friedman, J. M. Leptin and the regulation of body weight in mammals / J. M. Friedman, J. L. Halaas // *Nature*. – 1998. – Vol. 395, No. 6704. – P. 763–770.

30. Age-associated remodeling of T cell immunity and metabolism / S. Han [et al.] // *Cell Met.* – 2023. – Vol. 35, No. 1. – P. 36–55.

31. Androgen receptors in thymic epithelium modulate thymus size and thymocyte development / N. J. Olsen [et al.] // *Endocrinology*. – 2001. – Vol. 142, No. 3. – P. 1278–1283.

32. MCL1 increases primitive thymocyte viability in female mice and promotes thymic expansion into adulthood / J. Gui [et al.] // *Int. Immunol.* – 2011. – Vol. 23, No. 10. – P. 647–659.

33. Zoller, A. L. Estrogen induces thymic atrophy by eliminating early thymic progenitors and inhibiting proliferation of beta-selected thymocytes / A. L. Zoller, G. J. Kersh // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, No. 12. – P. 7371–7378.

34. Activation of thymic regeneration in mice and humans following androgen blockade / J. S. Sutherland [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, No. 4. – P. 2741–2753.

35. Abramson, J. Thymic epithelial cells / J. Abramson, G. Anderson // *Annu. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 85–118.

36. Sex steroid blockade enhances thymopoiesis by modulating Notch signaling / E. Velardi [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 12. – P. 2341–2349.

37. Thomas, R. Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammation / R. Thomas, W. Wang, D. M. Su // *Immun. Ageing*. – 2020. – Vol. 17. – Article 2.

38. Clarke, A. G. Histological changes in the thymus during mouse pregnancy / A. G. Clarke, M. D. Kendall // *Thymus*. – 1989. – Vol. 14, No. 1–3. – P. 65–78.

39. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility / T. A. Tibbetts [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – Vol. 96, No. 21. – P. 12021–12026.

40. RANK links thymic regulatory T cells to fetal loss and gestational diabetes in pregnancy / M. Paolino [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 589, No. 7842. – P. 442–447.

41. Growth hormone enhances thymic function in HIV-1-infected adults / L. A. Napolitano [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118, No. 3. – P. 1085–1098.

42. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans / G. M. Fahy [et al.] // *Aging*

Cell. – 2019. – Vol. 18, No. 6. – Article e13028.

43. Premature thymic functional senescence is a hallmark of childhood acute lymphoblastic leukemia survivorship / T. Kientega [et al.] // *Blood Cancer J.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – Article 96.

44. T cell fate decisions during memory cell generation with aging / I. Sturmlechner [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2023. – Vol. 69. – Article 101800.

45. Thymic output in aged mice / J. S. Hale [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2006. – Vol. 103, No. 22. – P. 8447–8452.

46. Petrie, H. T. Role of thymic organ structure and stromal composition in steady-state postnatal T-cell production / H. T. Petrie // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol. 189. – P. 8–19.

47. Capacity of tTreg generation is not impaired in the atrophied thymus / J. Oh [et al.] // *PLoS Biol.* – 2017. – Vol. 15, No. 11. – Article e2003352.

48. Autonomous role of medullary thymic epithelial cells in central CD4⁺ T cell tolerance / M. Hinterberger [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, No. 6. – P. 512–519.

49. Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance / I. S. Khan [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 5. – P. 761–768.

50. Zhu, M. L. Aire deficiency promotes TRP-1-specific immune rejection of melanoma / M. L. Zhu, A. Nagavalli, M. A. Su // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, No. 8. – P. 2104–2116.

51. Su, M. A. Breaking through the central tolerance ceiling to unleash anticancer immune responses / M. A. Su, M. S. Anderson // *Oncoimmunology*. – 2014. – Vol. 3. – Article e950169.

52. Takeuchi, Y. Roles of regulatory T cells in cancer immunity / Y. Takeuchi, H. Nishikawa // *Int. Immunol.* – 2016. – Vol. 28, No. 8. – P. 401–409.

53. Homeostasis and function of regulatory T cells in aging / J. Raynor [et al.] // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, No. 4. – P. 482–487.

54. A major role for Bim in regulatory T cell homeostasis / C. A. Chougnet [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, No. 1. – P. 156–163.

55. CD8⁺ cytotoxic T cell and FOXP3⁺ regulatory T cell infiltration in relation to breast cancer survival and molecular subtypes / F. Liu [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 130, No. 3. – P. 645–655.

56. Curiel, T. J. Regulatory T cells and treatment of cancer / T. J. Curiel // *Curr. Opin. Immunol.* – 2008. – Vol. 20, No. 2. – P. 241–246.

57. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship / M. C. White [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* – 2014. – Vol. 46, No. 3, Suppl. 1. – P. S7–S15.

S.V. Zybleva, Y.L. Navmenova, A.E. Silin, E.S. Tikhonova,
O.A. Zaitseva, S.L. Zyblev, T.E. Gavrilenko

**AGE-RELATED THYMIC INVOLUTION:
MECHANISMS OF T-CELL IMMUNITY REMODELING**

The review systematizes current concepts of the molecular, cellular, and neuroendocrine mechanisms underlying age-related thymic involution and its role in the development of immunosenescence and oncopathology. Key transcription factors (Foxn1, E2F3, Myc), signaling pathways (Notch/DLL4, PPAR γ), and epigenetic regulators (miR-181a) coordinating the degradation of thymic epithelial cells and the replacement of parenchyma with adipose tissue are analyzed. Particular attention is paid to the role of sex steroids in inducing organ atrophy, the physiological characteristics of gestational involution (RANK/progesterone axis), and the protective effects of caloric restriction and the somatotrophic axis (GH/IGF-1). From a clinical perspective, the impact of medullary compartment degradation on the distortion of negative selection and the accumulation of suppressive pools of regulatory T-cells (tTreg) that block antitumor surveillance in old age is characterized. The prospects of using T-cell receptor excision circles (TRECs) as a precision biomarker of true functional thymic senescence are substantiated.

Key words: *thymus, age-related involution, thymopoiesis, immunosenescence, T-lymphocytes, regulatory T-cells, sex hormones, antitumor immunity, TREC biomarker*

Поступила 24.07.26

УДК [615.281.9:616-007.439-
77:577.11]:57.085.2

DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-20-25

Е.Л. Артюшков¹, А.И. Козлова¹,
А.Г. Скуратов¹, А.А. Призенцов¹,
Н.А. Михайлова², А.А. Лызинов³

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЕТЧАТОГО ГРЫЖЕВОГО ПРОТЕЗА С ПОЛИМЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

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

³Университетская клиника имени Джеймса Кука, г. Мидлсбро, Великобритания

В статье рассматривается проблема инфекционных осложнений при использовании сетчатых герниопротезов, связанных с образованием микробной биоплёнки. Целью работы была *in vitro* оценка антибактериальной активности различных полимерных покрытий на основе хитозана с глицерином в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Исследование показало, что все образцы, импрегнированные антибиотиками (ципрофлоксацин и гентамицин), демонстрируют 100% бактерицидность через 2 часа. Без антибиотиков наилучший эффект дало покрытие с 10% глицерином — индекс бактерицидности составил 57,2% для стафилококка и 80,7% — для кишечной палочки. Разработанное покрытие, особенно с 10% глицерином, перспективно для профилактики инфекций в герниологии.

Ключевые слова: индекс бактерицидности, вымывание антибиотика, полимерное покрытие, сетчатый полипропиленовый протез

Введение

Использование сетчатых имплантов для лечения пациентов с грыжами передней брюшной стенки, в том числе с ущемлёнными грыжами, способствовало значительному уменьшению частоты рецидивов — с 60–40% до 10%, что обеспечивало хорошие показатели качества жизни [1, 2]. Частота раневой инфекции при выполнении герниопластики, в том числе при ущемлённых грыжах, достигает 14% [3, 4, 5]. Основным этиологическим фактором для развития инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* и *Escherichia coli* [6, 7]. Актуальным является разработка полимерного покрытия на сетчатый полипропиленовый протез с пролонгированным выделением антибиотика для задержки колонизации бактерий в условиях бактериальной контаминации операционного поля [8].

Цель исследования — провести *in vitro* оценку антибактериальных свойств образцов сетчатого грыжевого протеза с различными

вариантами покрытий в отношении *E. coli* и *S. aureus* и определить лучший образец.

Материал и методы исследования

Проведено исследование образцов промышленных сетчатых протезов с нанесённым на него различных вариантов полимерных покрытий. Образцы нарезались 5 на 5 мм, полностью покрытые гидрогелевым покрытием на основе поливинил-хитозанового комплекса.

Для проведения опыта *in vitro* было сформировано 5 групп протезов:

Группа №1 включала образцы сетчатого полипропиленового протеза промышленного производства без покрытия.

Группа №2 — образцы сетчатого протеза (СП) с нанесённым на него покрытием поливинил-хитозанового комплекса;

Группа №3 — образцы СП с нанесённым на него покрытием поливинил-хитозанового комплекса + 10% глицерин.

Группа №4 — образцы СП с нанесённым на него покрытием, состоящим из поливинил-хитозанового комплекса, + 20% глицерин.

Группа № 5 — образцы СП с нанесённым на него покрытием, состоящим из поливинил-хитозанового комплекса, + 30% глицерин.

Каждая исследуемая группа в зависимости от типа покрытия была разделена на две подгруппы (по 5 образцов в каждой подгруппе): А и Б в зависимости от пропитки антибиотиком. Подгруппу А импрегнировали раствором антибиотика ципрофлоксацина, подгруппу Б — раствором антибиотика гентамицина на протяжении 30 минут. Антибактериальную активность протезов с антибиотиками проверяли в отношении тест-культур *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922.

С целью определения бактерицидных свойств покрытий каждая исследуемая группа образцов исследовалась без пропитки их растворами антибиотика. Антибактериальную активность протезов с антибиотиками проверяли в отношении тест-культур *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922. В каждой группе было по 5 образцов.

Выбор нами таких антибиотиков обусловлен данными результатов бактериологических посевов из ран пациентов хирургического профиля г. Гомеля за период с 2021-го по 2024 г. Чаще всего высевались *E. coli* и *S. aureus*. Чувствительность *E. coli* к ципрофлоксацину составила 68,1% (резистентность — 31,9%), а к гентамицину — 82,5% (резистентность — 17,5%). Чувствительность *S. aureus* к ципрофлоксацину составила 82,1% (резистентность — 17,9%), а к гентамицину — 88,3% (резистентность — 11,7%).

Эксперимент *in vitro* проводили на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГомГМУ. Из суточных тест-культур *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922 в стерильном изотоническом растворе NaCl готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 по МакФарланду (контроль денситометром Био Мереух, Франция), что соответствует концентрации $1,5 \times 10^8$ бактериальных клеток/мл. Полученную суспензию разбавля-

ли NaCl в 1000 раз. Бульон Мюллера — Хинтона (МХБ) вносили в объёме 200 мкл в лунки стерильного плоскодонного полистиролового планшета. В каждую лунку добавляли 4 мкл разведённой бактериальной суспензии с концентрацией $1,5 \times 10^8$ бактериальных клеток/мл соответственно; расчётная стартовая концентрация микробных клеток составила 3×10^3 бактериальных клеток/мл. Далее в лунку помещали протезы, предварительно вымоченные в соответствующем антибиотике. Также изучались нативные антибактериальные свойства протезов без предварительного контакта с антибиотиком.

Для оценки антибактериальных свойств протезов в отношении тест-культур *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922 проводили высеивание 100 мкл полученной суспензии микроорганизмов на чашки Петри с питательным агаром (HiMedia, Индия) сразу после помещения протеза в лунку и через 2 часа инкубации для определения выживаемости бактериальных клеток. Планшеты инкубировали 2 часа в шейкер-инкубаторе при температуре 37°C и непрерывном встряхивании. После инокуляции чашки Петри инкубировали 18–24 часа при 35°C в термостате и подсчитывали количество выросших колоний. Индекс бактерицидности (ИБ) представляли как соотношение разницы концентрации микробных клеток после 2-часовой инкубации (K120) к их стартовой концентрации в смеси (K0), выраженное в процентах. За контроль принимали суспензии аналогичных штаммов без инкубации с протезами.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 7.0. Цифровые данные в виду отличий от нормального распределения числовых признаков представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании *in vitro* образцов протезов с различными вариантами покрытий после вымачивания их в растворах антибиотика выявлено, что во всех образцах №№ 2А и 2Б, 3А и 3Б, 4А и 4Б, 5А и 5Б роста бактерий не обнаружено через 2 часа инкубации. Можно сделать вывод, что индекс бактерицидности у всех образцов составил 100%.

Затем проводилось исследование *in vitro* образцов различных вариантов покрытий без вымачивания их в антибиотике по отношению к *S. aureus*.

У первой группы образцов (протезы без покрытия) индекс бактерицидности (ИБ) составил 2% (рисунок 1, таблица 1).

Образцы второй группы (с покрытием, не содержащим глицерин) показали ИБ, равное 32,5% (рисунок 2, таблица 1).

У образцов третьей группы (в составе с 10% глицерином) ИБ составил 57,4% (рисунок 3, таблица 1).

Образцы четвертой группы (в составе покрытие с 20% глицерином) ИБ — 57% (рисунок 4, таблица 1).

Образцы пятой группы (с 30% глицерином в составе покрытия) имели ИБ 49,9% (рисунок 5, таблица 1).

Образцы групп №№2–5 показали высокую бактерицидную активность. Наиболее высокий ИБ показали группы образцов №3 и №4. Их ИБ составил 57,4% и 57% соответственно. Статистически они не различаются между собой ($p=0,6$). Образцы группы №5 имели ИБ 49,9%, что статистически меньше, чем у групп №3 и №4 ($p<0,05$), но при этом значительно превосходит группу №2 ($p<0,05$). Самый низкий ИБ был у образцов второй группы — 32,5%, статисти-

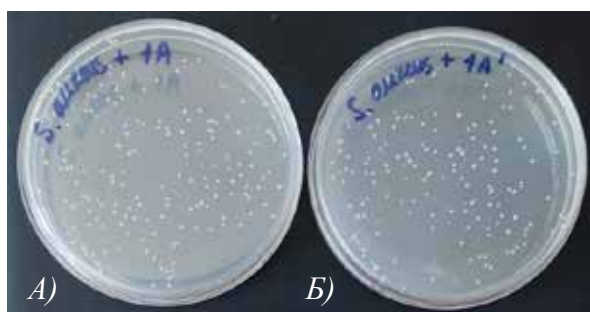


Рисунок 1 — Количество КОЕ *S. aureus*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №1

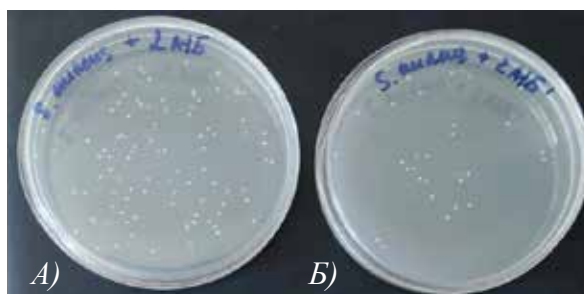


Рисунок 2 — Количество КОЕ *S. aureus*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №2

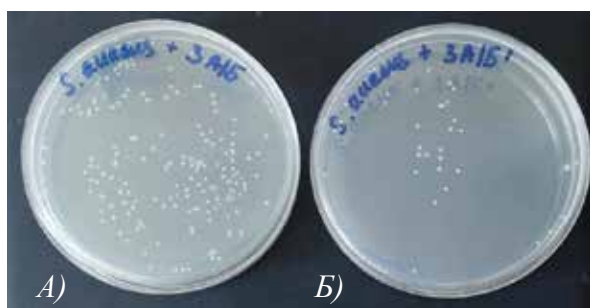


Рисунок 3 — Количество КОЕ *S. aureus*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №3

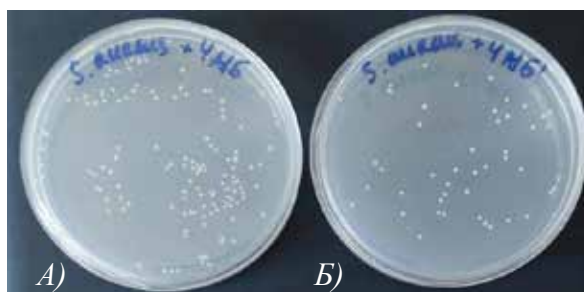


Рисунок 4 — Количество КОЕ *S. aureus*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №4

Таблица 1 — Количество КОЕ до и после инкубации, а также индекс бактерицидности (ИБ) различных групп протезов без вымачивания в антибиотике по отношению к *S. aureus*, Ме (Q₁; Q₃)

Группы	Количество КОЕ в поле зрения		Индекс бактерицидности, %
	до инкубации	после инкубации	
Группа 1	147 (146; 147)	144 (143,5; 145)	2 (1,4; 2,7)
Группа 2	85 (83; 98)	60 (56; 65)	32,5 (31,4; 33,7)
Группа 3	159 (155; 165)	66 (61; 71)	57,4(56,9; 60,3)
Группа 4	153 (149; 160)	64 (63; 70)	57 (56,5; 57,1)
Группа 5	109 (108; 122)	57 (55; 57)	49,9 (49; 51,4)
p			p _{1,2} <0,05; p _{1,3} <0,05; p _{1,4} <0,05; p _{1,5} <0,05; p _{2,3} <0,05; p _{2,4} <0,05; p _{2,5} <0,05; p _{3,4} =0,6; p _{3,5} =0,3; p _{4,5} =0,09

стически достоверно уступающий всем остальным группам (p<0,05). ИБ у первой группы составил 2% — это показывает, что сетчатые протезы без покрытия не обладают бактерицидными свойствами.

Затем проводилось исследование *in vitro* образцов различных вариантов покрытий без вымачивания их в антибиотике

по отношению к *E. coli*.

Образцы первой группы (промышленные образцы сетчатых протезов без покрытия) имели индекс бактерицидности (ИБ) 5,8% (рисунок 6, таблица 2).

У второй группы (с покрытием, не содержащим глицерин) ИБ составил 71% (рисунок 7, таблица 2).

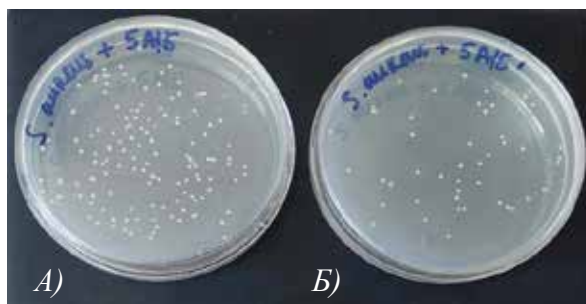


Рисунок 5 — Количество КОЕ *S. aureus*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №5

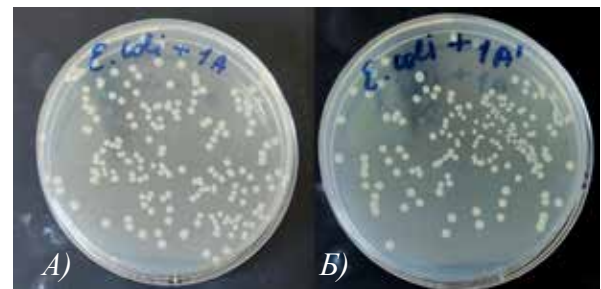


Рисунок 6 — Количество КОЕ *E. coli*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №1

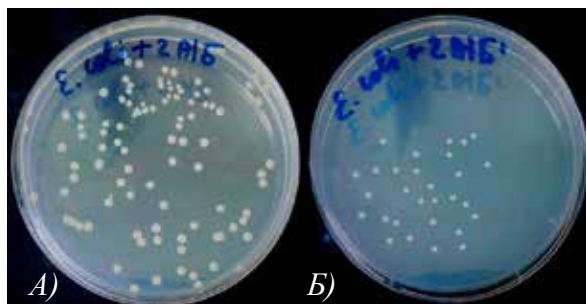


Рисунок 7 — Количество КОЕ *E. coli*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №2

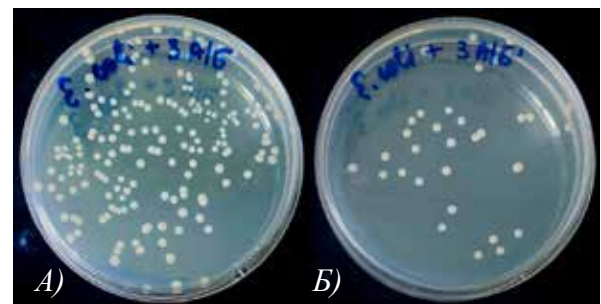


Рисунок 8 — Количество КОЕ *E. coli*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №3

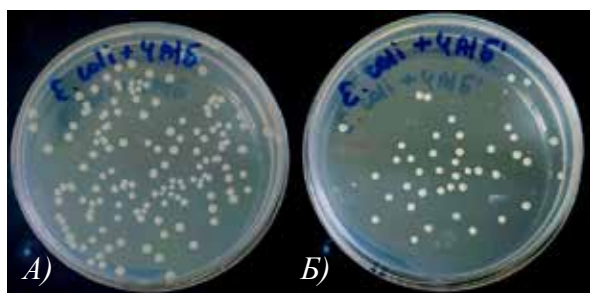


Рисунок 9 — Количество КОЕ *E. coli*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №4

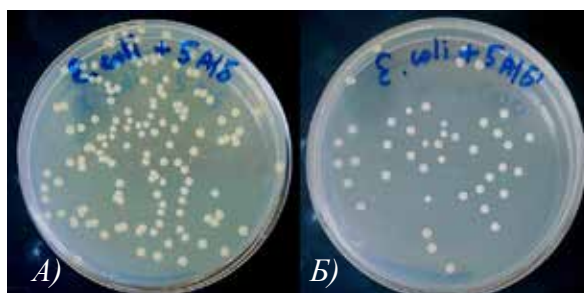


Рисунок 10 — Количество КОЕ *E. coli*, выросших на чашке Петри без инкубации (А) и с инкубацией в течение 2 часов (Б) суспензии бактерий с образцами протезов группы №5

Таблица 2 — Количество КОЕ до и после инкубации, а также индекс бактерицидности (ИБ) различных групп протезов без вымачивания в антибиотике по отношению к *E. coli*, Ме (Q_1 ; Q_3)

Группы	Количество КОЕ в поле зрения		Индекс бактерицидности, %
	до инкубации	после инкубации	
Группа 1	189 (175;190)	178 (168;178)	5,8 (4,9; 6,0)
Группа 2	100 (91;102)	29 (23;30)	71 (70,6;71,8)
Группа 3	181 (170;186)	35 (30;35)	80,7 (77,9;81,2)
Группа 4	153 (141; 160)	46 (40;50)	69,9 (69,2;71,6)
Группа 5	151 (144;160)	46 (42;50)	69,5 (68,1;72,9)
p			$p_{1,2}<0,05$; $p_{1,3}<0,05$; $p_{1,4}<0,05$; $p_{1,5}<0,05$; $p_{2,3}<0,05$; $p_{2,4}=0,5$; $p_{2,5}=0,5$; $p_{3,4}<0,05$; $p_{3,5}<0,05$; $p_{4,5}=0,7$

У образцов третьей группы (в составе с 10% глицерином) ИБ был 80,6% (рисунок 8, таблица 2).

У образцов четвертой группы (в составе покрытия 20% глицерин) ИБ был 69,9% (рисунок 9, таблица 2).

Образцы пятой группы (с 30% глицерином в составе покрытия) имели ИБ 69,5% (рисунок 10, таблица 2).

Наибольшим ИБ обладали образцы третьей группы — 80,7%, что достоверно выше, чем во всех остальных опытных группах ($p<0,05$). Индексы бактерицидности групп №№2, 4, 5 статистически не различались между собой ($p>0,05$). Однако все они значимо уступают группе №3 ($p<0,05$).

Заключение

При исследовании *in vitro* образцов протезов с различными вариантами покрытий после вымачивания их в растворах антибиотика выявлено, что во всех образцах с

различными вариантами покрытий роста бактерий не обнаружено через 2 часа инкубации образцов протезов в лунках с бактериями. В эксперименте *in vitro* образцы в составе покрытия, содержащего 10% глицерин без импрегнирования в антибиотиках, показали наибольший индекс бактерицидности как по отношению к *S. aureus*, так и к *E. coli* — 57,2% и 80,7% соответственно.

Библиографический список

1. Жуков, Б. Н. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки / Б. Н. Жуков, С. А. Быстров, Е. В. Шестаков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2014. — № 8. — С. 67–70.
2. Отдаленные результаты оперативного лечения больных с пупочными грыжами и диафрагмой прямых мышц живота / А. В. Юрасов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2014. — № 4. — С. 309–314.
3. Cobb, W. S. Infection risk of open placement of intraperitoneal composite mesh / W. S. Cobb, A. M. Carbonell, C. L. Kalbaugh // The American Surgeon. — 2009. — Vol. 75, No. 9. — P. 762–767.

4. A randomized trial of antibiotic prophylaxis for the prevention of surgical site infection after open mesh-plug hernia repair / T. Mazaki [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 2014. – Vol. 207, No. 4. – P. 476–484. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.01.047.

5. Клиническая характеристика и оценка частоты осложнений после оперативного лечения пациентов со свободными и ущемленными грыжами с применением синтетических имплантатов / А. А. Лызиков [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2023. – № 20(4). – С. 63–69. – DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-4-08.

6. Study of mesh infection management following inguinal hernioplasty with an analysis of risk factors: a 10-year experience / H. Yang [et al.] // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24, No. 2. – P. 301–305. – DOI: 10.1007/s10029-019-01986-w.

7. Pande, T. Mesh infection in cases of polypropylene mesh hernioplasty / T. Pande, C. S. Naidu // *Hernia*. – 2020. – Vol. 24, No. 4. – P. 849–856. – DOI: 10.1007/s10029-020-02142-5.

8. Бактериальная биопленка как фактор риска инфекционных осложнений при применении полипропиленовых эндопротезов в хирургии грыж передней брюшной стенки / Е. Л. Артюшков [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2025. – № 22(1). – С. 15–22. – DOI: 10.51523/2708-6011.2025-22-1-02.

9. Цыганцова, С. И. Международно-правовая защита животных: проблемы и перспективы / С. И. Цыганцова // *Московский журнал международного права*. – 2021. – № 2. – С. 122–132. – DOI: 10.24833/0869-0049-2021-2-122-132.

**E.L. Artyushkov, A.I. Kozlova, A.G. Skuratov,
A.A. Prizentsov, N.A. Mikhailova, A.A. Lyzikov**

ANTIBACTERIAL PROPERTIES OF A POLYMER-COATED MESH HERNIAL PROSTHESIS *IN VITRO*

The article addresses the problem of infectious complications associated with the use of mesh hernia prostheses, which are caused by the formation of microbial biofilm on the prosthesis fibers. The aim of the study was to evaluate *in vitro* the antibacterial activity of various polymer coatings based on chitosan with glycerol against *S. aureus* and *E. coli*. The study demonstrated that all samples impregnated with antibiotics (ciprofloxacin and gentamicin) exhibited 100% bactericidal activity within 2 hours. Without antibiotics, the coating containing 10% glycerol showed the best effect, with a bactericidal index of 57,2% for *S. aureus* and 80,7% for *E. coli*. The developed coating, especially with 10% glycerol, is promising for the prevention of infections in herniology.

Key words: *bactericidal index, antibiotic washout, polymer coating, polypropylene mesh prosthesis*

Поступила 05.07.26

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНО-ЭЛАСТИЧЕСКОГО СЛОЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ХРАНЕНИИ В УСЛОВИЯХ УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ В РАСТВОРЕ «КУСТОДИОЛ»

¹УЗ «Брестская областная клиническая больница», г. Брест, Беларусь;

²ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», г. Минск, Беларусь

Проведено исследование фрагментов лёгочной артерии, извлечённых у доноров после констатации смерти головного мозга. Аллографт лёгочной артерии консервирован в растворе «Кустодиол» и сохранён в условиях умеренной гипотермии (+4°C) до 60 суток. Выполнены гистологические срезы толщиной 3–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пентахромной окраской по Мовату — Расселу. Оценивалось состояние мышечно-эластического слоя стенки лёгочной артерии. Гистологическое исследование показало, что через 1–2 суток консервации структура мышечно-эластического слоя донорской легочной артерии сохранена; к 3–4 суткам появились гиперхромия ядер, отёк межклеточного матрикса, истончение внутренней эластической мембраны. С 5–6 суток выявлены первые признаки гибели гладкомышечных клеток, расслоение мышечной оболочки. К 8–10 суткам усилились дезорганизация эластического каркаса, отёк и набухание мышечно-эластического слоя стенки лёгочной артерии, определялись явные признаки гибели гладкомышечных клеток. К 16–18 суткам эластические волокна стали фрагментированными. К 30 суткам нарастали некробиотические изменения клеток, отмечена гомогенизация внутренней эластической мембраны. К 50–60 суткам сохранялись лишь единичные группы гладкомышечных клеток, эластический каркас был конденсирован и фрагментирован. Результат: изменения мышечно-эластического слоя аллографта лёгочной артерии характеризуются постепенной гибелью гладкомышечных клеток с отёком и дезорганизацией стромы на фоне относительного сохранения эластического каркаса. Структурная целостность и жизнеспособность ткани донорской легочной артерии сохраняются до 6 суток консервации в растворе «Кустодиол» при +4°C.

Ключевые слова: *сосудистый аллографт, лёгочная артерия, консервация, гипотермия, жизнеспособность*

Введение

Попытки использования донорских тканей в лечении заболеваний человека описаны ещё в начале текущего тысячелетия. Первый опыт использования сосудистого аллографта в эксперименте принадлежит Норфнер в 1903 году. В 1908 году А. Каррел совершил значительный прорыв, создав первый экспериментальный банк кровеносных сосудов, и в 1912 году заслуженно получил Нобелевскую премию в области медицины за вклад в развитии со-

судистой хирургии и трансплантации кровеносных сосудов [1, 2].

На заре сосудистой хирургии, когда выбор материалов для восстановления кровеносных сосудов был крайне ограничен, артериальные аллографты являлись единственными биологическими протезами, используемыми для реконструкций сосудистого русла у пациентов [3]. На протяжении следующих десятиков лет применение донорских сосудов давало неутешительные исходы, что объяснялось ошибками в технологии подготовки материала и его консервации, а также фор-

мированием аневризм сосудистой стенки. Данные обстоятельства послужили причиной отказа от их использования для протезирования сосудов. Кроме того, было начато развитие нового направления — использование синтетических протезов, которые вошли в практику с 1952 года [4].

Неприятным последствием многих крупных трансплантационных процедур является потеря жизнеспособности пересаженных тканей. Сохранение жизнеспособности органов и тканей — один из важнейших факторов снижения осложнений при трансплантации и повышения выживаемости трансплантатов и пациентов [5]. Многочисленные исследования фокусируются на оценке эндотелиального компонента как показателя жизнеспособности сосудистого аллогraftа [10]. В то же время, изучение изменений мышечно-эластического каркаса при длительной консервации остаются недостаточно изученными. Патологические процессы, возникающие в этом слое стенки сосуда, в частности аллогraftа лёгочной артерии, могут стать причиной различных осложнений после её имплантации, таких как несостоятельность швов, образование аневризм или разрыв graftа в последующем.

В настоящее время накоплен огромный опыт, который определяет безопасный период хранения органов с сохранением их жизнеспособности. Так, для почек время консервации составляет около 30–48 часов, печени — 15 часов, лёгких и сердца — 4 часа, поджелудочной железы — 6 часов, тонкой кишки — 4 часа, тироидной ткани — до 7 дней [6–8].

Наиболее опробованной и используемой технологией сохранения органа или участка ткани уже более 40 лет является применение гипотермической бесперфузионной консервация в жидких средах — метода, основой которого является воздействие на донорский аллогraft как физического фактора (температура близкая к 0°C), так и химического фактора (раствор определённого состава) [9]. В настоящее время эта технология представлена умеренной гипотермической консервацией (+4°C) в

специально разработанных средах, таких как раствор UW, Custodiол, SCOT-15, IGL-1 и др. [10, 11]. Все они содержат определённую химическую формулу, которая способствует минимизации набухания и гибели клеток, тем самым обеспечивая стабильность их ультраструктур [7]. В частности, широко применяемый в трансплантологии консервант «Кустодиол» снижает потребность тканей в кислороде, защищает клетки от разрушения при низких температурах и предотвращает отёк стромы за счёт особого состава, который включает в себя гистидин, триптофан, кетоглутарат [9].

Сроки жизнеспособности сосудистого аллогraftа, основанные на оценке жизнеспособности эндотелия сосудов, по данным разных авторов определяются от 3 часов до 60 дней и зависят от методики консервации [8, 12].

Таким образом, исследование изменений мышечно-эластического каркаса сосудистого аллогraftа в условиях умеренной гипотермии (+4°C) является актуальным направлением для поиска возможных методов его сохранения с последующим его использованием.

Цель исследования — изучение морфологических изменений в мышечно-эластическом слое донорского аллогraftа лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол».

Материал и методы исследования

Исследование имеет обсервационно-ретроспективный характер и основано на гистологическом анализе фрагментов стенки донорской лёгочной артерии, которые были подготовлены к использованию в реконструктивной сосудистой хирургии. В течение первых 14 дней проводилось изучение фрагментов стенки донорского аллогraftа лёгочной артерии (n=58), взятых интраоперационно. Остальные образцы (n=19) получены путём периодического извлечения подготовленного аллогraftа из консерванта до 60-х суток хранения.

Фрагменты ткани лёгочной артерии (n=77) получены от пациентов после кон-

статации смерти головного мозга по установленной методике — путём мультиорганного забора органов и тканей. Извлечённые аллогraftы лёгочной артерии (АЛА) сразу подвергались консервации в растворе «Кустодиол» (производитель Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия) при температуре +4°C. В дальнейшем неиспользованные части лёгочной артерии помещали в 10% раствор нейтрального забуференного формалина на 12–18 часов. После фиксации материала и проведения предподготовки изготовлены срезы толщиной 3–6 мкм с помощью ротационного микротомы CUT56 (Slee Medical, Германия), далее выполнена окраска полученного материала гематоксилином и эозином по стандартной методике, пентахромная окраска по Мовату — Расселу. Изготовление микрофотографий осуществлено на гистологическом сканере Motic Easy One (Motic, Китай).

Результаты исследования

Спустя сутки хранения образцов АЛА (n=8) в растворе «Кустодиол» при температуре +4°C гистологическое исследование показало, что мышечно-эластический слой сохранил свою базовую структуру, образованную гладкими мышечными волокнами и прочным эластическим каркасом. Гладкомышечные клетки, имеющие удлинённую форму и чёткие контуры цитоплазмы, формировали пучки, расположенные параллельно эндотелиальной выстилки артерии.

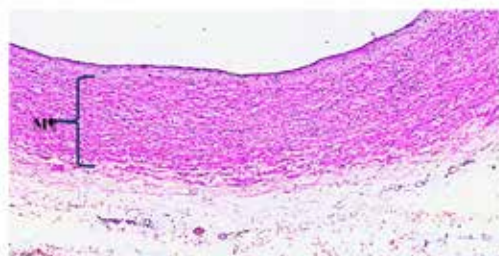


Рисунок 1. Общий вид лёгочной артерии через одни сутки консервации: выделен мышечно-эластический слой (М), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10,0$

Рисунок 1 — Общий вид лёгочной артерии через одни сутки консервации: выделен мышечно-эластический слой (М), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10,0$

Их ядра имели веретенообразную или яйцевидную форму и различались по интенсивности окраски. Параллельное расположение гладкомышечных клеток было несколько деформировано в средней и наружной части меди артерии за счёт набухания межклеточного матрикса, что создавало эффект расслоения мышечного слоя (рисунок 1).

Эластический каркас стенки лёгочной артерии на гистологических срезах толщиной 6 мкм был представлен плотным расположением эластических волокон с чётко визуализируемой внутренней эластической мембраной. Эластические волокна располагались параллельно друг другу, формируя пустые пространства — эластические окончатые мембраны. По мере приближения к наружному слою (адвентиции) направление этих волокон становилось менее прямым, приобретая извилистый характер, а их расположение было более рыхлым (рисунок 2).

После двух суток консервации при температуре +4°C гистологическое строение стенки АЛА (n=8) указывало на сохранение её структуры. Ядра гладкомышечных клеток оставались хорошо различимыми по всей длине срезов.

Морфологический анализ образцов АЛА (n=8) через 72 часа консервации показал, что гладкомышечные элементы располагались менее компактно. При этом ядра всех клеточных элементов стенки ар-

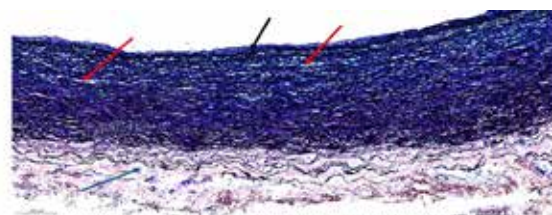


Рисунок 2. Эластический каркас лёгочной артерии через одни сутки консервации: внутренняя эластическая мембрана (чёрная стрелка), эластические окончатые мембраны (красные стрелки), адвентициальный слой (синяя стрелка), толщина среза 6 мкм, окраска по Мовату — Расселу, увеличение $\times 10,0$

Рисунок 2 — Эластический каркас лёгочной артерии через одни сутки консервации: внутренняя эластическая мембрана (чёрная стрелка), эластические окончатые мембраны (красные стрелки), адвентициальный слой (синяя стрелка), толщина среза 6 мкм, окраска по Мовату — Расселу, увеличение $\times 10,0$

терии приобрели гиперхромия. Отмечены истончение и потеря целостности внутренней эластической мембраны АЛА. В среднем слое стенки артерии отмечено укорочение эластических волокон.

Спустя четверо суток хранения донорской лёгочной артерии (n=3) мышечно-эластическая оболочка сосуда демонстрировала первые признаки разрушения. Были обнаружены единичные гладкомышечные клетки, лишившиеся своих ядер, и их доля увеличивалась на протяжении всего 60-дневного периода хранения. Параллельно наблюдалась конденсация и уменьшение объёма цитоплазмы этих клеток и расслоение всей мышечной оболочки. При этом опорный эластический каркас стенки лёгочной артерии оставался в целости. Внутренняя эластичная мембрана начала проявлять признаки дезорганизации волокон. Нарастали явления набухания подэндотелиально и мышечно-эластического слоя АЛА.

На пятые-шестые сутки консервации (n=7) впервые фиксировались гладкомышечные клетки с признаками конденсации цитоплазмы и потери ядер, что указывало на признаки гибели клеток (рисунок 3).

Через семь суток консервации в условиях хранения при температуре +4°C в растворе «Кустодиол» в АЛА (n=6), в дополнении к ранее описанным изменениям, нарастали

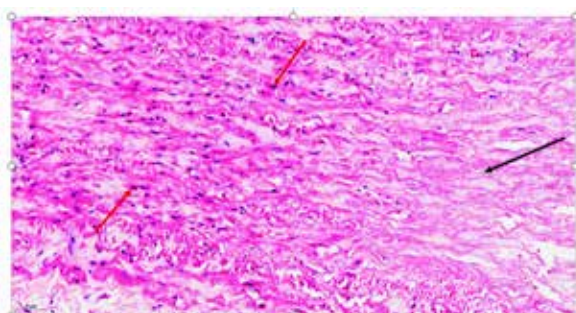


Рисунок 3 — Гистологические изменения стенки лёгочной артерии после пяти суток консервации: зона медиис с потерей ядер гладкомышечных клеток (чёрная стрелка), гладкомышечные клетки в состоянии апоптоза (красные стрелки), окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20,0$

признаки расслоения мышечно-эластического слоя за счёт его отёка и набухания. Внутренняя эластичная мембрана расслоена, истончена. Отмечено неравномерное утолщение эластических волокон медиис.

Спустя восемь — десять дней экспозиции АЛА (n=9) в растворе «Кустодиол» при температуре +4°C в её стенке наблюдалась однотипная патологическая картина: увеличилась число гладкомышечных клеток с конденсированным ядром и цитоплазмой, наблюдались явные морфологические признаки гибели этих клеток, выражающиеся в уменьшении объёма цитоплазмы, росте числа безъядерных клеток, которые сопровождались нарастающим отёком и набуханием межклеточного компонента среднего слоя лёгочной артерии. Выявлены утолщения или истончения эластических волокон среднего слоя стенки артерии. Эластическая базальная мембрана также демонстрировала признаки расслоения и истончения, что затрудняло её прослеживание (рисунок 4).

На протяжении последующих четырёх суток (с 11 до 14 суток) консервации в условиях умеренной гипотермии в растворе «Кустодиол» резкого прогрессирования гибели клеток в стенке АЛА (n=9) не выявлено. Сохранялся неравномерный отёк, наблюдались гиперхромия и конденсация ядер и цитоплазмы гладкомышечных клеток, исчезновение ядер в них, набухание межклеточного матрикса разной степени выраженности. Внутренняя эластическая мембрана прослеживалась плохо, эластический каркас был сохранён, эластические волокна местами были утолщены, местами истончены и разорваны.

Через шестнадцать (n=2), семнадцать (n=2) и восемнадцать (n=4) суток консервации АЛА отмечалось прогрессирование дегенеративных изменений в эластическом каркасе её стенки. Внутренняя эластическая мембрана становилась тоньше и более рыхлой, эластические волокна средней оболочки преобразовывались в короткие, тонкие, прерывистые нити, а ближе к адвентиции — в короткие пучки. В гладкомышечных клетках усугублялись признаки

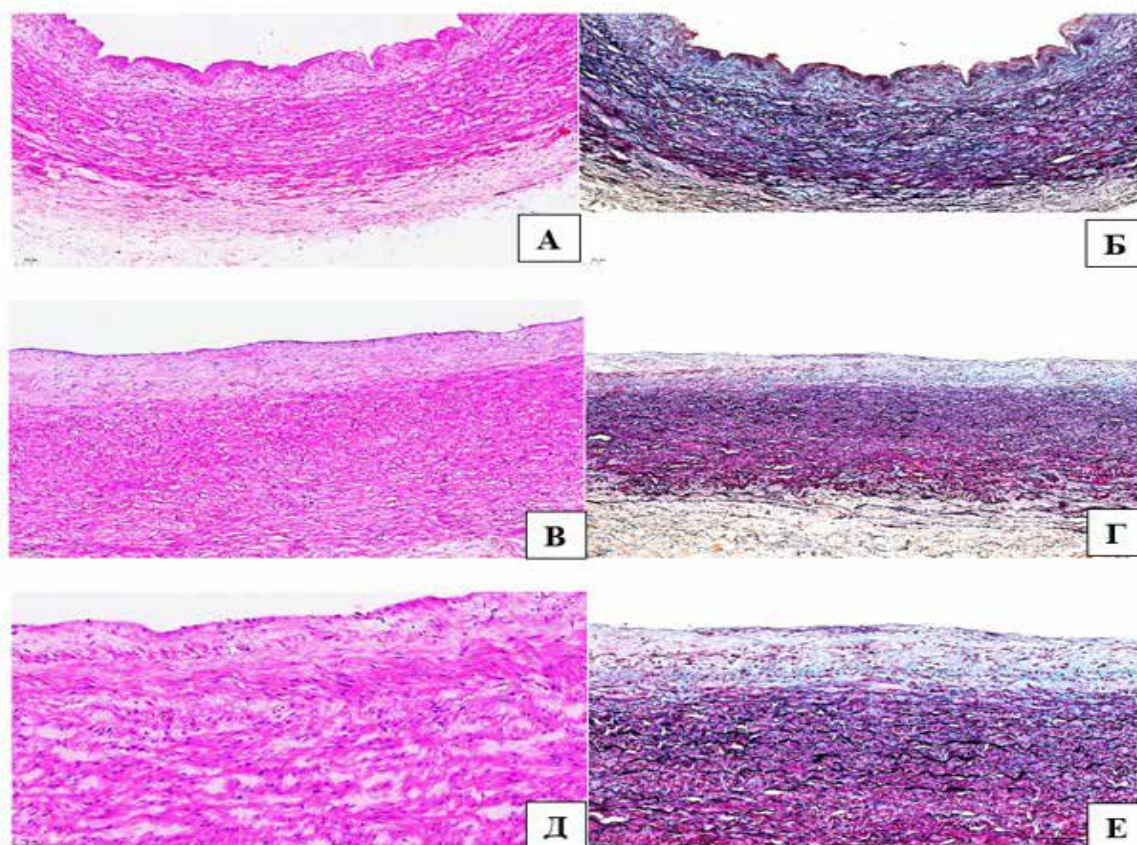


Рисунок 4 — Гистологические изменения стенки лёгочной артерии после семи (А — Б), восьми (В — Г) и девяти (Д — Е) суток консервирования; А, В — окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10,0$; Д — окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20,0$; Б — толщина среза 3 мкм, окраска по Мовату — Расселу, увеличение $\times 10,0$; Г, Е — толщина среза 3 мкм, окраска по Мовату — Расселу, увеличение $\times 20,0$

некробиотических изменений и отсутствия ядерного материала (рисунок 5).

Начиная с двадцатого дня (четвёртая неделя) наблюдения в сосудистой стенке АЛА ($n=4$) стали заметны прогрессирующие патологические изменения, связанные с гибелью мышечных клеток. Наблюдалось уменьшение объёма цитоплазмы этих клеток, а также возросло число клеток, находящихся в процессе клеточной гибели, многие из них полностью утратили ядро. Кроме того, опорная структура из эластических волокон ослабилась и приобрела фрагментированный, прерывистый характер.

Через 30 суток консервации в растворе «Кустодиол» при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в стенке АЛА ($n=4$) выявлены существенные гистологические нарушения в миоцитах среднего слоя. Ядерный аппарат этих клеток характеризовался выраженной ги-

перхромией и характерной морфологией. Цитоплазматическая масса была редуцирована. Чаще определялись группы клеток без ядер. Внутренняя эластическая мембрана была гомогенизирована, истончена. Эластические волокна среднего слоя стенки артерии располагались хаотично: они утратили прямолинейность, их ход стал извилистым и прерывистым, а толщина варьировалась от значительного истончения до локальных уплотнений.

Через сорок ($n=1$) и пятьдесят суток ($n=1$) хранения в растворе «Кустодиол» в условиях умеренной гипотермии ($+4^{\circ}\text{C}$) в стенке АЛА проявились усиленные маркеры нежизнеспособности мышечных клеток. Значительная их часть была лишена клеточных ядер. К моменту достижения 50-дневной отметки, вследствие нарастающей потери гладкомышечных клеток,

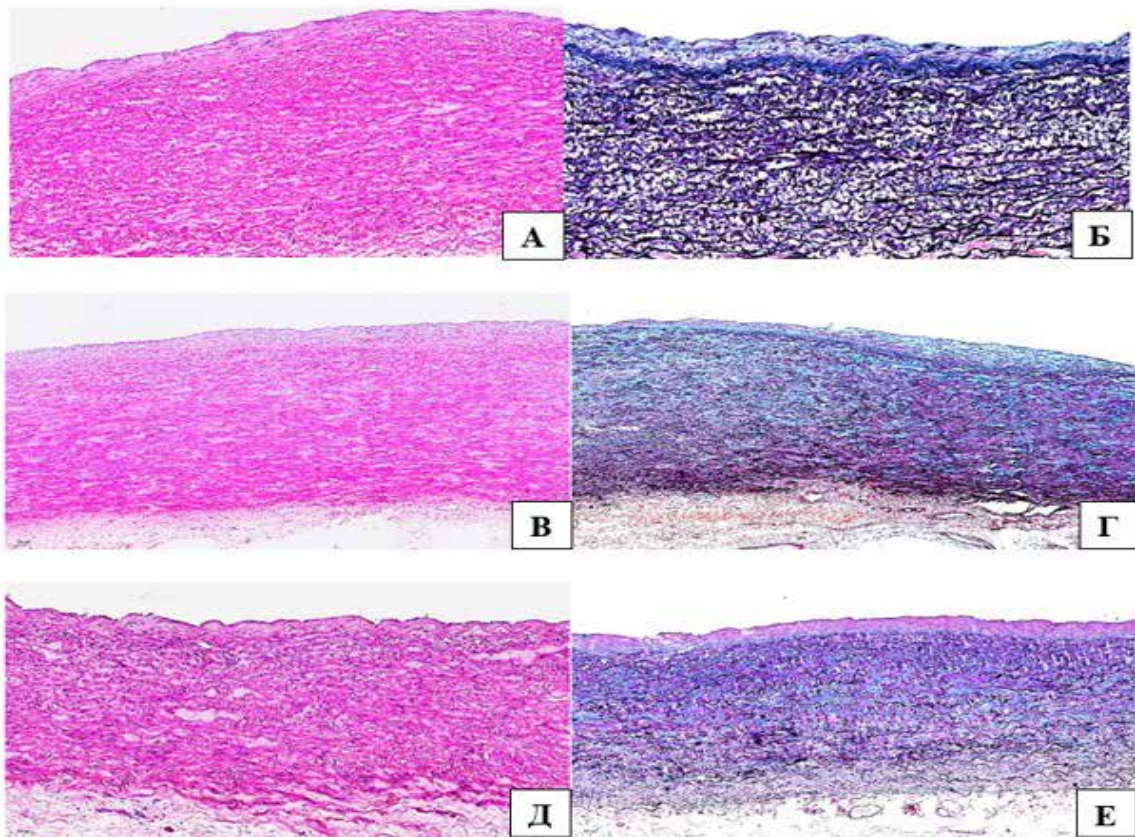


Рисунок 5 — Гистологические изменения стенки лёгочной артерии после шестнадцати (А — Б), семнадцати (В — Г), восемнадцати (Д — Е) суток консервации; А, В, Д — окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20,0$; Б, Г, Е — толщина среза 3 мкм, окраска по Мовату — Расселу, увеличение $\times 10,0$

эластический каркас стенки АЛА был конденсирован, уплотнён, эластические окончатые мембраны были разных размеров.

Через шестьдесят суток в стенке лёгочной артерии ($n=1$) определялись только мелкие группы сохранённых гладкомышечных клеток в среднем слое. Гладкомышечные клетки имели округлую форму и гиперхромное ядро, объём цитоплазмы резко снижен. Внутренняя эластическая мембрана представляла собой сгущение эластических волокон, которые потеряли свою обычную структуру. Эластический каркас был также с признаками конденсации и обилием мелких эластических окончатых мембран.

Несмотря на то, что слово «жизнеспособность» занимает видное место в лексиконе, его точное значение иногда остаётся неизвестным. Regg считает, что в узком контексте жизнеспособность может быть определена

как способность определённого образца проявлять определённую функцию или функции, которые специфичны для той или иной ткани или органа [13]. В тоже время невозможно гарантировать восстановление функции, в частности АЛА, при отсутствии её внутренней структурной целостности.

Наиболее чувствительной к повреждению частью сосудистой стенки во время консервации считается эндотелиальная клетка, которая также является первой мишенью при реперфузии [11]. Считается, что влияние гипотермической консервации в течение короткого промежутка времени (до 48 часов) на эндотелиальные клетки не приводит к морфологическим изменениям её структуры. Отмечалось выживание 79% клеточной массы эндотелия. Морфологическое исследование кровеносных сосудов, которые перенесли более длительную

гипотермическую консервацию, указывают, что с увеличением времени хранения эндотелиальные клетки вначале набухают и вакуолизируются, а далее органеллы разрушаются, изменяется ядерная структура, что приводит к отслоению эндотелиальной клетки [10]. В тоже время сотрудники Белорусского государственного медицинского университета в своих исследованиях состояния стенки артериального аллогraftа в условиях влажного хранения выявили, что после 24 часов хранения при температуре +4°C эндотелий сосуда погибал, а эластичные и мышечные волокна сохраняли свою структуру.

Заключение

Изменения мышечно-эластического слоя аллогraftа донорской лёгочной артерии при хранении в условиях умеренной гипотермии (+4°C) в растворе «Кустодиол» характеризуются постепенной гибелью гладкомышечных клеток с набуханием межклеточного компонента стромы и его дезорганизацией, но более длительным сохранением эластического каркаса стенки лёгочной артерии. Полученные сведения дают основание полагать, что жизнеспособность ткани аллогraftа лёгочной артерии, базирующаяся на исследовании структурной целостности её активно функционирующего клеточного состава, сохраняется до шести суток консервации при температуре +4°C в растворе «Кустодиол», когда начинают появляться и прогрессировать некробиотические изменения гладкомышечных клеток.

Работа выполнена в рамках финансирования РНТП «Разработать и внедрить метод органосохраняющего хирургического лечения заболеваний или патологических состояний, требующих реконструкции или замещение лёгочной артерии при резекциях лёгких» по договору № РНТП-11/2025 от 24.03.2025 г.

Библиографический список

1. Использование сосудистых графтов / К. М. Романчук [и др.] // *Здравоохранение*. – 2017. – № 8. – С. 39–45.
2. История применения гомогraftов в сосудистой хирургии (литературный обзор) / П. Е. Калинин [и др.] // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 335–347.
3. Fresh arterial grafts as conduits for vascular reconstructions in transplanted patients / I. Matia [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2006. – Vol. 32, No. 5. – P. 549–556.
4. Historical overview of vascular allograft transplantation / K. A. Guevara-Noriega [et al.] // *Vascular and Endovascular Review*. – 2019. – Vol. 2, No. 1. – P. 19–22.
5. Lee, E. Effect of N-acetylcysteine in liver ischemia-reperfusion injury after 30% hepatectomy in mice / E. Lee // *Acta Cir. Bras.* – 2012. – Vol. 27, No. 4. – P. 346–349.
6. Measurements of tissue viability in transplantation / M. S. Thorniley [et al.] // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* – 1997. – Vol. 352, No. 1354. – P. 685–696.
7. Консервация почечных трансплантатов в условиях статического холодового хранения: современное состояние проблемы / Л. В. Кирковский [и др.] // *Военная медицина*. – 2019. – № 4. – С. 45–51.
8. Morphology and function of dog arterial grafts preserved in UW-solution / M. Vischjager [et al.] // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 10, No. 4. – P. 431–439.
9. Tissue conservation for transplantation / N. Krezdorn [et al.] // *Innovative Surgical Sciences*. – 2017. – Vol. 2, No. 4. – P. 171–187.
10. Endothelial cell preservation at hypothermic to normothermic conditions using clinical and experimental organ preservation solutions / I. C. Post [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2013. – Vol. 319, No. 17. – P. 2501–2513.
11. Impact of normothermic perfusion and protein supplementation on human endothelial cell function during organ preservation / T. Puehler [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89, No. 2. – P. 512–520.
12. Исследование и анализ практики трансплантации сосудистых аллогraftов в Республике Беларусь / А. А. Чистый [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 304–318.
13. Pegg, D. E. Viability assays for preserved cells, tissues, and organs / D. E. Pegg // *Cryobiology*. – 1989. – Vol. 26, No. 3. – P. 212–231.

A.M. Shestiuk, S.N. Ryabtseva, I.A. Siamionik

**MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MUSCULO-ELASTIC
LAYER OF THE PULMONARY ARTERY DURING STORAGE UNDER
MODERATE HYPOTHERMIA IN A «CUSTODIOL» SOLUTION**

A study was conducted on segments of the pulmonary artery retrieved from donors following the confirmation of brain death. The pulmonary artery allograft was preserved in «Custodiol» solution and stored under conditions of moderate hypothermia (+4°C) for up to 60 days. Histological sections 3–6 µm thick were prepared and stained with haematoxylin and eosin, and with the Movat–Russell pentachrome stain. The condition of the muscular-elastic layer of the pulmonary artery wall was assessed.

Histological examination showed that after 1–2 days of preservation, the structure of the muscular-elastic layer of the donor pulmonary artery was preserved; by days 3–4, nuclear hyperchromia, oedema of the intercellular matrix and thinning of the internal elastic membrane had appeared. From days 5–6, the first signs of smooth muscle cell death and delamination of the muscular layer were observed. By days 8–10, the disorganisation of the elastic framework, oedema and swelling of the muscular-elastic layer of the pulmonary artery wall had intensified, and clear signs of smooth muscle cell death were evident. By days 16–18, the elastic fibres had become fragmented. By day 30, necrobiotic changes in the cells were increasing, and homogenisation of the internal elastic membrane was observed. By days 50–60, only isolated groups of smooth muscle cells remained; the elastic framework was condensed and fragmented.

Consequently, changes in the muscular-elastic layer of the pulmonary artery allograft are characterised by the gradual death of smooth muscle cells, accompanied by oedema and disorganisation of the stroma, against a background of relative preservation of the elastic framework. The structural integrity and viability of the donor pulmonary artery tissue are maintained for up to 6 days of preservation in «Custodiol» solution at +4°C.

Key words: *vascular allograft, pulmonary artery, preservation, hypothermia, viability*

Поступила 11.06.26

ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ИНФЕКЦИОННОГО СТАЦИОНАРА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск, Беларусь;
УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на микробиологическую ситуацию в стационарах, где наблюдалось перераспределение бактериальных и грибковых возбудителей. В ходе исследования ставилась задача оценить изменения микробного пейзажа у пациентов инфекционного стационара в до- и пандемический периоды с учётом респираторного тракта, стерильных локусов и желудочно-кишечного тракта, а также проследить динамику антибиотикорезистентности ключевых клинически значимых возбудителей. Проведён ретроспективно-проспективный анализ микробиологических исследований, выполненных в 2019–2024 гг. Изучали клинически значимые изоляты, выделенные из респираторных образцов, крови, ликвора и кишечного содержимого. Отдельно анализировали динамику антибиотикорезистентности ведущих нозокомиальных патогенов. Период пандемии COVID-19 сопровождался существенной перестройкой микробного пейзажа. В респираторном тракте возрос удельный вес грамотрицательных госпитальных патогенов, прежде всего *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*. В кишечном биотопе зафиксировано статистически значимое снижение патогенных энтеробактерий при одновременном росте условно-патогенной и госпитальной флоры. В стерильных локусах отмечено выраженное увеличение числа изолятов, преимущественно за счёт *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* и *A. baumannii*. Параллельно установлено ухудшение профилей антибиотикорезистентности, включая рост карбапенем-резистентности *A. baumannii*, появление колистин-резистентных *K. pneumoniae*, MRSA и VRE. Полученные данные обосновывают необходимость регулярного микробиологического мониторинга, локального аудита антибиотикорезистентности и пересмотра схем эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, микробный пейзаж, нозокомиальная инфекция, антибиотикорезистентность, кишечный биотоп, стерильные локусы, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*

Введение

Пандемия COVID-19 изменила не только структуру вирусной заболеваемости, но и микробиологическую ситуацию в стационарах, где наблюдалось перераспределение бактериальных и грибковых возбудителей [1–3]. У пациентов с SARS-CoV-2 особенно значимыми оказались вторичные бактериальные осложнения, которые развивались на фоне тяжёлого течения инфекции, длительной госпитализации, респираторной

поддержки и широкого применения антимикробных препаратов [1]. Масштабное использование эмпирической антибактериальной терапии на фоне вирусной пневмонии создало беспрецедентное селективное давление на микробиоту пациентов, способствуя отбору полирезистентных госпитальных штаммов [4–6].

Респираторный тракт, стерильные локусы и кишечный биотоп у таких пациентов могут выступать как самостоятель-

ные эпидемиологически значимые среды, в которых под влиянием эпидемического прессинга изменяется как состав, так и клиническая значимость выделяемых микроорганизмов [7]. Особенно неблагоприятным является рост доли госпитальных грамотрицательных патогенов, включая *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, поскольку именно они чаще всего ассоциируются с нозокомиальными пневмониями, бактериемиями и тяжёлыми инвазивными инфекциями [8, 9].

Отдельной проблемой является антибиотикорезистентность. Широкое и нередко эмпирическое назначение антибактериальных средств в период пандемии создало условия для отбора устойчивых штаммов, в том числе карбапенем-резистентных *A. baumannii*, колистин-резистентных клебсиелл и ванкомицин-резистентных энтерококков [4–6, 8].

Цель настоящей работы — оценить изменения структуры микробной флоры у пациентов инфекционного стационара в 2019–2024 гг. и проследить динамику антибактериальной резистентности наиболее значимых патогенов.

Материал и методы исследования

Проведён ретроспективно-проспективный анализ результатов микробиологических исследований, выполненных в клиничко-диагностической лаборатории УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2019–2024 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (протокол №1 от 12.02.2021). В исследование включали клинически значимые изоляты, выделенные из респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), крови, ликвора и содержимого кишечника. Идентификацию микроорганизмов проводили с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (BioMérieux, Франция). Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом и с помощью

автоматической системы Vitek 2 в соответствии с рекомендациями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST).

В настоящем исследовании анализу подвергались все выделенные изоляты микроорганизмов; при этом многократное включение изолятов от одного пациента не исключалось и могло быть обусловлено как временной динамикой, так и выделением из различных локусов. Такой подход отражает микробиологическую нагрузку стационара и динамику циркуляции патогенов, а не индивидуальную распространённость инфекции. В условиях пандемии кратность заборов биоматериала у тяжёлых пациентов многократно возрастала, поэтому оценка абсолютного числа изолятов и их долей в общем потоке является адекватным методом для характеристики давления госпитальной флоры на систему инфекционного контроля. Структурные различия между годами оценивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона, а при малых ожидаемых частотах — точного критерия Фишера. Для ключевых сравнений рассчитывали относительный риск (RR) и 95% доверительные интервалы. Уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Обработку данных выполняли в программе R 4.2.2.2.

Результаты исследования

В допандемический период (2019 г.) в структуре микроорганизмов, выделенных из респираторного тракта пациентов инфекционного стационара, преобладали *Candida albicans* и *Staphylococcus aureus*, тогда как доля грамотрицательных госпитальных патогенов оставалась сравнительно невысокой. *Klebsiella pneumoniae* составляла 13,78% (39/283), *Acinetobacter baumannii* — 3,53% (10/283), *Pseudomonas aeruginosa* — 3,53% (10/283). В первый год пандемии (2020 г.) структура микрофлоры изменилась в сторону увеличения доли грамотрицательных нозокомиальных микроорганизмов. Наиболее выраженный рост отмечен для *A. baumannii*: его доля увеличилась с 3,53% в 2019 г. до 12,50% в 2020 г.

(18/144), что соответствует приросту в 3,54 раза; $RR=3,54$; 95% ДИ 1,73–7,25; $p<0,001$. Суммарная доля группы *K. pneumoniae* + *A. baumannii* + *P. aeruginosa* увеличилась с 20,85% (59/283) до 34,03% (49/144), что подтверждает статистически значимый сдвиг в сторону госпитальной флоры ($\chi^2=13,47$; $p<0,001$). В 2021 г. доля *K. pneumoniae* достигла 20,70% (71/343) против 13,78% в 2019 г., что соответствует относительному увеличению на 50,2% и $RR=1,50$; 95% ДИ 1,03–2,19. *P. aeruginosa* также возросла до 6,71% (23/343), однако этот прирост был менее выраженным и сопровождался более широким доверительным интервалом. В 2022 г. отмечалось дальнейшее снижение абсолютного числа изолятов, что, вероятно, связано с уменьшением числа тяжёлых случаев и сокращением объёма исследований. Тем не менее, *K. pneumoniae* сохраняла высокую представленность — 19,15% (9/47), а *P. aeruginosa* составила 4,26% (2/47). *A. baumannii* в этот период не выделялся. Таким образом, в течение первых двух лет пандемии в респираторном биотопе сформировался устойчивый сдвиг в пользу грамотрицательных внутрибольничных патогенов, наиболее отчётливо проявившийся в 2020–2021 гг. (таблица 1).

В желудочно-кишечном биотопе в 2019–2022 гг. также отмечены выраженные изменения микробного пейзажа (таблица 2). В период пандемии зарегистрировано снижение частоты выделения патоген-

ных энтеробактерий. Так, число изолятов *Salmonella enteritidis* уменьшилось с 810 в 2019 г. до 400 в 2020 г., что сопровождалось снижением доли с 10,14% до 7,48% от общего числа кишечных изолятов. В последующие годы данный показатель сохранялся на сопоставимо низком уровне и составил 8,16% в 2021 г. и 7,71% в 2022 г. *Shigella flexneri* и *Yersinia enterocolitica* в 2020–2022 гг. не выделялись, тогда как в допандемический период их регистрация имела место, что свидетельствует об уменьшении циркуляции классических патогенов кишечной инфекции в период пандемии. Одновременно с этим отмечалось увеличение представленности условно-патогенной и госпитальной флоры. *Klebsiella pneumoniae* сохраняла лидирующие позиции среди кишечных изолятов: в 2019 г. было выделено 2405 культур, что составило 30,09% от общего числа, в 2020 г. — 1453 (27,17%), в 2021 г. — 1995 (25,48%), а в 2022 г. — 2702 (29,82%). Таким образом, несмотря на временное снижение в 2020–2021 гг., к 2022 г. число изолятов *K. pneumoniae* превысило допандемический уровень, что отражает восстановление и последующее усиление её роли в микробном пейзаже кишечника.

Похожая динамика отмечена для *Pseudomonas aeruginosa*. Если в 2019 г. было выделено 183 изолята (2,29%), то в 2020 г. — 108 (2,02%), в 2021 г. — 264 (3,38%), а в 2022 г. — 335 (3,70%). Таким образом, к концу периода наблюдения ча-

Таблица 1 — Динамика доли ведущих грамотрицательных патогенов в респираторном тракте, 2019–2022 гг.

Патоген	2019 г. (n=283)	2020 г. (n=144)	2021 г. (n=343)	2022 г. (n=47)
<i>K. pneumoniae</i>	39 (13,78%)	24 (16,67%)	71 (20,70%)	9 (19,15%)
<i>A. baumannii</i>	10 (3,54%)	18 (12,50%)	6 (1,75%)	0 (0%)
<i>P. aeruginosa</i>	10 (3,54%)	7 (4,87%)	23 (6,71%)	2 (4,26%)
Суммарная доля	59 (20,85%)	49 (34,03%)	100 (29,15%)	11 (23,4%)

Таблица 2 — Динамика микрофлоры кишечного биотопа, 2019–2022 гг.

Микроорганизм	2019 г. (n=7995)	2020 г. (n=5348)	2021 г. (n=7831)	2022 г. (n=9063)
<i>Salmonella enteritidis</i>	810 (10,14%)	400 (7,48%)	639 (8,16%)	698 (7,71%)
<i>K. pneumoniae</i>	2405 (30,09%)	1453 (27,17%)	1995 (25,48%)	2702 (29,82%)
<i>P. aeruginosa</i>	183 (2,29%)	108 (2,02%)	264 (3,38%)	335 (3,70%)
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	7 (0,13%)	5 (0,06%)	33 (0,37%)

стота выделения данного возбудителя возросла как в абсолютных значениях, так и по удельному весу, что указывает на расширение участия нозокомиальной грамотрицательной флоры в кишечном биотопе. Особого внимания заслуживает появление *Acinetobacter spp.*, который в 2019 г. не выделялся вовсе, а начиная с 2020 г. начал регистрироваться в единичных случаях: 7 изолятов в 2020 г., 5 — в 2021 г., 33 — в 2022 г. При дальнейшей идентификации все изоляты *Acinetobacter spp.* из кишечного биотопа были идентифицированы как *A. baumannii*, что подтверждает колонизацию желудочно-кишечного тракта госпитальным патогеном с высоким эпидемическим потенциалом. При этом доля данного микроорганизма в 2022 г. составила 0,37% от всех кишечных изолятов. Появление *Acinetobacter spp.* в кишечном биотопе следует рассматривать как неблагоприятный признак расширения спектра госпитальной микрофлоры, колонизирующей желудочно-кишечный тракт пациентов. В целом для кишечного биотопа в период пандемии COVID-19 была характерна разнонаправленная динамика: снижение частоты выделения классических патогенных энтеробактерий сочеталось с ростом условно-патогенной и госпитальной флоры. Полученные данные указывают на изменение структуры кишечной микробиоты в сторону увеличения доли внутрибольничных микроорганизмов и подтверждают необходимость динамического микробиологического мониторинга у пациентов инфекционного стационара.

В стерильных локусах на протяжении 2019–2022 гг. отмечено наиболее выраженное увеличение микробиологической нагрузки, что отражает рост частоты инвазивных бактериальных осложнений у пациентов инфекционного стационара (та-

блица 3). Общее число выделенных изолятов возросло с 280 в 2019 г. до 713 в 2022 г., то есть в 2,55 раза; абсолютный прирост составил 433 случая, относительный — 154,6 процента. Следует отметить, что в 2022 г. зафиксирован резкий пик положительных гемокультур, что может быть связано как с истинным ростом бактериемий у тяжёлых пациентов, так и с увеличением кратности забора крови в отделениях реанимации. Для более точной оценки мы рассчитали показатель позитивности (доля положительных посевов от общего числа выполненных исследований), который в 2022 г. составил 11,4% против 6,2% в 2019 г., что подтверждает объективный рост инвазивных инфекций, а не только увеличение объёма тестирования. Наиболее значимые различия приходились на рост числа изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*.

Klebsiella pneumoniae сохраняла ведущие позиции среди возбудителей, выделенных из стерильных сред: 70 изолятов в 2019 г., 105 в 2020 г., 67 в 2021 г. и 221 в 2022 г. В 2022 г. её доля достигла 31,0% от общего числа выделенных микроорганизмов, что указывает на существенное усиление роли данного патогена в структуре инвазивных инфекций.

Аналогичная тенденция прослеживалась для *Escherichia coli*. Число изолятов данного микроорганизма составило 77 в 2019 г., 84 в 2020 г., 68 в 2021 г. и 207 в 2022 г.; в 2022 г. его удельный вес достиг 29 процентов. Таким образом, к концу периода наблюдения *E. coli* также стала одним из ведущих возбудителей, выделяемых из стерильных локусов.

Acinetobacter baumannii демонстрировал выраженный рост после начала пандемии: 21 изолят в 2019 г., 50 — в 2020 г., 25 — в 2021 г., 79 — в 2022 г. В структу-

Таблица 3 — Динамика выделения микроорганизмов из стерильных локусов, 2019–2022 гг.

Патоген	2019 г. (n=280)	2020 г. (n=350)	2021 г. (n=241)	2022 г. (n=713)
<i>K. pneumoniae</i>	70 (25,0%)	105 (30,0%)	67 (27,8%)	221 (31,0%)
<i>E. coli</i>	77 (27,5%)	84 (24,0%)	68 (28,2%)	207 (29,0%)
<i>A. baumannii</i>	21 (7,5%)	50 (14,3%)	25 (10,4%)	79 (11,1%)

ре стерильных локусов его доля в 2022 г. составила 11,1 процента. Особенно важно, что увеличение частоты выделения *A. baumannii* происходило на фоне его известной ассоциации с внутрибольничной передачей, длительной госпитализацией и инвазивными вмешательствами.

В целом данные по стерильным локусам свидетельствуют о выраженном усилении роли грамотрицательной госпитальной флоры в структуре инвазивных инфекций в период пандемии COVID-19. Наиболее значимый вклад в этот процесс внесли *K. pneumoniae*, *E. coli* и *A. baumannii*, что согласуется с представлением о росте нозокомиальных осложнений у тяжёлых пациентов.

Анализ антибиотикорезистентности показал неблагоприятные изменения в отношении ключевых патогенов (таблица 4). Для *A. baumannii* устойчивость к карбапенемам в 2020–2022 гг. приблизилась к 100%, тогда как в 2019 г. составляла около 80 процентов. Для *K. pneumoniae* в пандемический период зарегистрированы штаммы, устойчивые к колистину, что является крайне неблагоприятным признаком. У *S. aureus* с 2021 г. появились MRSA-изоляты, а в постпандемические годы отмечен дальнейший рост их доли. Для *Enterococcus faecium* в 2023 г. впервые зафиксированы штаммы с ванкомицин-резистентным фенотипом. В отношении *P. aeruginosa* сохранялась высокая устойчивость к карбапенемам на уровне 40–50%, при этом в 2022–2024 гг. появились колистин-резистентные изоляты. Совокупность этих данных указывает на усиление селекции полирезистентной флоры под влиянием пандемии. Следует отметить, что в 2023–2024 гг. не отмечено тенденции к снижению резистентности; напротив, по ряду показателей (MRSA, VRE, колистин-

резистентность *K. pneumoniae*) наблюдался дальнейший рост, что указывает на необратимое закрепление полирезистентных клонов в стационаре.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показывают, что пандемия COVID-19 сопровождалась системной перестройкой микробиологического профиля инфекционного стационара. Наиболее заметные изменения затронули респираторный тракт, где возросла доля грамотрицательных нозокомиальных патогенов. Это согласуется с данными литературы о влиянии тяжёлого вирусного поражения лёгких, длительной искусственной вентиляции и расширенного применения антибиотиков на структуру вторичных бактериальных осложнений. Рост *A. baumannii* в респираторных образцах в 3,5 раза в первый год пандемии может быть связан с его способностью длительно сохраняться на поверхностях и вызывать внутрибольничные вспышки в отделениях интенсивной терапии.

В кишечном биотопе отмечено снижение частоты классических патогенных энтеробактерий и одновременное усиление роли условно-патогенной и госпитальной флоры. Такая динамика согласуется с ранее опубликованными наблюдениями о трансформации кишечной флоры при COVID-19 и о роли антибиотиков в формировании дисбиотических состояний. Снижение доли сальмонелл может быть частично объяснено противоэпидемическими ограничениями (социальное дистанцирование, гигиена рук), повлиявшими на передачу кишечных инфекций, а также изменением маршрутизации пациентов с диарейным синдромом.

Таблица 4 — Динамика антибиотикорезистентности основных патогенов, 2019–2024 гг.

Патоген, антибиотик	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.	2024 г.
<i>A. baumannii</i> , карбапенемы	80%	98%	99%	100%	96%	94%
<i>K. pneumoniae</i> , колистин	0%	0%	2%	4%	3%	5%
<i>S. aureus</i> , MRSA	0%	0%	8%	12%	15%	17%
<i>E. faecium</i> , ванкомицин	0%	0%	0%	0%	3%	5%
<i>P. aeruginosa</i> , колистин	0%	0%	0%	2%	3%	4%

Наиболее клинически значимым оказался рост выделения микроорганизмов из стерильных локусов. Увеличение частоты бактериемий и инвазивных инфекций, особенно за счёт *K. pneumoniae*, *E. coli* и *A. baumannii*, отражает повышение риска тяжёлых осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19. Примечательно, что рост числа положительных гемокультур начался уже в 2020 г. и продолжился в последующие годы, что свидетельствует об устойчивом изменении эпидемиологической обстановки в стационаре.

Отдельного внимания заслуживает эскалация антибиотикорезистентности. Формирование практически полной карбапенем-резистентности у *A. baumannii*, появление колистин-резистентных штаммов *K. pneumoniae*, MRSA и VRE указывают на то, что пандемия стала фактором ускоренной селекции полирезистентных возбудителей [3, 4, 6]. Этот тренд согласуется с глобальными отчётами о росте устойчивости граммотрицательных бактерий в стационарах, перегруженных пациентами с COVID-19. Особую тревогу вызывает появление колистин-резистентных изолятов, поскольку колистин часто остаётся последним доступным препаратом для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами. Крайне важным результатом является то, что резистентность не только не снизилась в постпандемийный период, но по некоторым фенотипам (MRSA, VRE) продолжает расти. Это свидетельствует о том, что селективное давление, созданное в годы пандемии, привело к необратимому закреплению устойчивых клонов в госпитальной экосистеме.

Полученные данные имеют несколько практических следствий. Во-первых, необходим постоянный локальный микробиологический мониторинг с анализом антибиотикорезистентности, что позволит своевременно выявлять появление новых устойчивых клонов. Во-вторых, схемы эмпирической антибактериальной терапии должны регулярно пересматри-

ваться с учётом актуальной структуры возбудителей и профилей их чувствительности. В-третьих, критически важно усиление инфекционного контроля, включая строгое соблюдение гигиены рук, дезинфекцию поверхностей и рациональное использование антибиотиков.

Настоящее исследование имеет методологическое ограничение, обусловленное использованием изолятов микроорганизмов в качестве единицы анализа вместо индивидуальных пациентов. Такой дизайн отражает микробиологическую нагрузку стационара, однако не позволяет оценить истинную популяционную распространённость резистентных штаммов и может приводить к смещению выборки в сторону пациентов с тяжёлым течением инфекции, у которых чаще производятся заборы биоматериала. Выбор данного подхода был обоснован необходимостью оценки совокупного давления госпитальной флоры в условиях значительного расширения объёма микробиологического мониторинга (см. раздел «Материалы и методы»). Несмотря на указанное ограничение, устойчивость выявленных тенденций в многолетнем ряду наблюдений, их конкордантность с данными международных исследований и статистическая значимость ключевых различий свидетельствуют о надёжности и клинической значимости полученных выводов.

Заключение

Пандемия COVID-19 сопровождалась значимой и воспроизводимой перестройкой микробного пейзажа инфекционного стационара, проявившейся ростом роли граммотрицательных госпитальных патогенов в респираторном тракте и стерильных локусах, а также изменением структуры кишечной микробиоты. Наибольшую статистическую и клиническую значимость имели увеличение доли *A. baumannii* в респираторном биотопе в 2020 г., рост *K. pneumoniae* в 2021 г., выраженное увеличение числа изолятов из стерильных локусов в 2022 г. и появление резистент-

ных фенотипов, включая карбапенем-резистентную *A. baumannii*, колистин-резистентную *K. pneumoniae*, MRSA и VRE. Следует отметить, что эти изменения носят устойчивый характер: в постпандемийные 2023–2024 гг. не произошло возврата к допандемическим уровням чувствительности, а по ряду показателей резистентность продолжала нарастать.

Полученные данные обосновывают необходимость регулярного микробиологического мониторинга, локального аудита антибиотикорезистентности и пересмотра схем эмпирической антибактериальной терапии в условиях продолжающейся циркуляции полирезистентной флоры.

Библиографический список

1. Анисько, Л. А. Проблема применения антибактериальных препаратов в эпоху инфекции COVID-19 / Л. А. Анисько // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 22–29.
2. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis / B. J. Langford [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – Vol. 27, No. 4. – P. 520–531.
3. Характеристика бактериальных возбудителей у пациентов с COVID-19 по данным бактериологического исследования крови на стерильность / Е. А. Сильванович [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25, прил. 1. – С. 52–53.
4. The epidemiology, virulence and antimicrobial resistance of invasive *Klebsiella pneumoniae* in a children's medical center in Eastern China / L. Yang [et al.] // Infection and Drug Resistance. – 2021. – Vol. 14. – P. 3737–3752.
5. Динамика антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с вторичной бактериальной инфекцией при COVID-19 за период 2019–2021 гг. / В. В. Буткевич [и др.] // Медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 49–57.
6. Проблема резистентности штаммов *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам у пациентов с COVID-19 / В. В. Буткевич [и др.] // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. – 2023. – Вып. 13, Т. 2. – С. 138–142.
7. Особенности микробного пейзажа группы кишечных бактерий у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 / Л. А. Анисько [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 229–234.
8. Антибиотикорезистентность возбудителей бактериальной инфекции у умерших пациентов с COVID-19 за 2020–2021 гг. / В. В. Буткевич [и др.] // Материалы IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Краснодар, 2022. – С. 35–36.
9. Спектр бактериальных возбудителей и факторы риска, приводящие к развитию бактериемии у пациентов с COVID-19, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска / Е. А. Сильванович [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2025. – Т. 27, прил. 1. – С. 53–54.

L.A. Anisko

CHANGES IN THE MICROBIAL LANDSCAPE AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PATIENTS OF AN INFECTIOUS DISEASE HOSPITAL DURING THE COVID-19 PANDEMIC

The aim of the study was to assess changes in the microbial landscape in patients of an infectious disease hospital during the pre-pandemic and pandemic periods, taking into account the respiratory tract, sterile sites, and gastrointestinal tract, as well as to trace the dynamics of antimicrobial resistance of key clinically significant pathogens. A retrospective-prospective analysis of microbiological studies performed in 2019–2024 was conducted. Clinically significant isolates recovered from respiratory samples, blood, cerebrospinal fluid, and intestinal contents were studied. The dynamics of antimicrobial resistance of the main nosocomial pathogens were analyzed separately. The COVID-19 pandemic was accompanied by a significant restructuring of the microbial landscape. In the respiratory tract, the proportion of gram-negative hospital pathogens, primarily *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas*

aeruginosa, increased. In the intestinal biotope, a statistically significant decrease in pathogenic enterobacteria was observed, with a simultaneous increase in opportunistic and hospital flora. In sterile sites, a marked increase in the number of isolates was noted, mainly due to *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *A. baumannii*. At the same time, a deterioration in antimicrobial resistance profiles was observed, including an increase in carbapenem resistance of *A. baumannii*, the emergence of colistin-resistant *K. pneumoniae*, MRSA, and VRE. The obtained data substantiate the need for regular microbiological monitoring, local antimicrobial resistance audits, and revision of empirical antibacterial therapy regimens.

Key words: *COVID-19, microbial landscape, nosocomial infection, antimicrobial resistance, intestinal biotope, sterile sites, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii*

Поступила 07.07.26

ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ДООПЕРАЦИОННАЯ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА, ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

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

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

Проведена сравнительная оценка методов топической диагностики и эффективности различных вариантов хирургического доступа у 34 пациентов с вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ). Предоперационная диагностика включала радионуклидные исследования (РИ) (сцинтиграфия с ^{99m}Tc-sestamibi), УЗИ, КТ, МРТ. Пациенты группы 1 (n=10) были прооперированы с использованием доступа Кохера на шее. У пациентов группы 2 (n=11) операцию выполняли из центрального мини-доступа с двухсторонней ревизией паращитовидных желёз, интраоперационно использовали конфокальную лазерную микроскопию (КЛМ). В 3-й группе пациентов вмешательство выполняли из центрального мини-доступа без ипсилатеральной ревизии. У пациентов с ВГПТ (n=34) по результатам дооперационной (УЗИ, РИ, КТ, МРТ) и интраоперационной (визуально и с помощью КЛМ) топической диагностики в 29,4% случаев (n=8) выявлено поражение 4-х паращитовидных желёз, одномоментное вовлечение в процесс 2-х желёз встречалось в 23,5% случаев (n=8), патология одной паращитовидной железы обнаружена у 47,1% (n=16) пациентов. Наличие ложноположительных или ложноотрицательных результатов использования методов дооперационной диагностики от 9,1 до 63,5% случая в зависимости от локализации патологических изменений в паращитовидных железах и от вида инструментального метода (УЗИ, РИ, КТ, МРТ) обосновывает необходимость использования дополнительной интраоперационной визуализации желёз путём КЛМ. Паратиреоидэктомия из центрального мини-доступа на шее с использованием КЛМ в качестве метода ревизии паращитовидных желёз показывает преимущества перед доступом Кохера при лечении ВГПТ за счёт сокращения времени оперативного вмешательства с 77,5 (70,0; 120,0) минуты до 35,0 (20,0; 45,0) минут, исключения или минимизации сроков пребывания в ОАиР, снижения длительности послеоперационного периода с 13,0 (11,0; 18,0) суток до 6,0 (5,0; 7,0) суток.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, топическая диагностика, мини-доступ, конфокальная лазерная микроскопия, паратиреоидэктомия

Введение

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) — компенсаторное повышение продукции паратиреоидного гормона в ответ на гипокальциемию, которая при хронической болезни почек развивается в результате уменьшения массы действующих нефронов, что приводит к гиперфосфатемии и снижению продукции кальцитриола почками [1]. Частота развития ВГПТ при терминальной стадии хронической

болезни почек составляет от 67 до 90% в зависимости от длительности применения различных способов экстракорпоральной детоксикации [2]. Радикальным методом лечения ВГПТ является паратиреоидэктомия. Используются субтотальные резекции, тотальные паратиреоидэктомии, в том числе с аутотрансплантацией, расширенные диссекции шеи и верхнего средостения, селективные паратиреоидэктомии и т.д. [3]. Количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной тера-

пии, не имеет тенденции к снижению, поэтому вопросы хирургической коррекции проявлений гиперпаратиреоза остаются высоко значимыми. Большинство исследований при ВГПТ посвящены достижению целевых значений паратиреоидного гормона и отсутствию рецидивов заболевания, а также объёмам операции и радикальности проводимого вмешательства. При этом малочисленны публикации, подтверждающие преимущества различных методов дооперационной и интраоперационной топической диагностики, использования различных вариантов хирургического доступа, что обосновывает актуальность представленного исследования.

Цель исследования — оптимизация лечения ВГПТ, основанная на сравнительной оценке методов дооперационной и интраоперационной топической диагностики и эффективности различных вариантов хирургического доступа.

Материал и методы исследования

В исследование включены 34 пациента (14 женщин и 20 мужчин в возрасте от 20 до 67 лет) с хронической болезнью почек 5 стадии, имеющие показания к хирургическому лечению ВГПТ. Показанием к операции считали стойкое повышение концентрации паратиреоидного гормона выше 800 пг/мл в сочетании с повышенным уровнем кальция в сыворотке крови и/или гиперфосфатемией, наличие синдрома поражения скелета, уролитиаза.

Содержание в крови пациентов общего кальция и неорганического фосфора определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories, США), ионизированного кальция — на анализаторе электролитов NOVA 8 (NOVA Biomedical), интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) — на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i2000 (Abbott Laboratories, США). Референтными считали значения, указанные в инструкциях к соответствующим наборам реагентов: иПТГ — 15,0–68,3 пг/мл, кальций общий — 2,10–

2,55 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,05–1,40 ммоль/л, фосфор неорганический — 0,75–1,55 ммоль/л. Инструментальные методы топической диагностики включали радионуклидные исследования (РИ) (сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi), УЗИ, КТ, МРТ.

В зависимости от способа хирургического вмешательства пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 была представлена 10 пациентами (5 женщин, 5 мужчин), которые были прооперированы с использованием классического доступа Кохера на шее. У пациентов группы 2 (6 женщин, 5 мужчин) операцию выполняли из центрального мини-доступа с двухсторонней ревизией паращитовидных желёз. Верификацию аденоматозных желёз у пациентов 1-й группы проводили визуально и пальпаторно с дальнейшей их мобилизацией и удалением. В группе 2 интраоперационно использовали дополнительный метод инструментальной диагностики — конфокальную лазерную микроскопию (КЛМ). Исследование выполняли с помощью эндомикроскопической системы «Cellvizio» (Mauna Kea Technologies, Франция). Для обеспечения флуоресцентного свечения тканей применяли 10% раствор флуоресцеина натрия («Флуоресцеин Новартис», Novartis Pharma, Франция). Оперативное вмешательство у пациентов обеих групп выполняли под эндотрахеальным наркозом. У пациентов группы 3 (3 женщины, 10 мужчин) паратиреоидэктомию выполняли из мини-доступа без ипсилатеральной ревизии под местной анестезией. Удалённые в ходе оперативного вмешательства паращитовидные желёзы подвергали гистологическому исследованию, на основании результатов которого окончательно верифицировали диагноз аденомы паращитовидной железы.

В группах пациентов также анализировали длительность оперативного вмешательства, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (ОАиР), послеоперационный койко-день, проведённый в стационаре.

Данные подвергали статистической обработке. Характеристики распределения вы-

Таблица 1 — Лабораторные показатели у пациентов с ВГПТ

Показатель	Группа 1 (n=10)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=13)
Кальций общий, ммоль/л	2,47 (2,30; 2,65)	2,64 (2,36; 2,74)	2,56 (2,38; 2,68)
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,24 (1,17; 1,30)	1,37 (1,13; 1,40)	1,24 (1,20; 1,36)
Фосфор, пг/мл	2,93 (2,05; 3,01)	2,19 (1,75; 2,87)	2,58 (2,24; 2,85)
иПТГ, пг/мл	2127,0 (1700,0; 2375,0)	1963,0 (1146,70; 3000,0)	1954,5 (1434,0; 2441,0)

ражали в виде медианы и интерквартильного размаха: $Me (Q_1; Q_3)$. Анализ различий по количественным показателям во взаимосвязанных выборках проводили с использованием W-критерия Вилкоксона, в независимых выборках — с помощью H-критерия Краскала — Уоллиса при сравнении 3-х групп и рангового U-критерия Манна — Уитни при сравнении 2-х групп. Встречаемость признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5), оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты и графические построения выполняли с помощью программного пакета «STATISTICA 6.1» (StatSoft Inc., США, регистрационный номер лицензионной версии GS-35F-589).

Результаты исследования

При сравнении показателей, характеризующих функции паращитовидной железы при ВГПТ, за время наблюдения значимых различий между группами выявлено не было. Более чем в половине случаев у пациентов отмечалось повышение в крови содержания общего кальция — более 2,55 ммоль/л, реже — ионизированного кальция (более 1,55 ммоль/л), либо показатели кальция находились в пределах референтных значений. Повышение уровня фосфора отмечалось у всех пациентов с ВГПТ. Значения иПТГ во всех случаях соответствовали диагностическим критериям тяжёлого вторичного гиперпаратиреоза (таблица 1).

По результатам инструментальных методов диагностики у пациентов был выяв-

лен различный характер поражения паращитовидных желёз. Необходимо отметить неодинаковую чувствительность инструментальных методов, используемых при топической диагностике ВГПТ. В группе 2 и 3 случаи выявления новообразований различных паращитовидных желёз с помощью УЗИ не во всех случаях совпадали с результатами методов РИ, КТ и МРТ. Данные различных методов позволяли заподозрить поражение 1–3 паращитовидных желёз. Однако в группе 1 результаты применения различных инструментальных методов диагностики в большинстве случаев были сопоставимы, подтверждая более высокую частоту множественного (3–4 железы) вовлечения в патологический процесс паращитовидных желёз ($p < 0,05$) (таблица 2).

Ревизия паращитовидных желёз, выполненная во время оперативного вмешательства визуально (группы 1 и 2) или с помощью КЛИМ (группа 2), а также результаты гистологического исследования дополнительно подтвердили неодинаковую чувствительность инструментальных методов топической диагностики ВГПТ. Частота одномоментного вовлечения в патологический процесс всех 4-х паращитовидных желёз составила 90% ($n=9$) только в группе 1. Удаление 4-х паращитовидных желёз потребовало проведения аутотрансплантации паращитовидных желёз у 5 пациентов группы 1. В группе 2 в 72,7% случаев ($n=8$) выявлено сочетанное поражение 2-х желёз, у остальных пациентов (27,35) установлена патология одной паращитовидной железы. В группе 3 у всех пациентов выявлено поражение только одной паращитовидной железы (таблица 3). В целом во всей анализируемой группе пациентов с ВГПТ ($n=34$) частота вовлечения в патологиче-

Таблица 2 — Частота обнаружения патологии паращитовидных желёз с использованием различных инструментальных методов топической диагностики ВГПТ

Метод	Группа 1 (n=10)		Группа 2 (n=11)		Группа 3 (n=13)		χ^2 р
	п	%	п	%	п	%	
Правая верхняя парашитовидная железа							
УЗИ	9	90	4	36,4	3	23,1	6,39; 0,01
РИ	9	90	3	27,3	2	15,4	8,42; 0,004
КТ	4	40	3	27,3	2	15,4	0,38; 0,53
МРТ	9	90	3	27,3	2	15,4	8,42; 0,004
Левая верхняя парашитовидная железа							
УЗИ	9	90	4	36,4	1	7,7	6,39; 0,01
РИ	8	80	2	18,2	2	15,4	8,03; 0,005
КТ	7	70	5	45,5	2	15,4	1,29; 0,25
МРТ	9	90	3	27,3	2	15,4	8,42; 0,004
Правая нижняя парашитовидная железа							
УЗИ	9	90	5	45,5	4	30,8	4,7; 0,03
РИ	8	80	1	9,1	4	30,8	10,8; 0,001
КТ	10	100	3	27,3	4	30,8	11,75; 0,0006
МРТ	10	100	3	27,3	3	23,1	11,75; 0,0006
Левая нижняя парашитовидная железа							
УЗИ	10	100	9	81,8	6	46,2	7,74; 0,005
РИ	8	80	7	63,6	4	30,8	0,69; 0,41
КТ	9	90	3	27,3	4	30,8	8,42; 0,004
МРТ	10	100	1	9,1	5	38,5	9,44; 0,002

ский процесс 4-х желёз составила 29,4% (n=8), 2-х — 23,5% (n=8), у 47,1% (n=16) пациентов выявлена 1 аденома паращитовидной железы.

Учитывая расхождения между результатами дооперационных и интраоперационных методов диагностики аденом паращитовидных желёз, которые повлияли на объём хирургического вмешательства, выполнен анализ количества ложноположительных и ложноотрицательных результатов использования методов УЗИ, РИ, КТ, МРТ. Наибольшая частота ложных результатов, в том числе, ложноположительных результатов была выявлена у пациентов группы 2 — от 9,1 до 63,5% случая в зависимости от локализации патологических изменений в паращитовидных железах и от метода инструментальной диагностики. Это определяет необходимость интраоперационного использования метода КЛМ при подозрении на поражение одной или 2-х паращитовидных желёз у пациен-

тов с ВГПТ для предотвращения непреднамеренного удаления неизмененных паращитовидных желёз. В группе 3 пациентов, которым потребовалось удаление только одной паращитовидной железы, частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов применения инструментальных методов исследования была минимальной — не более 1-го случая для каждого из методов с учётом локализации патологического процесса в паращитовидной железе. Для данной категории пациентов с ВГПТ обоснованным и достаточным является оперативное вмешательство из мини-доступа без ипсилатеральной ревизии. Тотальное поражение паращитовидных желёз сочеталось с наличием преимущественно ложноотрицательных результатов применения различных инструментальных методов дооперационной топической диагностики, частота которых составляла от 10 до 50% (таблица 4).

Длительность проведённого оперативного вмешательства в сравниваемых группах пациентов различалась ($H=21,67$; $p<0,001$) и была максимальной в группе 1 (доступ по Кохеру): 77,5 (70,0; 120,0) минуты. При использовании для интраоперационной топической диагностики метода КЛМ (группа 2) время операции сократилось до 35,0 (20,0; 45,0) минут и было наиболее низким среди сравниваемых групп ($Z=3,84$; $p<0,001$, тест Манна — Уитни) (рисунок 1-А). В 80% случаев пациенты группы 1 нуждались в лечении в условиях ОАиР, длительность пребывания в котором составила 1–5 суток. В группе 2 пациенты переводились в ОАиР на 1 сутки в 27,3% случаев (n=3), в группе 3 — 30,7% случаев (n=4) ($\chi^2=5,5$; $p=0,02$ по сравнению с группой 1). Послеоперационный койко-день был наиболее высоким у пациентов группы 1 — 13,0 (11,0; 18,0) суток ($H=20,94$; $p<0,001$), что можно объяснить более травматичным доступом по Кохеру, по сравнению с мини-инвазивными вариантами доступа. В группах 2 и 3 длитель-

Таблица 3 — Результаты интраоперационной визуализации патологических изменений паращитовидных желёз у пациентов с ВГПТ (n (%))

Локализация	Группа			χ^2 p
	1 (n=10)	2 (n=11)	3 (n=13)	
Выявленные патологические изменения паращитовидных желёз				
Правая верхняя паращитовидная железа	9 (90)	2 (18,2)	3 (23,1)	10,14; 0,001
Левая верхняя паращитовидная железа	10 (100)	4 (27,3)	1 (7,8)	9,55; 0,002
Правая нижняя паращитовидная железа	10 (100)	5 (45,5)	4 (30,8)	7,64; 0,006
Левая нижняя паращитовидная железа	10 (100)	8 (72,7)	5 (38,5)	3,18; 0,07
Количество удаленных паращитовидных желёз у пациентов				
Одна паращитовидная железа	0	3 (27,3)	13 (100)	9,44; 0,002
Две паращитовидный железы	0	8 (72,7)	0	-
Три паращитовидные железы	0	0	0	-
Четыре паращитовидные железы	10 (100)	0	0	-
Тотальная паратиреоидэктомия + аутооттрансплантация паращитовидных желёз	5 (50)	0	0	-

Таблица 4 — Результаты интраоперационной визуализации патологических изменений паращитовидных желёз у пациентов с ВГПТ

Метод	Группа 1 (n=10)						Группа 2 (n=11)						Группа 3 (n=13)					
	ЛО		ЛП		ЛР		ЛО		ЛП		ЛР		ЛО		ЛП		ЛР	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Правая верхняя паращитовидная железа																		
УЗИ	0	0	0	0	0	0	0	0	2	18,2	2	18,2*	0	0	0	0	0	0
РИ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1	1	7,7	0	0	1	7,7
КТ	5	50	0	0	5	50	0	0	1	9,1	1	9,1	1	7,7	0	0	1	7,7
МРТ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1	1	7,7	0	0	1	7,7
Левая верхняя паращитовидная железа																		
УЗИ	1	10	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
РИ	2	20	0	0	2	20	2	18,2	0	0	2	18,2	0	0	1	7,7	1	7,7*
КТ	3	30	0	0	3	30	0	0	1	9,1	1	9,1	0	0	1	7,7	1	7,7
МРТ	1	10	0	0	1	10	1	9,1	0	0	1	9,1	0	0	1	7,7	1	7,7
Правая нижняя паращитовидная железа																		
УЗИ	1	10	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
РИ	2	20	0	0	2	20	4	36,4	0	0	4	36,4*	0	0	0	0	0	0
КТ	0	0	0	0	0	0	2	18,2	0	0	2	18,2*	0	0	0	0	0	0
МРТ	0	0	0	0	0	0	2	18,2	0	0	2	18,2*	1	7,7	0	0	1	7,7
Левая нижняя паращитовидная железа																		
УЗИ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1	0	0	1	7,7	1	7,7
РИ	2	20	0	0	2	20	1	9,1	0	0	1	9,1	1	7,7	0	0	1	7,7
КТ	1	10	0	0	1	10	5	45,5	0	0	5	45,5*	1	7,7	0	0	1	7,7
МРТ	0	0	0	0	0	0	7	63,6	0	0	7	63,5*	0	0	0	0	0	0

Примечание: ЛО — ложноотрицательные результаты, ЛП — ложноположительные результаты, ЛР — общее количество ложных результатов (ЛО+ЛП), * — оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло.

ность послеоперационного периода не превышала 9 дней (рисунок 1-Б).

В послеоперационном периоде наблюдалось значимое снижение иПТГ во всех группах пациентов ($p < 0,001$ по тесту Вилкоксона по сравнению с дооперационными значениями). В группе 1 значения иПТГ

были минимальными среди сравниваемых групп ($H = 14,87$; $p < 0,001$), составляя $95,5 (24,0; 199,0)$ пг/мл. У 2-х пациентов группы 1 иПТГ был ниже референтного предела. Выраженное снижение иПТГ было обусловлено тотальной паратиреоидэктомией. В группе 2 пациентов послеоперационные

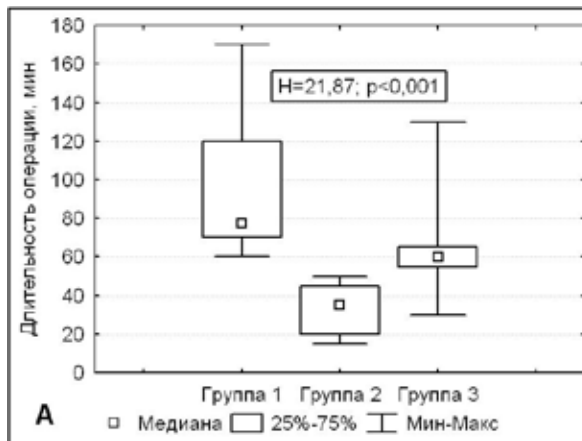
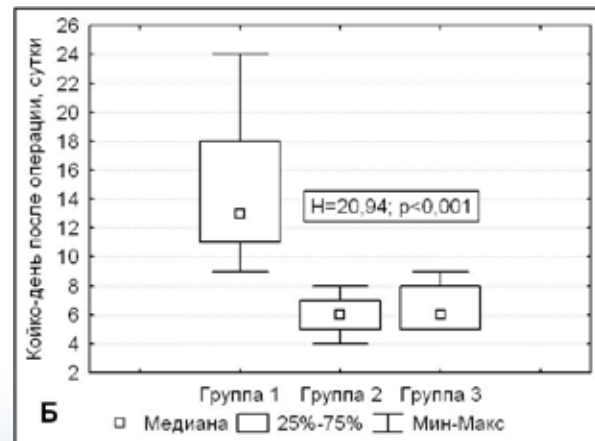


Рисунок 1 — Длительность хирургического вмешательства в группах пациентов с ВГПТ и послеоперационный койко-день

значения иПТГ оставались повышенными — 870,0 (199,0; 1934,0) пг/мл и характеризовались наиболее широким разбросом значений (рисунок 2).

Обсуждение

Предоперационная и интраоперационная визуализация паращитовидных желёз имеет большое значение для успеха хирургического вмешательства при ВГПТ. Согласно исследованиям, диагностическая точность различных методов предоперационной визуализации может варьировать по причине полигландулярного поражения, что обуславливает их сочетанное использование [4, 5]. Исследователи отмечают, что известные инструментальные методы — УЗИ, РИ, КТ, МРТ, ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) — не всегда обладают 100% диагностической информативностью в индикации пораженных желёз при ВГПТ. При наличии аппаратов экспертного класса, соответствующей квалификации специалиста, чувствительность УЗИ может быть более 90%, что подтверждается результатами нашего исследования, где метод УЗИ давал не более 8,8% ложного результата. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi позволяет определить избыточную гормональную активность паращитовидной железы. Считается, что РИ методы обладают более высокой чувствительностью для дооперационного выявления аденом при первичном гиперпаратиреозе. Однако

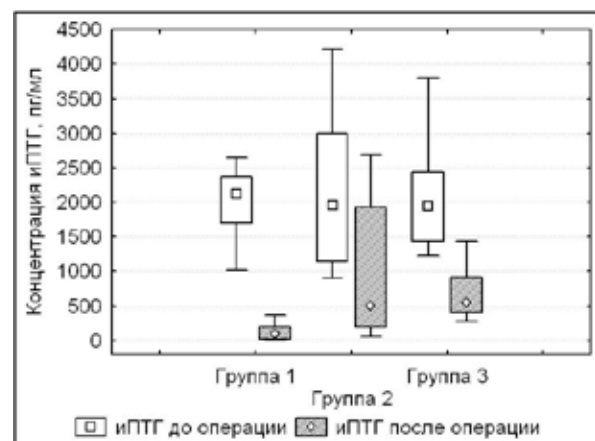


Рисунок 2 — Дооперационные и послеоперационные значения иПТГ у пациентов

в сочетании с методом УЗИ сцинтиграфия с ^{99m}Tc -sestamibi оптимизирует и повышает точность диагностики ВГПТ. Чувствительность метода КТ по литературным данным колеблется от 46 до 87 % [6]. В нашем исследовании общее количество ложных результатов при использовании метода КТ составило от 9,1% до 45,5 процента. Показано, что только его сочетание с УЗИ и РИ позволяет повысить чувствительность КТ до 85,7% [7, 8]. Диагностическая информативность метода МРТ более высокая и достигает 90%, что согласуется с результатами нашего исследования. Относительно ограниченная доступность, дороговизна методов КТ, МРТ, наличие ложных результатов, значимая лучевая нагрузка и сложность интерпретации результатов обоснованы

вызывают выбор в пользу сочетания методов УЗИ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc -sestamibi для дооперационной диагностики ВГПТ.

Интраоперационная визуализация позволяет не только уточнить локализацию патологически измененных паращитовидных желёз, но и диагностировать добавочные и эктопированные паращитовидные железы. При этом значение придаётся методам, позволяющим с минимальной травматичностью для анатомических структур шеи обеспечить оценку измененных паращитовидных желёз, что позволит снизить риск послеоперационных осложнений [5, 6]. Миниинвазивные, эндоскопически-ассистированные методы в настоящее время имеют широкую область применения в эндокринной хирургии и используются не только в лечении первичного, но и вторичного гиперпаратиреоза [9]. При этом для пациентов с первичным гиперпаратиреозом методом выбора является миниинвазивный подход, а для пациентов с ВГПТ требуется двусторонняя ревизия из-за многожелезистого поражения [10, 11, 12].

Показано, что использование малоинвазивной видео-ассистированной паратиреоидэктомии у пациентов с ВГПТ способствовало снижению времени оперативного вмешательства, а также интенсивности послеоперационного болевого синдрома по шкале ВАШ, чем при стандартном шейном доступе [13]. При этом установлено, эндоскопические методы лучше обнаруживают все паращитовидные железы, позволяют добиться полной резекции патологически измененных желёз и обеспечивают успех хирургического лечения. Кроме того, характерна более низкая частота интраоперационной кровопотери, экхимозов шеи, подкожных гематом, инфекций ран и охриплости голоса, или повреждений возвратного гортанного нерва, а также более низкая продолжительность пребывания в стационаре, по сравнению с открытым хирургическим доступом [11]. В представленном исследовании использована КЛМ-визуализация для интраоперационного различения нормальной и патологической ткани паращи-

товидных желёз. КЛМ не является распространённым методом интраоперационной визуализации при ВГПТ [14], однако полученные нами положительные результаты обуславливают перспективу применения этого метода у данной категории пациентов. Учитывая травматичность доступа по Кохеру, что обуславливает необходимость послеоперационного ведения пациентов в условиях ОАиР, высокие сроки оперативного вмешательства и длительный послеоперационный койко-день, метод КЛМ является обоснованным для пациентов с ВГПТ, в том числе, при подозрении на множественное поражение паращитовидных желёз.

Выводы

У пациентов с ВГПТ (n=34) по результатам дооперационной (УЗИ, РН, КТ, МРТ) и интраоперационной (визуально и с помощью КЛМ) топической диагностики в 29,4% случаев (n=8) выявляется поражение 4-х паращитовидных желёз, одномоментное вовлечение в процесс 2-х желёз встречается в 23,5% случаев (n=8), патология одной паращитовидной железы выявлена у 47,1% (n=16) пациентов.

Наличие ложноположительных или ложноотрицательных результатов использования методов дооперационной диагностики от 9,1 до 63,5% случаев в зависимости от локализации патологических изменений в паращитовидных желёзах и от вида инструментального метода (УЗИ, РН, КТ, МРТ) обосновывает необходимость использования дополнительной интраоперационной визуализации желёз с применением КЛМ.

Паратиреоидэктомия из центрального мини-доступа на шее с использованием КЛМ в качестве метода ревизии паращитовидных желёз показывает преимущества перед доступом Кохера при лечении ВГПТ за счёт статистически значимого сокращения времени оперативного вмешательства с 77,5 (70,0; 120,0) минуты до 35,0 (20,0; 45,0) минут, исключения или минимизации сроков пребывания в ОАиР, снижения длительности послеоперационного периода с 13,0 (11,0; 18,0) суток до 6,0 (5,0; 7,0) суток.

Библиографический список

1. Опыт хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза / Е. А. Ильичева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 4 (110). – С. 29–35.
2. Хирургическое лечение больных с вторичным гиперпаратиреозом при хронической почечной недостаточности / В. Н. Сморок [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 36–41. – DOI: 10.14341/probl11761.
3. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз / Е. А. Ильичева [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 90–97. – DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.13.
4. Осминская, Е. Д. Хирургическое лечение гиперпаратиреоза / Е. Д. Осминская // Хирургия. – 2014. – № 12. – С. 83–87.
5. Вторичный гиперпаратиреоз. Специфика, сложности, особенности лечения (обзор литературы). Часть II – хирургическое лечение / Д. Д. Дolidze [и др.] // Нефрология и диализ. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 23–34. – DOI: 10.28996/2618-9801-2024-1-23-34.
6. Использование предоперационного 3D-моделирования в диагностике и лечении третичного гиперпаратиреоза / И. В. Макаров [и др.] // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27, № 3. – С. 307–317. – DOI: 10.18484/2305-0047.2019.3.307.
7. Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography / M. M. Mortenson [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 2008. – Vol. 206, No. 5. – P. 888–896. – DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.044.
8. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism / L. F. Starker [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 18, No. 6. – P. 1723–1728. – DOI: 10.1245/s10434-010-1507-0.
9. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy (MIVAP) for secondary hyperparathyroidism: report of initial experience / P. F. Alesina [et al.] // Am. J. Surg. – 2010. – Vol. 199, No. 6. – P. 851–855. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.041.
10. Stellenwert der minimal-invasiven Chirurgie beim primären und sekundären Hyperparathyroidismus [Role of minimal invasive surgery for primary and secondary hyperparathyroidism] / C. Rössli [et al.] // Laryngorhinootologie. – 2009. – Vol. 88, No. 7. – P. 460–464. – DOI: 10.1055/s-0028-1119411.
11. Endoscopic parathyroidectomy versus open parathyroidectomy for patients with refractory secondary hyperparathyroidism: a meta-analysis / W. Xu [et al.] // Wideochir. Inne Tech. Maloinwazyjne. – 2023. – Vol. 18, No. 4. – P. 578–587. – DOI: 10.5114/wiitm.2023.132439.
12. Steinl, G. K. Surgical management of secondary hyperparathyroidism / G. K. Steinl, J. H. Kuo // Kidney Int. Rep. – 2020. – Vol. 6, No. 2. – P. 254–264. – DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.023.
13. Operative time and postoperative pain following minimally invasive video-assisted parathyroidectomy / P. Del Rio [et al.] // G. Chir. – 2010. – Vol. 31, No. 4. – P. 155–158.
14. A novel, noninvasive imaging technique for intraoperative assessment of parathyroid glands: confocal reflectance microscopy / W. M. White [et al.] // Surgery. – 2000. – Vol. 128, No. 6. – P. 1088–1100. – DOI: 10.1067/msy.2000.111190.

A.V. Velichko, Yu.I. Yarets, Z.A. Dundarov

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE TOPICAL DIAGNOSIS, SURGICAL TREATMENT

A comparative evaluation of topical diagnostic methods and the effectiveness of various surgical approaches was conducted in 34 patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). Preoperative diagnosis included radionuclide studies (RS) (scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamibi), ultrasound, CT, and MRI. Patients in Group 1 (n=10) were operated on using the Kocher approach in the neck. In patients in Group 2 (n=11), surgery was performed through a central mini-approach with bilateral revision of the parathyroid glands, using confocal laser microscopy (CLM) intraoperatively. In Group 3, the intervention was performed through a central mini-approach without ipsilateral revision. In patients with SHPT (n=34), according to the results of preoperative (ultrasound, RS, CT, MRI) and intraoperative (visually and using CLM) topical diagnosis, in 29,4% of cases (n=8) the involvement of 4 parathyroid glands is detected, simultaneous involvement of 2 glands occurs in 23,5% of cases (n=8), pathology of one parathyroid gland was detected in 47,1% (n=16) of patients. The presence of false-positive or false-negative results of using preoperative diagnostic methods from 9,1 to 63,5% of cases depending on the localization of pathological changes in the parathyroid glands and the type of

instrumental method (ultrasound, RS, CT, MRI) justifies the need for additional intraoperative visualization of the glands by CLM. Parathyroidectomy from a central mini-access on the neck using CLM as a method of revision of the parathyroid glands shows advantages over the Kocher access in the treatment of SHPT due to the reduction of the time of surgical intervention from 77,5 (70,0; 120,0) minutes to 35,0 (20,0; 45,0) minutes, the exclusion or minimization of the time of stay in the emergency room and radiology department, and a reduction in the duration of the postoperative period from 13,0 (11,0; 18,0) days to 6,0 (5,0; 7,0) days.

Key words: *secondary hyperparathyroidism, topical diagnostics, confocal laser microscopy, parathyroidectomy*

Поступила 27.07.26

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАССТРОЙСТВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «КИШЕЧНИК — МОЗГ» И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

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

Расстройства взаимодействия оси «кишечник–мозг» (РВКМ) и заболевания печени метаболического генеза, включая их терминальную стадию, — цирроз печени (ЦП), включены в патогенетический континуум, в рамках которого каждый из компонентов может быть значимым драйвером прогрессирования. Ключевым звеном выступает системное низкоинтенсивное воспаление (low-grade inflammation), индуцированное портальной эндотоксемией и нейроиммунной дисрегуляцией. Цель обзора. Систематизировать современные данные о механизмах взаимосвязи, методах лечения РВКМ и заболеваний печени. В статье приводятся концепции восходящей (Bottom-Up) и нисходящей (Top-Down) модуляции сигналов, актуальные данные об изменениях микробиоты при РВКМ и заболеваниях печени. Особое внимание уделено возможностям диагностики и терапевтическим методам для целевого воздействия на значимые патофизиологические звенья. Заключение. Понимание роли взаимосвязи РВКМ и заболеваний печени аргументируют необходимость организации междисциплинарных команд, основной задачей которых является комплексная терапия РВКМ. Будущие исследования должны быть сфокусированы на определении биомаркеров нарушений профиля микробиоты, разработке фармакотерапевтического влияния на ключевой механизм прогрессирования — системное воспаление.

Ключевые слова: ось «кишечник — мозг», цирроз печени, низкоинтенсивное воспаление, микробиота, пробиотики

Введение

Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) по современным представлениям являются расстройствами взаимодействия оси «кишечник — мозг» (РВКМ) и включают в себя разнообразную группу устойчивых симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Основным механизмом является нарушение регуляции двунаправленной связи между кишечником и мозгом [1]. Наиболее распространёнными вариантами являются: синдром раздражённого кишечника (СРК), функциональная диспепсия (ФД), функциональная диарея, функциональный запор и др. СРК и ФД вместе встречаются у >20% населения мира, влияют на качество жизни и связаны с использованием ресурсов системы здравоохранения [2]. РВКМ часто сопровождают хронические заболевания

печени — метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) и цирроз печени (ЦП), которые являются ещё более значительным бременем. МАЗБП выявляется примерно у каждого четвёртого человека, а общее число пациентов с ЦП составляет более 112 миллионов во всём мире [3]. Осложнения ЦП являются основными причинами длительной утраты трудоспособности и смертности пациентов гастроэнтерологического профиля. Понимание патогенетической связи между РВКМ и заболеваниями печени в настоящее время трансформировалось в концепцию трёхсторонней интегративной модели — ось «кишечник — печень — мозг». В основе этого взаимодействия лежат универсальные механизмы: дисбиоз, повышенная проницаемость кишечника, системное воспаление, а также нейроим-

мунная дисрегуляция. В современных публикациях появляется всё больше информации о взаимосвязи между РВКМ и развитием/прогрессированием заболеваний печени. Так, по данным Ng et al. у пациентов с МАЖБП диагноз СРК устанавливают чаще в сравнении с пациентами без МАЖБП (29% против 13%) [3, 4]. В то же время, более, чем у 70% пациентов с СРК выявляются признаки МАЖБП [3]. Выраженность МАЖБП строго коррелирует с интенсивностью симптомов СРК, подчёркивая сложную связь между метаболической дисфункцией печени и РВКМ [5]. Тем не менее, следует признать недостаточным количество публикаций, касающихся разработок методов лечения, учитывающих общие механизмы РВКМ и хронических заболеваний печени. Целью обзора является краткое освещение патофизиологической взаимосвязи РВКМ и заболеваний печени, а также анализ текущих диагностических проблем и потенциальных терапевтических стратегий, основанных на междисциплинарном подходе.

Ключевые аспекты патофизиологии

По аналогии с РВКМ, при развитии/прогрессировании заболеваний печени основные патофизиологические нарушения происходят в оси взаимодействия «кишечник — печень». Ось формируется посредством коммуникации микробиоты кишечника, состояния кишечного барьера, печени, как ключевого органа иммунной системы, и центральной нервной системы. Как и при РВКМ, при заболеваниях печени ключевыми патологическими состояниями являются: изменения микробиома, повышение проницаемости кишечной стенки, системное воспаление, повреждение печени, нарушение нейроиммунной регуляции. Каждое из перечисленных состояний — это не только неотъемлемая часть нарушенной двунаправленной связи в оси «кишечник — печень», но и потенциальный триггер развития традиционных осложнений в процессе прогрессирования ЦП (бактериальные инфекции, печёноч-

ная энцефалопатия (ПЭ), варикозные кровотечения и др.).

Дисбиоз кишечника

Изменение микробного разнообразия кишечника является отличительной чертой РВКМ и ЦП. Дисбиоз характеризуется увеличением представителей таксонов *Enterobacteriaceae*, таких как *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* на фоне сокращения популяции *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Уменьшение микробного разнообразия при ЦП приводит к распространению патогенных видов, являющихся источником эндотоксинов, в первую очередь липополисахаридов (ЛПС) [5]. Установлено, что тяжесть ЦП связана с изменением состава комменсалов в сторону увеличения количества патобионтов [6]. В экспериментальных исследованиях было установлено, что микробиом кишки животных с повреждением печени зависит от этиологии поражения [7]. Так, у мышей после 3-недельного кормления алкоголем в составе кишечного микробиома отмечалось практически полное отсутствие представителей филума *Firmicutes-Lactobacillus* при распространённости *Verrucomicrobia* и *Bacteroidetes*. В группе лабораторных мышей с повреждением печени, индуцированным тетрахлоруглеродом (CCl₄), плотность *Lactobacillus spp.* повышалась в сравнении с контрольной группой [8]. После моделирования холестаза (лигирование холедоха) у мышей в мезентериальных лимфатических узлах (МЛУ) обнаруживались транслоцированные представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* и *Bacillaceae*. Аналогичным образом, микробный дисбиоз выявляется у пациентов с СРК, например, в виде изменения в соотношении *Firmicutes/Bacteroidetes* [2]. Снижение микробного разнообразия и избыточная выработка короткоцепочечных жирных кислот усугубляют симптомы СРК по причине формирования висцеральной гиперчувствительности, нарушения моторики. Новые исследования доказывают связь между дисбиозом кишечника и ФД [9]. Улучшение симптомов

ФД на фоне терапии рифаксимином, диеты с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) подтверждает роль изменения микробиома кишечника в патофизиологии ФД [10].

Синдром повышенной кишечной проницаемости и транслокация

Дисбиоз и замедление перистальтики при ЦП сопровождаются синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Распространённость СИБР достигает 50% и коррелирует с тяжестью печёночной дисфункции, инициируя бактериальную транслокацию (БТ). Связывание ЛПС грамотрицательных бактерий с TLR4 активирует ядерный фактор κB (NF- κB), что запускает гиперпродукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-12), участвующих в прогрессировании фиброза печени [11]. Патологическая БТ реализуется в условиях дисфункции кишечного барьера (синдром «leaky gut» — «протекающая» кишка) [12]. При этом бактерии преодолевают измененный барьер — ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань (GALT), включающую пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты и мезентериальные лимфоузлы [13]. Нарушение барьерной функции замыкает порочный круг: системное воспаление ухудшает микроциркуляцию кишечной стенки и усугубляет портальную гипертензию. При ФР ЖКТ повышенная проницаемость кишечника коррелирует с тяжестью симптомов (в частности, при СРК-Д), а сопутствующий хронический стресс усугубляет этот процесс посредством активации тучных клеток и высвобождения кортиколиберина [12].

Нейроиммунная дисрегуляция

Ось «кишечник — мозг» объединяет энтеральную нервную систему с центральной нервной системой, обеспечивая модулирование моторики, болевой чувствительности и адекватные иммунные реакции. При РВКМ гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечнико-

вой системы и дисрегуляция автономной нервной функции усугубляют желудочно-кишечные симптомы. Повышение уровня кортизола и кортиколиберина, вызванное стрессом, нарушает моторику кишечника, вызывает висцеральную гиперчувствительность [14]. Кроме того, транслицированные метаболиты участвуют в формировании особого психоэмоционального статуса пациента — апатии, депрессии, тревоги, — что обусловлено изменением (через TLR4) метаболизма триптофана, избытком D-лактата, активацией вагуса [14].

При ЦП нейроиммунная дисрегуляция отличается лишь масштабом. К указанным изменениям добавляется ПЭ, обусловленная печёночной недостаточностью и шунтированием аммиака. Выраженность иммунной дисфункции достигает степени иммунодефицита, при котором инфекционные осложнения (бактериемия, пневмония, сепсис и др.) являются частым и потенциально фатальным состоянием [15, 16]. Активация иммунной системы и системное воспаление при ЦП имеет особенность — в отсутствие инфекционного эпизода формируется провоспалительный статус, обусловленный циркуляцией в системном кровотоке ЛПС и цитокинов. Провоспалительный статус при ЦП характеризуется рядом негативных системных проявлений: гипердинамическим типом кровообращения, почечной дисфункцией, относительной надпочечниковой недостаточностью, манифестацией или прогрессированием ПЭ, а также коагулопатией [17]. При первичных формах РВКМ также обнаруживаются изменения, связанные с активацией воспаления. Воспаление при РВКМ имеет локальный характер, низкую интенсивность, характеризуется повышенной инфильтрацией слизистой оболочки кишки иммунными клетками, такими как CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки. Например, тяжесть симптомов при СРК строго коррелирует с повышением уровней TNF- α , IL-1 β и IL-8 [18].

Дисрегуляция обмена желчных кислот

В настоящее время желчные кислоты (ЖК) рассматривают не только как необ-

ходимые компоненты для эмульгирования и всасывания липидов, но и как самостоятельный класс метаболических модуляторов, формирующих специфические гормон-рецепторные комплексы. Образуемые комплексы играют ключевую роль в модуляции метаболизма, контроле массы тела и поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы [19]. Кроме того, гормоноподобные свойства ЖК распространяются и на структуры центральной нервной системы: проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) или действуя опосредованно через кишечные афферентные пути, они способны модулировать нейротрансмиссию, поведенческие реакции и висцеральную чувствительность, что определяет их непосредственное участие в патогенезе первичных форм РВКМ.

Изменения микробиоты при СРК напрямую влияют на профиль желчных кислот (ЖК). Так, рост популяции *Bacteroides* и активности их гидролаз усиливает деконъюгацию первичных ЖК с высвобождением хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК) [19]. В физиологических концентрациях ХДХК, будучи мощным лигандом фарнезоидного X-рецептора (FXR) [19], индуцирует экспрессию белков плотных контактов (ZO-1, окклюдина), укрепляя кишечный барьер и препятствуя транслокации ЛПС [20]. Параллельная умеренная стимуляция рецептора TGR5 деконъюгированными ЖК (включая таурохолевую кислоту) обеспечивает противовоспалительный ответ [21] и поддерживает гомеостаз в рамках оси «кишечник — мозг». Однако избыток свободных фракций ЖК имеет патологическое значение. В рамках оси «кишечник — печень» избыток ХДХК оказывает токсическое действие на колоноциты, провоцируя секрецию воды, диарею и висцеральную гиперчувствительность [22]. Кроме того, FXR-зависимая гиперпродукция фактора роста фибробластов-19 (FGF-19) избыточно супрессирует синтез первичных ЖК в печени, сдвигая пул циркулирующих ЖК в сторону вторичных гидрофобных фракций — дезоксихолевой и литохолевой кислот [22].

Клинические проявления расстройств взаимодействия оси «кишечник — мозг»

Клинические проявления и при ЦП и при ФРЖКТ являются результатом вовлечённости РВКМ. Несмотря на то, что ЦП может иметь латентное течение, вплоть до периода декомпенсации, при тщательном обследовании желудочно-кишечные симптомы выявляются более, чем у 80% пациентов: снижение аппетита, вздутие, боль в живота, отрыжка, диарея или запор [23]. Механизм снижения аппетита при ЦП имеет многофакторную природу, во многом дублирующую патофизиологические паттерны РВКМ. Нарушение accommodation желудка, висцеральная гиперчувствительность и нейрогуморальный дисбаланс, в т.ч. нарушение выработки серотонина, позволяет рассматривать анорексию при ЦП как частное проявление системного расстройства взаимодействия оси «кишечник — мозг». На ранней стадии формирования ЦП причинами возникновения указанных симптомов являются нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность и изменения микробиоты кишечника. По мере прогрессирования печёночной недостаточности причиной нарушения опорожнения желудка, задержки транзита по тонкому кишечнику является портальная гипертензия, гормональный дисбаланс, связанный с инсулином, грелином и гастрином. Развитие асцита усугубляет эти проблемы, нарушая сенсомоторную функцию желудка [24].

Сложным и распространённым проявлением прогрессирующего ЦП является нутритивная недостаточность и мальнотриция, которые выявляются у 50–90% пациентов [25]. Мальнотриция проявляется снижением потребления пищи, дефицитом микронутриентов и саркопенией, которая является независимым предиктором смертности у пациентов с ЦП. Влияние на нутритивный статус пациента оказывают как устаревшие диетические ограничения при лечении ПЭ, асцита, подготовке к исследованиям, так и нарушение аппетита. Несмотря на то, что при РВКМ клиниче-

ские рекомендации не предусматривают строгих ограничений в рационе, проблема мальнутриции крайне актуальна для данной категории пациентов. В её основе лежит формирование избегающего/ограничительного расстройства приёма пищи (ИОРПП), обусловленного страхом перед появлением симптомов. ИОРПП приводит к прогрессирующему сужению разнообразия и объёма потребляемых нутриентов, способствуя истощению пациентов.

Манифестация ЦП не ограничивается гастроэнтерологическими симптомами. Расстройства сна, аффективные нарушения (тревога, депрессия) и сенсомоторные феномены, такие как синдром беспокойных ног, традиционно относились к «астеновегетативному синдрому», который рассматривался как неспецифическая реакция на интоксикацию при болезнях печени. Современная концепция объясняет этот симптомокомплекс системными проявлениями дисфункции оси «кишечник — печень — мозг»: воздействием провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, нарушением циркадных ритмов, повышением уровня аммиака и нейроиммунной дисрегуляцией [26].

Ещё одним важным проявлением, встречающимся у 40–80% пациентов с ЦП является боль разнообразной локализации [27]. Системная сенситизация выступает основным патофизиологическим фундаментом появления боли. Состояние может проявляться как ноцицептивная, нейропатическая или ноципластическая боль и значительно снижает функциональные возможности и качество жизни пациентов [28]. В современных исследованиях, посвящённых РВКМ на фоне патологии печени, особое внимание уделяется симптомокомплексу, фенотипически идентичному фибромиалгии. Данное состояние, характеризующееся хронической усталостью, общим физическим дискомфортом, а также когнитивной дисфункцией (так называемый «brain fog»), представляет собой современную интерпретацию классического

астеновегетативного синдрома [29].

Сочетание желудочно-кишечных симптомов, аффективных расстройств, дефицита питания, боли приводит к значительному снижению качества жизни пациентов с ЦП. Тем не менее, популяционные исследования, демонстрирующие преобладающие механизмы расстройства оси «кишечник — печень — мозг» при ЦП, отсутствуют. Сложная взаимосвязь симптомов РВКМ и проявлений ЦП подчеркивает необходимость комплексного и междисциплинарного подхода к стратегии лечения, включающего воздействие на соматический и психический статус пациента.

Проблемы и перспективы диагностики

Традиционные методы диагностики, такие как исследование функции печени, оценка маркеров повреждения печени, визуализация и эндоскопическое исследование, в большинстве случаев позволяют выявить лишь осложнения ЦП без установления основного механизма развития и прогрессирования заболевания. Особенностью диагностики ФР ЖКТ при использовании рутинных методов является обнаружение отсутствия структурной патологии органов (симптомов «тревоги»). Фактически, негативные результаты рутинной диагностики являются «критерием функциональных расстройств», подтверждая, что проблема лежит в плоскости РВКМ, а не структурного повреждения органов/систем.

Таким образом, в контексте оси «кишечник — печень — мозг» результаты рутинных методов диагностики являются недостаточно информативными для распознавания ключевых механизмов прогрессирования — нарушения барьерной функции и нейроэндокринного дисбаланса. Современные данные, указывающие на взаимосвязь заболеваний печени и РВКМ, диктуют необходимость более комплексного и технологически продвинутого подхода в диагностике, формируют основу для разработки и использования персонализированной терапии. Среди перспективных

методов диагностики РВКМ, в том числе и при заболеваниях печени, следует выделить следующие направления: оценка кишечной проницаемости и диагностика интестинальной БТ, исследование метаболизма и кишечной микробиоты, оценка висцеральной гиперчувствительности.

Диагностика синдрома повышенной кишечной проницаемости

Одним из методов оценки целостности кишечного барьера и при заболеваниях печени, и при ФР ЖКТ является тест с лактулозой/маннитолом, основанный на разнице в путях всасывания углеводов. Определение таких биомаркеров как зонулин, ЛПС позволяет диагностировать системную эндотоксемию уже как результат состоявшейся транслокации. Зонулин — белок (пре-гаптоглобин 2), который модулирует проницаемость плотных контактов. В исследованиях подтверждена корреляция повышения уровня зонулина в сыворотке с тяжестью заболевания и системной эндотоксемией у пациентов с ЦП. У пациентов с СРК с преобладанием диареи также может обнаруживаться повышенный уровень зонулина в сыворотке крови [29]. В недавних работах продемонстрирована корреляция уровня фекального зонулина с выраженностью тревоги и секрецией кортизола, что является подтверждением связи нарушения кишечного барьера и психоэмоциональной дисфункции при РВКМ [29, 30]. Уровень фекального кальпротектина также может быть повышен при СРК, обычно находясь в «серой зоне», в отличие от многократного повышения при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Это отражает низкоинтенсивное субклиническое воспаление и локальную активацию иммунной системы слизистой оболочки.

В разное время для диагностики БТ при ЦП предлагалось определение системных маркеров воспаления, таких как IL-6, TNF- α , высокочувствительный С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, кальпротектин. Ни один из маркеров не оказался надёжным для прогнозиро-

вания прогрессирования заболевания и летальности, а те, по которым получены обнадеживающие результаты, исследовались на небольших и/или гетерогенных популяциях пациентов с ЦП. Перспективным направлением является изучение биомаркера, являющегося и индикатором БТ, и индикатором терапевтического ответа, особенно при методах лечения, направленных на ось взаимодействия «кишечник — печень — мозг» [17].

Диагностика дисбиоза кишечника

В МКБ-10 (а также в МКБ-11) дисбиоз не указан как самостоятельная нозологическая единица, что является отражением данного состояния как универсального патогенетического механизма, а не изолированного заболевания. Определение профиля микробиома с использованием секвенирования нового поколения (NGS) позволяет выявить значительные изменения микробного состава и при ЦП и при ФР ЖКТ [31]. Кроме того, варианты симптоматики и РВКМ, и ЦП связаны со специфическими паттернами дисбиоза и профилями бактериальных метаболитов, которые обнаруживаются при исследовании фекальной микробиоты [32, 33]. Например, у пациентов с ЦП при системном воспалении и печёночной декомпенсации наблюдается повышенный уровень таких микробных метаболитов, как этанол и триметиламин-N-оксид. Полученные данные являются основанием для определения терапевтических целей, позволяя проводить целенаправленные манипуляции с микробиотой, используя индивидуально подобранные пробиотические препараты или трансплантацию фекальной микробиоты [32].

Исследование микробиоты и метаболизма обнаруживает общность патогенетических механизмов при развитии хронического воспаления в печени и ФР ЖКТ. Так, например, генетический анализ микробиоты (секвенирование) выявляет специфические паттерны, характерные для обоих состояний: снижение *Faecalibacterium*

prausnitzii и *Akkermansia spp.* [33]. Их дефицит ведёт к циркуляции повышенного уровня ЛПС, формированию локального воспаления низкой степени интенсивности. Было показано, что данные бактерии — ключевые виды здорового микробиома и функционируют как синергисты, участвуя в поддержании целостности барьера кишечной стенки. Сдвиг микробиома в сторону протеолитического профиля, в частности, преобладание представителей семейства *Enterobacteriaceae*, коррелирует как с тяжестью стеатогепатита, так и с выраженностью симптомов СРК [32].

Оценка висцеральной гиперчувствительности

Понимание различий патогенетических триггеров при заболеваниях печени и ФР ЖКТ упрощает распознавание висцеральной гиперчувствительности у пациентов. Низкоинтенсивное воспаление свойственно обоим состояниям, но отличается масштабом. При СРК этот процесс носит локальный характер на уровне слизистой оболочки кишки. При активном гепатите ноцицепторы активируются в ответ на системную эндотоксинемию (ЛПС), циркулирующие провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6), а при прогрессирующем ЦП процесс усугубляется портальной гипертензией. Общим звеном модуляции боли является дефицит короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), преимущественно бутирата. При СРК падение уровня бутирата приводит к локальному нарушению эпителиальной защиты и сенситизации ваниллоидных рецепторов 1 типа (TRPV1) и рецепторов GPR41/43 (FFAR3/2) на энтероцитах [34]. При декомпенсированном ЦП дефицит бутирата приводит к повышению проницаемости ГЭБ и проникновению провоспалительных цитокинов, аммиака, которые влияют на центральные механизмы боли на уровне гипоталамуса.

Методом «золотого стандарта» для оценки висцеральной гиперчувствительности при ФР ЖКТ является баллонно-дилатационный баростат-тест [35]. При

наличии портальной гипертензии с варикозными венами при ЦП механическое растяжение баллоном сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. В таком случае абдоминальный дискомфорт определяется на основании клинической оценки жалоб. Так как индекс висцеральной сенситизации (VSI) фактически, валидирован только для пациентов с СРК, для пациентов с заболеваниями печени целесообразно использовать индекс центральной сенситизации (CSI) [36]. Параллельно следует выполнить оценку скрытой (минимальной) ПЭ, которая может исказить восприятие боли. Оптимальной в таком случае является психометрическая система тестов для оценки выраженности печёночной энцефалопатии (Psychometric hepatic encephalopathy score, PHES) [37].

Лабораторное исследование для выявления висцеральной гиперчувствительности при заболеваниях печени включает только суррогатные маркеры проницаемости кишечной стенки: тест с лактулозой/маннитолом, определение сыровоточного зонулина и ЛПС, а также определение профиля КЦЖК в кале методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС) [34]. Общность дисфункции оси «кишечник — мозг» при заболеваниях печени и при ФР ЖКТ наглядно подтверждается современными нейровизуализационными методами. Как при функциональных расстройствах, так и при заболеваниях печени в ответ на афферентные стимулы из ЖКТ функциональная МРТ (фМРТ) фиксирует идентичный паттерн центральной сенситизации: гиперактивацию ключевых структур так называемой «матрицы висцеральной боли» (в первую очередь, передней поясной извилины и островковой коры). Различие лишь в том, что у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени указанный паттерн корковой гиперактивации обнаруживается на фоне системных метаболических сдвигов — латентного отёка астроцитов, индуцированного гипергаммониемией [38].

Таким образом, оптимальными диагностическими методами для оценки висцеральной гиперчувствительности при заболеваниях печени являются неинвазивные: клинический опросник CSI, биомаркеры барьерной функции (зонулин, ЛПС), хроматографический анализ метаболитов микробиоты (КЦЖК).

Современные стратегии терапии

Модификация кишечной микробиоты

а) Пробиотики и синбиотики: штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium longum* эффективны в уменьшении симптомов СРК и снижении повышенной проницаемости кишечной стенки при ЦП. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с МАЖБП приём пробиотиков приводил к уменьшению стеатоза и воспаления, что указывает на их потенциальную роль в замедлении развития ЦП [37, 39]. Применение синбиотиков патогенетически оправдано их одновременным влиянием на разные звенья оси «кишечник — печень — мозг», хотя ключевые терапевтические мишени при ФР ЖКТ и диффузных заболеваниях печени различаются [40, 41]. При СРК назначение синбиотиков снижает локальный и центральный провоспалительный сигналинг в энтеральной нервной системе. Это приводит к редукции висцеральной гиперчувствительности, нормализации моторики и восстановлению целостности плотных контактов энтероцитов [41]. РКИ и клинические руководства содержат информацию о том, что комбинация пробиотических штаммов (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и пребиотиков достоверно снижает выраженность абдоминальной боли, вздутие и нормализует частоту стула [1]. При ЦП терапевтический фокус смещается на профилактику осложнений, обусловленных БТ. Метаанализы подтверждают, что синбиотики критически важны для подавления грамотрицательной флоры и снижения продукции эндогенного аммиака [40]. Модуляция микробиоты приводит к снижению

индекса MELD, улучшению белково-синтетической функции печени и индуцирует регресс латентной ПЭ за счёт уменьшения пула циркулирующих ЛПС и аммиака [42].

б) Применение рифаксими́на является эффективной стратегией влияния на микробиоту при СИБР, СРК, ФД и ПЭ [10]. Рифаксимин снижает выраженность воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке, что сопровождается снижением висцеральной гиперчувствительности. По результатам крупных многоцентровых исследований установлено, что короткие курсы рифаксими́на обеспечивают стойкое уменьшение вздутия, метеоризма и абдоминального дискомфорта, причём терапевтический эффект сохраняется в течение длительного времени после отмены препарата [43]. При ПЭ основной эффект обусловлен прерыванием патогенетического каскада, реализуемого через портальный кровоток. Рифаксимин селективно подавляет уреазопroduцирующие и грамотрицательные энтеропатогенные микроорганизмы в просвете кишки, что приводит к снижению продукции эндогенного аммиака и бактериального ЛПС [44]. В клинических исследованиях было показано что длительный поддерживающий приём рифаксими́на значительно снижает частоту рецидивов явной ПЭ, уменьшает количество госпитализаций, ассоциированных с эпизодами декомпенсации печёночной недостаточности и другими осложнениями (портальная гипертензия, варикозные кровотечения, спонтанный бактериальный перитонит) [45].

в) Наиболее радикальной стратегией восстановления метаболического профиля при СРК и терминальных стадиях ЦП является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). В настоящее время доказательная база применения ТФМ при функциональной патологии и диффузных заболеваниях печени расширяется. При СРК (особенно с тяжёлым, рефрактерным течением) назначение ТФМ направлено на преодоление стойкого дисбиоза, восстановление пула КЦЖК и нормализацию

кишечной проницаемости [46]. Рандомизированные исследования и метаанализы подтверждают, что ТФМ обеспечивает стойкую клиническую ремиссию, значительно снижает висцеральную гиперчувствительность и абдоминальный болевой синдром у пациентов, не ответивших на стандартную фармакотерапию [47]. Терапевтический эффект напрямую коррелирует с индексом разнообразия микробиоты донора и высокой долей конкретных таксонов [48]. Группа профессора J.S. Bajaj установила, что модификация микробиома путём замещения семейств *Enterobacteriaceae* и *Streptococcaceae* (патобионтов) семействами *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* сопровождается снижением уровня аммиака сыворотки крови и регрессом латентной и явной ПЭ, уменьшением числа повторных госпитализаций [48]. Применение ТФМ оправдано возможностью долгосрочной биологической перестройки оси «кишечник — печень — мозг» без риска индукции антибиотикорезистентности. Несмотря на многообещающие результаты клинических испытаний, в настоящее время данное направление всё ещё ограничено отсутствием стандартизированных протоколов отбора доноров, вариабельностью долгосрочного приживления микробного трансплантата, а также потенциальным риском трансмиссии патогенов [49].

Нейроиммунная модуляция

В настоящее время всё больше внимания уделяется методам лечения РВКМ, направленным на уменьшение висцеральной гиперчувствительности, обусловленной нарушением нейроиммунной регуляции. Для влияния на восходящую регуляцию (Bottom-Up) применяют агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), которые подавляют субклиническое воспаление за счёт улучшения барьерной функции кишечника. Центральный эффект аГПП-1 обусловлен проникновением через ГЭБ и подавлением активации микроглии, что снижает висцеральную гиперчувствительность [50]. Эффект ре-

ализуется и при СРК, и при заболеваниях печени. По данным крупных РКИ, терапия семаглутидом обеспечивает гистологическое разрешение стеатогепатита более чем у 50% пациентов, а в недавних когортных исследованиях продемонстрировано ассоциированное с приёмом аГПП-1 снижение риска развития ПЭ у пациентов с декомпенсированным ЦП [33].

Нисходящая (Top-Down) модуляция достигается когнитивно-поведенческой терапией (КПТ) и психосоциальной поддержкой. Механизм действия обусловлен ограничением стресс-индуцированного выброса кортиколиберина, что стабилизирует тучные клетки кишечника, а также активацией противовоспалительного влияния блуждающего нерва. Включение специализированных программ КПТ в протоколы лечения пациентов со стеатогепатитом приводит к стойкой нормализации уровней трансаминаз (АЛТ, АСТ) и достоверному снижению индекса гистологической активности печени, у 71% пациентов с РВКМ применение КПТ обеспечивает стойкое долгосрочное (более 12–24 месяцев) снижение тяжести симптомов [51, 52].

Модификация питания и образа жизни

Рекомендации по изменению питания и образа жизни при РВКМ и хронических заболеваниях печени требуют персонализированного подхода по причине гетерогенности патофизиологических механизмов, участвующих как в развитии, так и в прогрессировании состояний. При вариантах патологии, протекающих с доминированием висцеральной гиперчувствительности, ограничение потребления короткоцепочечных углеводов (диета low-FODMAP) значительно снижает порог болевого восприятия и купирует симптомы у пациентов с СРК и ФД [53]. В контексте модуляции оси «кишечник — печень — мозг» диета с низким содержанием FODMAP на этапах своего применения уменьшает пул субстратов для микробной ферментации, эффективно минимизируя метаболическую активность бактерий и выраженность симпто-

мов сопутствующего СИБР. Это предотвращает избыточную транслокацию ЛПС в системный кровоток, снижает локальное воспаление при ФР ЖКТ [54]. При хронических диффузных заболеваниях печени потребление достаточного количества калорий и белка гораздо важнее, чем отказ от определённых продуктов [55]. По этой причине диетические ограничения при ЦП требуют осторожности и обоснованного подхода, чтобы не ухудшить нутритивный статус пациента. Прогрессирование метаболической дисфункции печени (МАЗБП/МАСГ), наличие ЦП неизбежно приводят к нутритивной недостаточности, что требует междисциплинарного ведения пациента с участием гастроэнтеролога и нутрициолога. Высокобелковая диета (1,2–1,5 г/кг/сутки) и коррекция режима питания (введение обязательного позднего вечернего/ночного перекуса) критически важны для предотвращения саркопении и ПЭ при ЦП. Целевая нутритивная поддержка, включающая коррекцию дефицита микронутриентов (витамины А, D, К, В, фолиевая кислота и др.), существенно улучшает клинические исходы и качество жизни пациентов [56].

Заключение

Современные представления о РВКМ (СРК, ФД и др.) и заболеваниях печени (МАЗБП/МАСГ, ЦП) позволяют рассматривать данные состояния не изолированно, а с позиции общих механизмов. Дисбиоз кишечника, повышение проницаемости кишечной стенки, системное воспаление и нейроиммунная дисрегуляция участвуют в формировании и функционировании двунаправленной связи (Bottom-Up/Top-Down). Изучение и понимание сложных механизмов взаимодействия оси «кишечник — печень — мозг», которая задействована в патофизиологическом каскаде как при функциональных состояниях, так и при органических заболеваниях, является основой для терапевтических решений на современном этапе. Практическая значимость распознавания взаимосвязи РВКМ и заболеваний печени состоит в потенциаль-

ной возможности влияния на клинические проявления и исходы, используя фармако-терапевтические и немедикаментозные методы лечения.

Важным аспектом является организация междисциплинарной помощи для оптимизации результатов лечения пациентов, объединяющей такие направления, как гастроэнтерология, гепатология, диетология и психотерапия. Несмотря на то, что в фокусе внимания междисциплинарных команд остаются улучшение качества и прогноза жизни пациентов, необходимы дальнейшие исследования в этой области. Перспективными направлениями, требующими долгосрочных исследований, являются валидация биомаркеров нарушений профиля микробиоты, оценка эффектов модификации кишечной микробиоты, разработка режимов персонализированной нутритивной поддержки (особенно для пациентов с ЦП), изучение влияния лекарственных препаратов на системное воспаление.

Библиографический список

1. Lorsch, Z. S. Mechanisms and clinical implications of gut-brain interactions / Z. S. Lorsch, R. A. Liddle // *J. Clin. Invest.* – 2026. – Vol. 136, No. 1. – Article e196346. – DOI: 10.1172/JCI196346.
2. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors / M. von Wulffen [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2019. – Vol. 64, No. 2. – P. 480–486.
3. Ng, J. J. J. Associations between irritable bowel syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review / J. J. J. Ng, W. M. Loo, K. T. H. Siah // *World J. Hepatol.* – 2023. – Vol. 15, No. 7. – P. 925–938.
4. Ke, Y. Association between nonalcoholic fatty liver disease and irritable bowel syndrome in populations undergoing health examination in Urumqi / Y. Ke, T. Yang, P. Yao // *World Chin. J. Dig.* – 2013. – Vol. 21, No. 36. – P. 4164.
5. Oral-gut microbiome interactions in advanced cirrhosis: characterisation of pathogenic enterotypes and salivatypes, virulence factors and antimicrobial resistance / S. Lee [et al.] // *J. Hepatol.* – 2024. – Vol. 82, No. 4. – P. 622–633.
6. Aoyama, T. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis / T. Aoyama, Y. H. Paik, E. Seki // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2010. – Vol. 2010. – Article e192543.

7. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease / D. E. Fouts [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56, No. 6. – P. 1283–1292.
8. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease / A. W. Yan [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53, No. 1. – P. 96–105.
9. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine / L. Zhong [et al.] // *Gut.* – 2017. – Vol. 66, No. 6. – P. 1168–1169. – DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312574.
10. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia / V. P. Y. Tan [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 45, No. 6. – P. 767–776.
11. Kumagai, Y. Pathogen recognition by innate receptors / Y. Kumagai, O. Takeuchi, S. Akira // *J. Infect. Chemother.* – 2008. – Vol. 14, No. 2. – P. 86–92.
12. Ilan, Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis / Y. Ilan // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, No. 21. – P. 2609–2618.
13. Fasano, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer / A. Fasano // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91, No. 1. – P. 151–175.
14. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome / M. Kano [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, No. 1. – Article 12425.
15. Bajaj, J. S. Is hepatic encephalopathy the first true disorder of gut-brain interaction? / J. S. Bajaj, M. Pimentel // *Am. J. Gastroenterol.* – 2024. – Vol. 119, No. 12. – P. 2353–2354.
16. Гавриленко, Д. И. Ретроспективный анализ случаев пневмонии у пациентов с циррозом печени / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, О. А. Жигальцова-Кучинская // *Гепатология и гастроэнтерология.* – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 43–48.
17. Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis / D. J. Dwivedi [et al.] // *Shock.* – 2016. – Vol. 46, No. 6. – P. 672–680.
18. Burns, G. L. Immune responses in the irritable bowel syndromes: time to consider the small intestine / G. L. Burns, N. J. Talley, S. Keely // *BMC Med.* – 2022. – Vol. 20, No. 1. – Article 115.
19. Bile acid-farnesoid X receptor-fibroblast growth factor 19 axis in patients with short bowel syndrome: the randomized, glepaglutide phase 2 trial / M. K. Hvistendahl [et al.] // *J. Parenter. Enteral Nutr.* – 2022. – Vol. 46, No. 4. – P. 923–935.
20. Bile acids affect intestinal barrier function through FXR and TGR5 / G. Song [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2025. – Vol. 12. – Article 1607899. – DOI: 10.3389/fmed.2025.1607899.
21. Modulation of the intestinal bile acid/farnesoid X receptor/fibroblast growth factor 15 axis improves alcoholic liver disease in mice / P. Hartmann [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67, No. 6. – P. 2150–2166.
22. Gut microbiome and its metabolites in liver cirrhosis: mechanisms and clinical implications / L. Chang [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2025. – Vol. 15. – Article 1717696.
23. Gastrointestinal symptoms in patients with liver cirrhosis: associations with nutritional status and health-related quality of life / E. Kalaitzakis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41, No. 12. – P. 1464–1472.
24. Wang, X. Unveiling the link between gastrointestinal motility disorders and liver cirrhosis: a large scale population-based study / X. Wang, J. Wang, G. Song // *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 118, No. 10S. – P. S1176.
25. Bémeur, C. Nutrition in the management of cirrhosis and its neurological complications / C. Bémeur, R. F. Butterworth // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2014. – Vol. 4, No. 2. – P. 141–150.
26. Bering, J. Fear, feeding, and the gut: nutrition support considerations in adults with ARFID and gastrointestinal symptoms / J. Bering, J. K. DiBaise // *Nutrients.* – 2026. – Vol. 18. – Article 726.
27. Deng, L. X. Navigating chronic pain in patients with cirrhosis: unique analgesic considerations and non-pharmacologic options / L. X. Deng, J. B. Rubin // *Curr. Hepatol. Rep.* – 2026. – Vol. 25, No. 1. – Article 15.
28. Nguyen, H. H. Avenues within the gut-liver-brain axis linking chronic liver disease and symptoms / H. H. Nguyen, M. G. Swain // *Front. Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – Article 1171253. – DOI: 10.3389/fnins.2023.1171253.
29. Serum zonulin and its diagnostic performance in non-coeliac gluten sensitivity / M. R. Barbaro [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 11. – P. 1966–1974.
30. Гаус, О. В. При синдроме раздраженной кишки уровень зонулина ассоциирован с уровнями кортизола, дофамина и серотонина / О. В. Гаус, М. А. Ливзан // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2023. – Т. 212, № 4. – С. 37–48.
31. Petersen, A. M. Gastrointestinal dysbiosis and *Escherichia coli* pathobionts in inflammatory bowel diseases / A. M. Petersen // *APMIS.* – 2022. – Vol. 130, No. S144. – P. 1–38.
32. Microbial metabolites: critical regulators in NAFLD / X. Dai [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – Article 567654.
33. The mechanisms of GLP-1 receptor agonists in liver diseases: their multifaceted impact on immune response and metabolic regulation / Z. Hu [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2026. – Vol. 19. – Article 1754721.
34. Li, Y.-J. Butyrate promotes visceral hypersensitivity in IBS model via mast cell-derived DRG neuron lincRNA-01028-PKC-TRPV1 pathway / Y.-J. Li, J. Li, C. Dai // *mBio.* – 2024. – Vol. 15, No. 8. – Article e0153324.

35. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive value / G. Bouin [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122, No. 7. – P. 1771–1777.
36. The visceral sensitivity index: development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale / J. S. Labus [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20, No. 1. – P. 89–97. – DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02007.x.
37. Alterations of gut microbiome and effects of probiotic therapy in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / L. Huang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101, No. 51. – Article e32335.
38. Resting state functional connectivity of the pain matrix and default mode network in irritable bowel syndrome: a graph theoretical analysis / M. Kano [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, No. 1. – Article 11015.
39. Probiotics are beneficial for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials / X. Yang [et al.] // *Front. Med.* – 2024. – Vol. 11. – Article 1379333.
40. Bloom, P. P. The future of clinical trials of gut microbiome therapeutics in cirrhosis / P. P. Bloom, R. T. Chung // *JHEP Rep.* – 2024. – Vol. 7, No. 1. – Article 101234.
41. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome / E. Simon [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, No. 6. – Article 2112.
42. The effects of synbiotics on the liver steatosis, inflammation, and gut microbiome of metabolic dysfunction-associated liver disease patients-randomized trial / M. Mitrović [et al.] // *Rom. J. Intern. Med.* – 2024. – Vol. 62, No. 2. – P. 184–193.
43. The use of rifaximin in patients with cirrhosis / P. Caraceni [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74, No. 3. – P. 1660–1673.
44. Houston, K. V. Editorial: rifaximin and the gut–liver–brain axis—progress and prudence / K. V. Houston, J. S. Bajaj // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2026. – Vol. 64, No. 5. – P. 681–682.
45. The efficacy of rifaximin in preventing liver cirrhosis complications, including spontaneous bacterial peritonitis, encephalopathy, variceal bleeding, and all-cause mortality in adult patients with liver cirrhosis: a meta-analysis / M. Li [et al.] // *Gut*. – 2025. – Vol. 74, Suppl. 3. – P. A235.
46. Update on fecal microbiota transplantation 2024: American Gastroenterological Association clinical practice update / C. R. Kelly [et al.] // *Gastroenterology*. – 2024. – Vol. 166, No. 3. – P. 551–560.
47. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study / M. El-Salhy [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No. 5. – P. 859–867.
48. Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: the THEMATIC trial / J. Bajaj [et al.] // *J. Hepatol.* – 2025. – Vol. 83. – P. 81–91.
49. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms: FDA safety communication / U.S. Food and Drug Administration. – 2020. – URL: <https://www.fda.gov> (date of access: 13.07.2026).
50. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis / P. N. Newsome [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384, No. 12. – P. 1113–1124.
51. Cognitive behavioural therapy for irritable bowel syndrome: 24-month follow-up of participants in the ACTIB randomised controlled trial / H. A. Everitt [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4, No. 11. – P. 863–872.
52. Cognitive-behavioral treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a propensity score-adjusted observational study / S. Moscatiello [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2011. – Vol. 19, No. 4. – P. 763–770.
53. Biesiekierski, J. R. Low FODMAP diet beyond IBS: evidence for use in other conditions / J. R. Biesiekierski, C. J. Tuck // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 64. – Article 102208.
54. Efficacy and mechanisms of a low-FODMAP diet in patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial / K. Van den Houte [et al.] // *Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 168, No. 4. – P. 842–855.
55. Гавриленко, Д. И. Нарушения питания при хронических заболеваниях печени. Часть 2. Оценка саркопении и коррекция нарушений питания / Д. И. Гавриленко, Т. Е. Гавриленко, Е. В. Родина // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 27–34.
56. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 70, No. 1. – P. 172–193.

D.I. Haurylenka, E.V. Rodina, A.V. Zharikova

**THE INTERPLAY BETWEEN GUT–BRAIN INTERACTION
DISORDERS AND LIVER DISEASES**

Disorders of the gut-brain interactions (DGBI) and metabolic liver diseases (MASLD/MASH), including their end-stage cirrhosis, are included in a pathogenetic continuum, within which each component can be a significant driver of progression. A key link is systemic subclinical inflammation (low-grade inflammation) induced by portal endotoxemia and neuroimmune dysregulation. Objective. To systematize current data on the mechanisms of interactions and treatment methods for DGBI and liver diseases. The article presents the concepts of Bottom–Up and Top–Down signaling modulation, as well as current data on microbiota changes in DGBI and liver diseases. Particular attention is paid to diagnostic capabilities and therapeutic methods for targeting significant pathophysiological links. Conclusion. Understanding the role of the relationship between DGBI and liver disease underscores the need for interdisciplinary teams focused on comprehensive treatment of disorders of the gut–liver–brain axis. Future research should focus on identifying biomarkers of microbiota imbalances and developing pharmacotherapeutic interventions targeting the key mechanism of progression – systemic inflammation.

Key words: *gut-brain axis, cirrhosis, low-grade inflammation, microbiota, probiotics*

Поступила 06.08.26

БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И ПОСЛЕРОДОВЫЙ ПЕРИОД У ЖЕНЩИН С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЕКОМ С ДЕФИЦИТОМ С1- ИНГИБИТОРА: ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ К ВЕДЕНИЮ И АНАЛИЗ ДАННЫХ ОПРОСА БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ

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

²ОО «Помощь пациентам с наследственным ангиотеком», г. Гродно, Беларусь

Наследственный ангиотек, обусловленный дефицитом или функциональной недостаточностью С1-ингибитора (НАО-С1-INH), требует особого внимания при ведении беременности в связи с непредсказуемым влиянием гормональных изменений на активность заболевания, риском развития потенциально тяжёлых приступов и необходимостью выбора безопасной терапии для матери и плода. В статье систематизированы современные данные литературы и актуальные рекомендации по ведению женщин с НАО-С1-INH во время беременности, родов и грудного вскармливания. Обобщение опубликованных данных демонстрирует, что НАО не является противопоказанием к реализации репродуктивных планов. Дополнительно представлены результаты анкетирования 8 белорусских женщин с НАО-С1-INH, имевших в общей сложности 19 беременностей, 14 из которых завершились родами. В данной когорте течение заболевания характеризовалось выраженной вариабельностью: увеличение частоты приступов отмечалось в 6 из 14 (42,9%) беременностей, практически полное прекращение приступов — в 5 из 14 (35,7%), отсутствие существенных изменений — в 3 из 14 (21,4%), при этом характер течения мог различаться при последовательных беременностях. В одном случае абдоминальный приступ НАО был расценён как острая хирургическая патология, что привело к выполнению аппендэктомии на 26-й неделе беременности и последующему прекращению её развития. Большинство родов (12 из 14; 85,7%) произошли через естественные родовые пути, а приступы НАО в первые 72 часа после родоразрешения отмечались в 3-х из 14 случаев (21,4%). Представленные в статье актуальные подходы к терапии и профилактике НАО-С1-INH могут служить практическим руководством для специалистов, участвующих в ведении пациентов с НАО, способствуя своевременной диагностике и лечению приступов, рациональному выбору терапии и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: наследственный ангиотек, С1-ингибитор, беременность, роды, НАО-С1-INH

Введение

Наследственный ангиотек (НАО) — это редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, наиболее часто обусловленное патогенными вариантами в гене SERPING1, приводящими к количественному дефициту или функциональной недостаточности С1-ингибитора (С1-INH) [1]. Аутосомно-доминантный характер наследования определяет 50% риск передачи заболевания потомству независи-

мо от пола. Поэтому пациенты с НАО могут испытывать тревогу в связи с возможностью передачи заболевания потомству, а некоторые принимают решение отказаться от деторождения или иметь меньше детей, чем хотели бы [2]. При консультировании таких пациентов важно подчёркивать, что наличие НАО не должно препятствовать реализации репродуктивных планов [1]. В настоящее время существуют высокоэффективные методы терапии, спектр ко-

торых постоянно расширяется, а доступность повышается с каждым годом, что позволяет эффективно контролировать заболевание, снижать его бремя и способствует нормализации жизни пациентов.

По данным различных исследований, распространённость НАО-C1-INH в общей популяции оценивается в диапазоне от 1:10 000 до 1:150 000, но наиболее часто приводимая оценка составляет около 1:50 000 [3]. НАО относится к брадикинин-опосредованным формам ангиоотека и в большинстве случаев обусловлен дефицитом C1-ингибитора. В зависимости от уровня и функциональной активности C1-INH выделяют два типа НАО: НАО I типа, характеризующийся снижением уровня C1-INH, и НАО II типа, при котором уровень C1-INH остаётся нормальным, но его функциональная активность сокращена [1]. Количественный дефицит и/или функциональная недостаточность C1-INH приводят к нарушению регуляции плазменной контактной системы и избыточному образованию брадикинина — вазоактивного пептида, повышающего проницаемость сосудов и вызывающего развитие отёка [4].

Приступы НАО характеризуются рецидивирующим развитием подкожных и/или подслизистых отёков с преимущественным поражением кожи, верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Клинические проявления могут включать локальные отёки, связанную с ними боль, слабость и другие неспецифические симптомы; тяжёлые приступы, особенно при поражении гортани, могут приводить к угрожающей жизни обструкции дыхательных путей и асфиксии [5]. Для НАО свойственна выраженная клиническая вариабельность: возраст дебюта заболевания, локализация, частота и тяжесть приступов могут существенно различаться — от бессимптомного течения до частых тяжёлых и потенциально жизнеугрожающих состояний [6]. Такая вариабельность наблюдается как между пациентами, так и у одного и того же пациента на различных этапах жизни [7].

Существует ряд факторов, способных провоцировать приступы НАО, включая эмоциональный стресс, механическую травму, инфекции, приём эстрогенсодержащих препаратов и ингибиторов АПФ, а также гормональные изменения. Вместе с тем, приступы нередко возникают без какого-либо очевидного провоцирующего фактора [8, 9].

Непредсказуемость течения заболевания и потенциально жизнеугрожающие приступы могут оказывать существенное эмоциональное и психосоциальное воздействие на пациентов. Особое значение эти вопросы приобретают у женщин репродуктивного возраста, поскольку гормональные изменения, беременность, роды и грудное вскармливание могут влиять на течение заболевания и требуют учета при выборе тактики лечения.

Цель исследования — оценить особенности течения НАО-C1-INH во время беременности, родов и послеродового периода, а также современные подходы к его терапии и профилактике на основании данных литературы и результатов анкетирования белорусских женщин с НАО-C1-INH.

Материал и методы исследования

Исследование имело описательный характер и включало литературный обзор, посвящённый особенностям течения НАО-C1-INH во время беременности, родов и грудного вскармливания, а также современным подходам к терапии и профилактике заболевания в эти периоды. Дополнительно проанализированы результаты анкетирования 8 белорусских женщин с генетически подтвержденным НАО-C1-INH, имевших в общей сложности 19 беременностей, из которых 14 завершились родами. Анкетирование проводилось осенью 2025 года белорусским общественным объединением «Помощь пациентам с наследственным ангиоотеком». Статистическая обработка данных анкетирования белорусских женщин с генетически подтвержденным НАО-C1-INH проводилась методами описательной статистики.

Роль эстрогенов при НАО-С1-INH

НАО встречается с одинаковой частотой у женщин и мужчин, однако у женщин заболевание нередко имеет более тяжёлое течение и характеризуется более частыми приступами, что, в частности, связано с влиянием эстрогенов. Колебания уровня женских половых гормонов, наблюдающиеся в период полового созревания, менструации, беременности и менопаузы, а также при применении гормональных контрацептивов, могут влиять на частоту и тяжесть приступов НАО. Повышение уровня эстрогенов эндогенного или экзогенного происхождения рассматривается как значимый фактор, способный провоцировать или усиливать симптомы заболевания [10]. Систематический обзор клинических исследований, опубликованных в период с 2009 по 2019 год, подтвердил роль эстрогенов как важного провоцирующего и усугубляющего фактора приступов НАО-С1-INH [11]. Примерно у 70% женщин с НАО-С1-INH применение комбинированных оральных контрацептивов, содержащих эстрогены, сопровождается увеличением частоты и тяжести приступов [9]. Прогестагенсодержащие контрацептивы могут оказывать благоприятное влияние на течение НАО-С1-INH, снижая частоту приступов на 60-82%, поэтому им следует отдавать предпочтение при выборе метода контрацепции. Антигонадотропные препараты могут быть более эффективными в профилактике приступов, чем низкодозированные пероральные контрацептивы, содержащие только прогестин. Внутриматочная система, высвобождающая прогестаген, также может быть подходящим вариантом контрацепции для женщин с НАО-С1-INH; её установка обычно не требует профилактического введения С1-INH, однако препарат должен быть в быстром доступе при необходимости [9].

Влияние беременности на частоту и тяжесть приступов НАО-С1-INH

Беременность оказывает на течение НАО непредсказуемое и индивидуально вариабельное влияние: у одних женщин частота и

тяжесть приступов увеличиваются, у других, напротив, уменьшаются или остаются без существенных изменений. При этом характер изменения течения заболевания может различаться даже у одной и той же женщины при разных беременностях [12].

Ухудшение течения НАО во время беременности наблюдается чаще, чем его улучшение или отсутствие изменений. Так, в исследовании 188 беременностей течение НАО ухудшилось в 48% случаев, улучшилось — в 33%, и в 19% случаев существенных изменений не отмечалось [13]. В другом исследовании, включавшем 35 беременностей у 22 женщин, увеличение частоты приступов отмечено в 29 случаях, снижение — в 4, а отсутствие изменений — в 1 случае; для одной беременности данные отсутствовали [14]. По данным третьего исследования, в которое вошли 125 беременностей у 61 женщины, частота приступов или продолжительность острых приступов увеличилась в 59,2% случаев, уменьшились — в 14,0%, а в 26,4% случаев оставались без изменений по сравнению с течением заболевания до беременности [15].

У беременных женщин абдоминальные приступы НАО могут становиться более частыми и тяжёлыми. Их диагностика может представлять особые трудности, поскольку клинические проявления абдоминального приступа могут имитировать как осложнения беременности, так и заболевания желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздражённого кишечника, гастроэнтерит, язвенный колит и острый аппендицит. Боль при абдоминальном приступе может быть ошибочно расценена как проявление осложнений беременности, например, маточных сокращений или самопроизвольного выкидыша, что может приводить к проведению ненужных диагностических процедур [16]. При ультразвуковом исследовании наличие свободной жидкости в брюшной полости и отёка стенки кишечника являются признаками, указывающими на абдоминальный приступ НАО. У пациентов с недиагностированным НАО абдоминальные приступы могут ошибочно

расцениваться как острые хирургические заболевания, что в ряде случаев приводит к необоснованным и повторным оперативным вмешательствам, включая аппендэктомию, холецистэктомию, нефрэктомию и гинекологические операции [17].

Особенности терапии НАО-C1-INH

Поскольку ключевую роль в развитии ангиоотеков при НАО играет брадикинин, стандартная терапия, применяемая при состояниях, опосредованных медиаторами тучных клеток (системными глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами и адреналином) не эффективна, и необходимо патогенетически обоснованная терапия [18].

Лечение НАО включает купирование острого приступа и профилактическую терапию, которая подразделяется на долгосрочную и краткосрочную (предпроцедурную). В настоящее время в мире одобрены четыре препарата первой линии для терапии острых приступов НАО и пять препаратов для долгосрочной профилактики; их доступность и возрастные ограничения могут существенно различаться в разных странах [1].

К препаратам первой линии для купирования острых приступов НАО относятся плазменный концентрат C1-INH (заместительная терапия, внутривенное введение, все возрастные группы), рекомбинантный C1-INH (заместительная терапия, внутривенное введение, ≥ 2 лет), икатибант (антагонист В2-рецептора брадикинина, подкожное введение, ≥ 2 лет) и экалантид (ингибитор калликреина, подкожное введение, ≥ 12 лет) [18]. К препаратам первой линии для долгосрочной профилактики относятся плазменный концентрат C1-INH (заместительная терапия, подкожное или внутривенное введение, ≥ 6 лет), ланаделумаб (моноклональное антитело к плазменному калликреину, подкожное введение, ≥ 2 лет), беротралстат (ингибитор плазменного калликреина, пероральное применение, ≥ 12 лет), гарадацимаб (ингибитор фактора XIIa, подкожное введение, ≥ 12 лет) и донидалорсен (ингибитор прекалликреина, подкожное введение, ≥ 12 лет) [18].

При недоступности препаратов первой линии для прекращения острых приступов возможно применение плазмы, обработанной растворителем-детергентом, или свежемороженой плазмы, а для проведения профилактической терапии — ослабленные андрогены, прежде всего, даназол, и антифибринолитик транексамовая кислота [1, 18].

Ослабленные андрогены ранее широко использовались для долгосрочной профилактики НАО у лиц ≥ 18 лет, однако в настоящее время их применение ограничено выраженными нежелательными явлениями, особенно у женщин [1]. К ним относятся вирилизация, гирсутизм, акне, изменение тембра и огрубение голоса, нарушения менструального цикла вплоть до аменореи, снижение фертильности, увеличение массы тела, головная боль, миалгия, дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушения настроения и гепатотоксичность; могут наблюдаться гиперхолестеринемия, сухость и зуд во влагалище [1, 19]. Ослабленные андрогены связаны с риском пороков развития плода и противопоказаны во время беременности [19]. При наступлении беременности препараты следует отменить, а пациента и его семью необходимо проинформировать о риске нарушений половой дифференцировки у плода [20]. Применение андрогенов не рекомендуется в период грудного вскармливания и может быть возобновлено после его завершения [1].

Особенности терапии приступов НАО у беременных женщин с НАО-C1-INH

При наступлении беременности выбор терапии НАО-C1-INH требует пересмотра с учётом потенциального влияния препаратов на течение беременности и состояние плода. Плазменный C1-INH (pdC1-INH) является препаратом первой линии для купирования острых приступов и для долгосрочной профилактики во время беременности, родов и грудного вскармливания. Применение других препаратов в эти периоды осуществляется вне зарегистрированных показаний (off-label) и требует индивидуальной оценки потенциальной пользы и риска [1, 18].

Безопасность и эффективность pdC1-INH при беременности подтверждены объёмом накопленных клинических данных. В исследовании Brooks et al., об исходах беременности после воздействия pdC1-INH были представлены для 125 беременностей и 128 плодов. Благоприятный исход без врожденных аномалий отмечен у 119 плодов (93%). Самопроизвольный аборт произошёл в 3 случаях (2%), индуцированный аборт — в 2 (2%), мертворождение — в 1 (1%), синдром исчезающего близнеца — в 1 (1%); в 2-х случаях (2%) сведения об исходе беременности были утрачены для последующего наблюдения [12].

Икатибант имеет значительно более ограниченную доказательную базу при беременности. В исследовании Nakl et al. проанализирована терапия приступов НАО у шести беременных женщин: для купирования приступов в 50 случаях (63,3%) применялся рекомбинантный человеческий C1-INH, в 17 (21,5%) — плазменный C1-INH и в 13 (16,5%) — икатибант. В пяти случаях (6,3%) потребовалось повторное введение препарата. Все шесть беременностей завершились доношенными родами; новорожденные были здоровы, врожденных аномалий не выявлено. Нежелательных явлений, связанных с применением препаратов, отмечено не было [21]. Также опубликовано отдельное сообщение об успешном применении икатибанта во время беременности у женщины с НАО с нормальным C1-INH, у которой беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового ребёнка без врождённых аномалий [22]. Однако накопленные данные остаются ограниченными и преимущественно представлены отдельными клиническими наблюдениями и небольшими сериями случаев. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации по аллергии 2025 года икатибант может рассматриваться для экстренного лечения потенциально тяжёлого приступа во время беременности, если pdC1-INH недоступен или оказался неэффективным, однако данная рекомендация имеет слабую

силу и основана на доказательствах очень низкого качества [18].

Купирование приступа следует начинать как можно раньше. При применении C1-INH или икатибанта уменьшение выраженности отёка обычно наблюдается в течение 60 минут, полное разрешение развившегося отёка может занимать несколько часов. При отсутствии C1-INH или икатибанта может применяться плазма, обработанная растворителем-детергентом, или свежемороженая плазма, но эти методы характеризуются меньшей эффективностью и связаны с риском транзиторного усиления симптомов, венозных тромбоэмболических осложнений и передачи вирусных инфекций [9].

Краткосрочная профилактика с внутривенным введением pdC1-INH рекомендуется перед инвазивными медицинскими вмешательствами, включая биопсию хориона, амниоцентез, хирургическое прерывание беременности и кесарево сечение [18].

С учётом непредсказуемого влияния беременности на активность НАО у женщин с частыми или тяжёлыми приступами может потребоваться долгосрочная профилактика. Согласно актуальным рекомендациям, препаратом первой линии для долгосрочной профилактики во время беременности является pdC1-INH [1, 18].

Ланаделумаб, эффективный препарат для долгосрочной профилактики НАО, в настоящее время не одобрен к применению во время беременности и грудного вскармливания [18]. Вместе с тем в 2026 году опубликовано первое сообщение о продолжении терапии ланаделумабом во время беременности у 38-летней женщины с НАО-C1-INH. После отмены ланаделумаба в связи с беременностью частота приступов увеличилась, несмотря на терапию pdC1-INH в качестве долгосрочной профилактики. Возобновление ланаделумаба в сочетании с pdC1-INH позволило вновь добиться хорошего контроля заболевания. Беременность завершилась самостоятельными родами, родился здоровый ребёнок [23].

Ингибитор плазменного калликреина беротралстат является удобным пероральным препаратом для долгосрочной профилактики НАО, однако его применение во время беременности и грудного вскармливания в настоящее время также не одобрено [18]. В 2026 году опубликовано первое сообщение о беременности после ограниченного воздействия беротралстата. У 36-летней женщины с НАО, ранее длительно получавшей даназол, терапия была заменена на беротралстат в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Беременность наступила примерно через три месяца после перехода на беротралстат, при этом предполагаемая продолжительность воздействия препарата на плод составила около одного месяца. После установления беременности беротралстат был отменён, а для профилактики приступов назначен подкожный pdC1-INH. Беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового ребёнка; после родов беротралстат был возобновлён, а грудное вскармливание не проводилось [24]. Тем не менее единичные клинические наблюдения не позволяют сделать вывод о безопасности ланаделумаба и беротралстата при беременности и не являются основанием для их рутинного применения [23, 24].

Особенности терапии НАО-C1-INH во время родов и грудного вскармливания

У женщин с НАО-C1-INH предпочтительным способом родоразрешения являются самостоятельные вагинальные роды, если отсутствуют акушерские показания к кесареву сечению. Эпидуральная или спинальная анестезия предпочтительнее общей анестезии, поскольку эндотрахеальная интубация повышает риск развития отёка гортани. Родильное учреждение должно располагать препаратами для экстренного лечения приступа независимо от способа родоразрешения [18].

Большинство женщин с НАО-C1-INH рожают самостоятельно, при этом частота кесарева сечения сопоставима с таковой в общей популяции. Хотя травмы являют-

ся потенциальным триггером приступов НАО, развитие приступа НАО при естественных родах наблюдается редко, в том числе у женщин, не получающих профилактическую терапию C1-INH [9]. Профилактическое введение pdC1-INH перед вагинальными родами не требуется, если в течение последних трёх месяцев не было приступов НАО, отсутствовал анамнез отёков влагалища и ранее не отмечалось развитие приступов после вагинального обследования [25]. При планируемом акушерском вмешательстве, включая инструментальные роды (наложение щипцов или вакуум-экстракцию) и кесарево сечение, рекомендуется профилактическое введение внутривенного pdC1-INH [9].

При необходимости кесарева сечения рекомендуется введение 1000 ЕД pdC1-INH за 1–2 часа до разреза, а при экстренном вмешательстве — непосредственно перед операцией. При развитии отёка после введения pdC1-INH следует рассмотреть возможность введения дополнительной дозы препарата. Хотя развитие приступов НАО во время родов наблюдается редко, они могут возникнуть как в процессе родов, так и в первые 48 часов после родоразрешения. После родов рекомендуется наблюдение роженицы в стационаре в течение не менее 48–72 часов [18, 25]. Грудное вскармливание может сопровождаться увеличением частоты приступов НАО у женщины, однако оно рекомендуется с учётом его преимуществ для ребёнка [9].

Влияние НАО-C1-INH на риск преждевременных родов, самопроизвольного аборта и кесарева сечения

Отсутствуют данные о повышении риска преждевременных родов, самопроизвольного аборта или кесарева сечения у женщин с НАО-C1-INH [26]. В опубликованных исследованиях, проведённых во Франции, Венгрии, Бразилии и Турции и включавших в общей сложности 393 беременности у женщин с НАО, частота самопроизвольных абортов составляла 12,0–30,5% и во всех исследованиях была сопо-

ставима с показателями среди женщин без НАО в соответствующих популяциях [25].

В итальянском исследовании, включавшем 168 беременностей у 87 женщин с НАО-C1-INH I типа, частота самопроизвольных абортс составила 14,2%, а доношенные роды (>37 недель гестации) произошли в 73,8% случаев. При этом достоверных различий в частоте самопроизвольных абортс между беременностями, протекавшими на фоне применения pdC1-INH (11,7%), и беременностями без его применения (15,4%) выявлено не было. Внутриутробное воздействие pdC1-INH также не было связано с различиями в краткосрочных неонатальных исходах: у 45 детей, подвергавшихся воздействию препарата, масса тела при рождении и оценки по шкале Апгар были сопоставимы с соответствующими показателями у 99 детей без внутриутробного воздействия pdC1-INH [27].

Результаты опроса о беременности и родах у белорусских женщин с НАО-C1-INH

По состоянию на 2026 год в Республиканском регистре клинических и лабораторных данных пациентов с первичными иммунодефицитами зарегистрировано 111 человек с генетически подтвержденным НАО из 41 неродственной семьи. У всех пациентов выявлены аллельные варианты в гене SERPING1; НАО-C1-INH I типа диагностирован у 95 (85,6%) пациентов, НАО-C1-INH II типа — у 16 (14,4%). Средний возраст пациентов составил $38,0 \pm 21,1$ года; 18,9% ($n=21$) пациентов было моложе 18 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,58.

Для оценки особенностей течения НАО во время беременности, родов и послеродового периода было проведено анкетирование. В опросе приняли участие 8 женщин с НАО, имевших в общей сложности 19 беременностей, из которых 14 завершились родами. Средний возраст на момент родов составил 27,9 года (диапазон — 23–34 года), в среднем на одного пациента приходилось 2,4 беременности (диапазон — 1–5) и 1,75 родов (диапазон — 1–4).

Особого внимания заслуживает случай, при котором во время беременности абдоминальный приступ НАО с выраженным болевым синдромом привёл к выполнению аппендэктомии на 26-й неделе гестации. После хирургического вмешательства беременность завершилась прекращением развития плода. Этот случай подчёркивает сложность дифференциальной диагностики абдоминальных приступов НАО во время беременности и необходимость учитывать НАО в качестве возможной причины абдоминальной симптоматики, поскольку ошибочная интерпретация приступа как острой хирургической патологии может приводить к неоправданному хирургическому вмешательству и неблагоприятным исходам беременности.

Среди 14 детей, родившихся у опрошенных, НАО было генетически подтверждено у 7 детей, у 6 детей семейный аллельный вариант SERPING1 не выявлен; одному ребёнку генетическое исследование не проводилось. Таким образом, среди 13 детей, которым было проведено генетическое исследование, семейный аллельный вариант в гене SERPING1 был унаследован в 7 случаях (53,8%).

Все 8 женщин, участвовавших в опросе, сообщили о наличии симптомов НАО до наступления беременности, т.е. беременность наступала на фоне диагностически значимого клинического течения заболевания. Влияние беременности на частоту приступов НАО характеризовалось выраженной индивидуальной вариабельностью как между разными женщинами, так и между последовательными беременностями у одной и той же пациентки. Увеличение частоты приступов отмечено в 6 случаях (42,9%), практически полное прекращение приступов — в 5 случаях (35,7%), тогда как в 3 беременностях (21,4%) существенных изменений частоты приступов не выявлено. Таким образом, в данной когорте наиболее часто беременность сопровождалась увеличением активности заболевания, однако более трети беременностей характеризовались, напротив, практически полным исчезновением приступов.

При этом течение заболевания могло существенно различаться при последовательных беременностях одной и той же женщины. Так, у двух пациентов при первой беременности приступы НАО были редкими, тогда как при второй беременности у обеих отмечалось увеличение частоты симптомов с развитием абдоминальных и периферических отёков. У одной из них до пятого месяца гестации преимущественно отмечались абдоминальные отёки. Таким образом, течение предыдущей беременности не всегда позволяет прогнозировать активность НАО при последующей, поэтому тактика наблюдения и лечения должна определяться индивидуально.

В исследуемой группе из 14 родов 12 (85,7%) произошли через естественные родовые пути, тогда как кесарево сечение выполнено в 2 случаях (14,3%). После родоразрешения приступы НАО отмечены в течение первых 72 часов после родоразрешения в 3 из 14 родов (21,4%). Поэтому препарат для немедленного купирования острого приступа НАО должен быть доступен непосредственно в родильном отделении. После родоразрешения необходимо продолжать наблюдение за роженицей, особенно в первые 72 часа.

Дородовая профилактика с применением C1-INH проводилась только в одном случае (1/14; 7,1%), в 13 случаях (92,9%) она не применялась. Важное значение для интерпретации полученных данных имеет период, в котором происходили беременности и роды. Из 14 родов 11 (78,6%) произошли в период с 2002 года до ноября 2020 года, то есть ещё до регистрации pdC1-INH в Республике Беларусь. Один случай пришёлся на 2021 год, уже после регистрации препарата, однако на тот момент система его закупки и обеспечения для взрослых пациентов ещё не была сформирована. Ещё одни роды произошли в 2024 году, уже после включения pdC1-INH в клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население)», утверждённый постановлением Министерства здра-

воохранения Республики Беларусь №102 от 11.10.2022, в котором препарат предусмотрен для купирования приступов, а также краткосрочной и долгосрочной профилактики [28]. Именно в этом случае была проведена дородовая профилактика pdC1-INH. Таким образом, только 2 из 14 родов (14,3%) произошли после регистрации pdC1-INH в Беларуси, и только один случай (7,1%) — после включения препарата в клинический протокол. Низкая частота применения pdC1-INH в представленной когорте, вероятно, в значительной степени обусловлена исторической доступностью специфической терапии в Беларуси.

Ланаделумаб зарегистрирован в Республике Беларусь с февраля 2021 года. Однако его применение ограничено критериями назначения, установленными указанным клиническим протоколом, которые предусматривают наличие более 12 приступов НАО в год и более 24 дней госпитализации в течение года [28]. Необходимость одновременного выполнения указанных критериев существенно ограничивает возможность назначения ланаделумаба для долгосрочной профилактики НАО в реальной клинической практике.

Грудное вскармливание в целом переносилось хорошо: отёки молочных желез не отмечались ни в одном из 8 наблюдений. У одной женщины развилось воспаление молочной железы, потребовавшее лечения, не связанного с терапией, применяемой для лечения приступов НАО.

Заключение

НАО не является противопоказанием к беременности и реализации репродуктивных планов, однако беременность, роды и послеродовый период требуют индивидуального подхода к наблюдению и лечению. Влияние беременности на течение заболевания характеризуется выраженной вариабельностью: частота и тяжесть приступов могут увеличиваться, уменьшаться или существенно не изменяться, причём характер изменений может различаться даже при последовательных беременностях у одной

женщины. Гормональные изменения, прежде всего повышение уровня эстрогенов, могут модифицировать течение НАО. При этом имеющиеся данные не свидетельствуют о повышении риска самопроизвольного аборта, преждевременных родов или кесарева сечения у женщин с НАО-C1-INH.

Особое значение имеет своевременное распознавание приступов, в том числе абдоминальных, которые могут имитировать акушерскую или хирургическую патологию и приводить к необоснованным оперативным вмешательствам. Плазменный C1-INH остаётся препаратом первой линии для лечения острых приступов и долгосрочной профилактики НАО-C1-INH во время беременности, родов и грудного вскармливания и характеризуется благоприятным профилем безопасности. При отсутствии акушерских показаний предпочтительны вагинальные роды. Препарат для экстренного лечения должен быть доступен во время родов и в раннем послеродовом периоде, поскольку приступы могут возникать и после родоразрешения.

Результаты анкетирования 8 белорусских женщин подтвердили выраженную вариабельность течения НАО-C1-INH: увеличение частоты приступов отмечалось в 42,9% беременностей, практически полное прекращение приступов — в 35,7%, отсутствие существенных изменений — в 21,4% случаев. Полученные данные показали, что характер течения предыдущей беременности не всегда позволяет прогнозировать активность заболевания при последующей беременности. Из 14 родов 85,7% произошли через естественные родовые пути, а приступы в течение первых 72 часов после родоразрешения отмечались в 21,4% случаев. Грудное вскармливание в представленной когорте переносилось хорошо.

Низкая частота применения профилактической терапии C1-INH в обследованной когорте в значительной степени отражает историческую доступность специфической терапии в Беларуси, поскольку большинство беременностей и родов произошло до регистрации и последующего включения pdC1-INH в актуальный клинический протокол.

Библиографический список

1. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: the 2021 revision and update / M. Maurer [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 77, No. 7. – P. 1961–1990.
2. Burden of illness in hereditary angioedema: a conceptual model / A. Bygum [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2015. – Vol. 95, No. 6. – P. 706–710.
3. Ghazi, A. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant / A. Ghazi, J. A. Grant // *Biologics*. – 2013. – Vol. 7. – P. 103–113.
4. Zuraw, B. L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: four types and counting / B. L. Zuraw // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, No. 3. – P. 884–885.
5. The symptom experience of hereditary angioedema (HAE) patients beyond HAE attacks: literature review and clinician interviews / M. Jean-Baptiste [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2022. – Vol. 17, No. 1. – Article 232. – DOI: 10.1186/s13023-022-02360-3.
6. Регистр пациентов с наследственным ангиоотеком в Республике Беларусь / И. Е. Гурьянова [и др.] // *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. – 2022. – № 3. – С. 271–284.
7. Bova, M. Hereditary and acquired angioedema: heterogeneity of pathogenesis and clinical phenotypes / M. Bova, G. De Feo, R. Parente // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 175, No. 3. – P. 126–135. – DOI: 10.1159/000486312.
8. Longhurst, H. J. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment / H. J. Longhurst, K. Bork // *Br. J. Hosp. Med. (Lond.)*. – 2019. – Vol. 80, No. 7. – P. 391–398.
9. Case report: hereditary angioedema in pregnancy / A. D. Jakes [et al.] // *Obstet. Med.* – 2021. – Vol. 14, No. 3. – P. 177–180. – DOI: 10.1177/1753495X20958225.
10. Disease expression in women with hereditary angioedema / L. Bouillet [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199, No. 5. – P. 484.e1–484.e4.
11. The hereditary angioedema triggered by estrogen: systematic review / J. E. Peixoto da Costa [et al.] // *Arch. Clin. Biomed. Res.* – 2019. – Vol. 3. – P. 343–356.
12. Experience with intravenous plasma-derived C1-inhibitor in pregnant women with hereditary angioedema: a systematic literature review / J. P. Brooks [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2020. – Vol. 8, No. 8. – P. 2645–2652.e4. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.009.
13. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey / I. Czaller [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 152, No. 1. – P. 44–49.
14. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate / I. Martinez-Saguer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203, No. 2. – P. 131.e1–131.e4.

15. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency / T. Gonzalez-Quevedo [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 26, No. 3. – P. 161–167.
16. Safety of medications for hereditary angioedema during pregnancy and lactation / A. Yeich [et al.] // Expert Opin. Drug Saf. – 2023. – Vol. 22, No. 1. – P. 17–24.
17. Cicardi, M. Angioedema due to bradykinin dysregulation / M. Cicardi, B. L. Zuraw // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2018. – Vol. 6, No. 4. – P. 1132–1141. – DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.022.
18. The 2025 WAO guidelines for the classification, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema, with consideration of worldwide disparities / D. O. Vázquez [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2026. – Vol. 19, No. 5. – Article 101335. – DOI: 10.1016/j.waojou.2026.101335.
19. Danazol. – URL: <https://www.drugs.com/danazol.html> (date of access: 12.08.2026).
20. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency / T. Caballero [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 129, No. 2. – P. 308–320.
21. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant and recombinant C1 inhibitor during pregnancy / R. Hakl [et al.] // Journal of Clinical Immunology. – 2018. – Vol. 38, No. 7. – P. 810–815. – DOI: 10.1007/s10875-018-0553-4.
22. Šimac, D. V. Is icatibant safe for the treatment of hereditary angioedema during pregnancy? / D. V. Šimac, T. Štimac, S. Novak // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2022. – Vol. 22, No. 10. – P. 135–140. – DOI: 10.1007/s11882-022-01040-3.
23. Management of pregnancy, delivery and breast-feeding in hereditary angioedema: an analysis of 15 pregnancies with conventional treatment approaches and a case of lanadelumab use / M. Casanova [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2026. – Vol. 21, No. 1. – Article 111. – DOI: 10.1186/s13023-026-04280-y.
24. Zanichelli, A. Berostralstat during pregnancy in a patient with hereditary angioedema / A. Zanichelli, D. Scaramuzzi, L. Dagna // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2026. – Epub ahead of print. – DOI: 10.18176/jiaci.1163.
25. Successful pregnancy outcome in a hereditary angioedema patient with previous pregnancy losses: a proposed delivery plan / T. Satnarine [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, No. 2. – Article e54939. – DOI: 10.7759/cureus.54939.
26. US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema / P. J. Busse [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2021. – Vol. 9, No. 1. – P. 132–150.e3.
27. Pregnancy in women with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: results from the ITACA cohort study on outcome of mothers and children with in utero exposure to plasma-derived C1-inhibitor / P. Triggianese [et al.] // Front. Med. (Lausanne). – 2022. – Vol. 9. – Article 930403. – DOI: 10.3389/fmed.2022.930403.
28. Диагностика и лечение пациентов с первичными иммунодефицитами (взрослое население): клинический протокол : утв. постановлением М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 11.10.2022 № 102. – URL: <https://minzdrav.gov.by/> (дата обращения: 19.08.2026).

I.E. Guryanova, Yu.S. Zharankova, I.V. Ausianik, V.I. Lebedz, A.V. Solntsava

PREGNANCY, DELIVERY, AND THE POSTPARTUM PERIOD IN WOMEN WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH C1 INHIBITOR DEFICIENCY: A REVIEW OF CURRENT MANAGEMENT APPROACHES AND ANALYSIS OF SURVEY DATA FROM BELARUSIAN PATIENTS

Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) requires particular attention during pregnancy because of the unpredictable effects of hormonal changes on disease activity, the risk of potentially severe attacks, and the need to select treatment that is safe for both the mother and the fetus. This article summarizes current evidence from the literature and up-to-date recommendations for the management of women with C1-INH-HAE during pregnancy, delivery, and breastfeeding. The available evidence demonstrates that HAE is not a contraindication to pursuing reproductive plans. In addition, we present the results of a survey of 8 Belarusian women with C1-INH-HAE who had a total of 19 pregnancies, 14 of which resulted in delivery. Disease course in this cohort was highly variable: an increase in attack frequency was reported in 6/14 (42,9%) of pregnancies, near-complete cessation of attacks in 5/14 (35,7%), and no substantial change in 3/14 (21,4%); moreover, the course of the disease could differ between successive pregnancies. In one case, an abdominal HAE attack was mis-

diagnosed as an acute surgical condition, resulting in appendectomy at 26 weeks of gestation, followed by pregnancy loss. Most deliveries occurred vaginally (12/14, 85,7%), while HAE attacks within the first 72 hours after delivery occurred in 3/14 cases (21,4%). The current approaches to the treatment and prophylaxis of C1-INH-HAE presented in this article may serve as a practical guide for healthcare professionals involved in the management of patients with HAE, facilitating timely diagnosis and treatment of attacks, rational selection of therapy, and improvement of patients' quality of life.

Key words: *hereditary angioedema, C1 inhibitor, pregnancy, delivery, C1-INH-HAE*

Поступила 24.08.26

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИЗКОДОЗОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ СКЕЛЕТА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

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

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

Рентгенография скелета остается основным методом визуализации проявлений множественной миеломы (ММ), закрепленным в клиническом протоколе Республики Беларусь, однако ее низкая чувствительность увеличивает риск ложноотрицательных результатов и отсроченного начала терапии, что сопряжено с дополнительными затратами на лечение заболевания на более поздних стадиях.

В работе оценена экономическая эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии (НДКТ) всего тела по сравнению с рентгенографией скелета у пациентов с ММ в условиях практического здравоохранения Республики Беларусь.

Показано, что НДКТ всего тела превосходит рентгенографию скелета по диагностической точности (чувствительность 78,6% против ~50% по данным литературы) и экономически целесообразна по сравнению с рентгенографией скелета: обеспечивает более высокую медицинскую эффективность (K_m 0,61 против 0,22), снижение стоимости единицы медицинского эффекта в 5,86 раза, сокращение трудозатрат персонала на 55,1% и сокращение времени исследования в среднем в 7,5 раза, а также предотвращение затрат на лечение запущенных осложнений ММ.

Ключевые слова: множественная миелома, низкодозовая компьютерная томография всего тела, экономическая эффективность, рентгенография

Введение

Множественная миелома (ММ) составляет около 10% от всех гемобластозов и 1% всех онкологических заболеваний в Республике Беларусь. Несмотря на развитие методов лечения, заболевание остается неизлечимым, что делает раннее выявление костного поражения ключевым фактором своевременного начала терапии [1].

В клинический протокол диагностики и лечения пациентов с ММ в Республике Беларусь включена рентгенография скелета [2]. Чувствительность данного метода по данным литературы не превышает 50% [3]: для визуализации очага остеодеструкции на снимке необходимо разрушение не менее 30–40% костных балок, а часть мелких очагов не определяется вовсе. Ложноотрицательный результат рентгенографии приводит к задержке начала патогенетической терапии

и прогрессированию заболевания, что сопряжено с необходимостью применения более затратных схем лечения второй и последующих линий, а также с риском развития тяжёлых осложнений, требующих дорогостоящего хирургического лечения [4, 5].

НДКТ всего тела обеспечивает более высокую диагностическую точность по сравнению с рентгенографией при сопоставимой лучевой нагрузке [6]. Вместе с тем внедрение нового метода в рутинную практику требует обоснования не только диагностических, но и экономических преимуществ, поскольку именно экономическая целесообразность определяет готовность системы здравоохранения к пересмотру действующих клинических протоколов.

Цель исследования — оценить экономическую эффективность низкодозовой рентгеновской компьютерной томографии (НДКТ) всего

тела по сравнению с рентгенографией скелета у пациентов с ММ в условиях практического здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 189 пациентов: 131 с подтверждённым диагнозом ММ (основная группа) и 58 — с моноклональной гаммапатией неясного значения (группа сравнения), в том числе 92 мужчины и 97 женщин в возрасте от 37 до 84 лет (средний возраст — $63,8 \pm 9,6$ года). Диагноз ММ установлен в соответствии с международными критериями [7]. Всем пациентам выполнена НДКТ всего тела по протоколу, адаптированному по индексу массы тела пациента (120/40, 120/60, 120/80, 140/40 кВ/мАс), на 64-срезовом компьютерном томографе DISCOVERY 750 HD (General Electric, США).

Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и одобрено Комитетом по этике ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» (выписка из протокола №4 от 12.06.2023 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Прямые затраты на рентгенографию скелета рассчитаны исходя из состава стандартного протокола, закреплённого в клиническом протоколе Республики Беларусь [2] и включающего исследование черепа, всех отделов позвоночника, костей таза, рёбер, плечевых и бедренных костей (17–23 снимка в различных проекциях). Нормативная трудоёмкость персонала для каждого вида исследования определена в условных единицах времени (1 условная единица соответствует 10 минутам) в соответствии с действующими нормативными актами Республики Беларусь, устанавливающими нормы времени на проведение исследований в лучевой диагностике [8]. Стоимость исследований определена по тарифам ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», на базе которого проводилось исследование.

Экономическая эффективность НДКТ оценивалась по принципу доминирования: сопоставлялись стоимость исследования,

нормативная трудоёмкость персонала, продолжительность пребывания пациента в кабинете и диагностическая точность рентгенографии скелета и НДКТ всего тела.

Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность НДКТ всего тела рассчитаны путём сопоставления результатов исследования с клиническим диагнозом ММ, установленным в соответствии с международными критериями [7]: истинноположительными считались находки НДКТ у пациентов с подтверждённой ММ, истинноотрицательными — их отсутствие у пациентов с моноклональной гаммапатией. На этой основе рассчитаны чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, диагностическая точность.

Дополнительно у 69 из 131 пациента с ММ (52,7%) выявлены клинически значимые сопутствующие изменения органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, не связанные непосредственно с ММ, что расширяет диагностическую картину в рамках одного исследования.

Расчёт экономической эффективности НДКТ по сравнению со стандартной рентгенографией скелета выполнен по методикам Минздрава РБ:

- 1) инструкция № 49-0003 «Интегральная оценка эффективности медицинских технологий» [9];
- 2) инструкция № 008-0106 «Квалиметрические методы оценки медицинской и социальной эффективности медицинских технологий» [10];
- 3) инструкция № 159-1203 «Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении» (раздел 2 — оценка экономической эффективности НИР в диагностике) [11];

Согласно этим документам [9–11], использовались следующие расчёты:

- 1) прямая удельная экономия ($\mathcal{E}_0$, бел. руб.) — разница в тарифах на одно исследование;
- 2) среднегодовая экономия ($\mathcal{E}_{\text{год}}$, бел. руб.) — умножение удельной экономии на число обследованных;

3) коэффициент эффективности затрат ($K_{эф}$) — отношение экономии к стоимости нового метода;

4) коэффициент медицинской эффективности (K_m) — на основе соотношения верных и ошибочных диагностических заключений. Оценка уровня K_m проводилась по официальным грациям: высокий (0,80–1,00), выше среднего (0,60–0,79), средний (0,40–0,59), ниже среднего (0,20–0,39), низкий (0,00–0,19), крайне низкий (<0);

5) стоимость единицы медицинского эффекта ($C_{км}$, бел. руб.) — отношение прямых затрат (C) к коэффициенту медицинской эффективности (K_m);

6) нормативная трудоёмкость персонала — перевод в условные единицы времени (1 у.е.в.=10 мин) по действующим нормативам лучевой диагностики РБ.

Для автоматизации расчёта показателей экономической эффективности использовали Yandex AI Studio, функционировавшую на локальном сервере Гомельского государственного медицинского университета. ИИ-инструмент применяли исключительно для обработки введённых авторами параметров и выполнения расчётов по заранее определённым формулам. Выбор исходных данных, экономических допущений и методов анализа осуществляли авторы. Все результаты были проверены независимым повторным расчётом.

Результаты и обсуждение

НДКТ всего тела превосходит стандартную рентгенографию скелета как в диагностическом, так и в экономическом отношении. Чувствительность НДКТ составила 78,6%, что более чем в 1,5 раза выше среднего показателя рентгенографии по данным литературы (~50%). Высокая точность диагностики сочетается со снижением издержек (таблица 1): время фактического пребывания пациента в кабинете при НДКТ сокращается в 7–8 раз, а нормативные трудозатраты медперсонала — более чем вдвое. Разница во времени связана с самой методикой исследований: каждый рентгеновский снимок требует отдельной укладки

пациента, выбора режима экспонирования, центрирования цифрового приёмника и программной оптимизации изображения — и так по каждой зоне (17–23 снимка). При НДКТ пациента укладывают на стол сканера один раз, задают параметры сканирования по ИМТ и выполняют исследование.

По данным экономического анализа, затраты на одно исследование НДКТ примерно в два раза ниже стоимости полного протокола рентгенографии. Снижение временных, трудовых и финансовых расходов при более высокой точности подтверждает экономическое доминирование метода и позволяет рекомендовать НДКТ всего тела в качестве приоритетного в клинической практике у пациентов с ММ.

Помимо прямых затрат на проведение исследований, экономическую эффективность НДКТ всего тела определяет своевременное выявление осложнений ММ, требующих дорогостоящего лечения при поздней диагностике. В настоящем исследовании компрессионные деформации тел позвонков, патологические переломы внепозвоночной локализации, переломы рёбер и стеноз позвоночного канала выявлены в совокупности у 62 из 131 пациента с ММ (47,3%) (таблица 2).

Хирургическая стабилизация позвоночника, вертебропластика и лечение компрессии спинного мозга при запущенных осложнениях ММ сопряжены с многократно более высокой стоимостью по сравнению с первичным диагностическим обследованием, а также с длительной госпитализацией и реабилитацией [4, 5]. Своевременное выявление данных осложнений методом НДКТ создаёт условия для раннего вмешательства и позволяет избежать значительной части указанных затрат.

Дополнительным фактором экономической целесообразности служит способность НДКТ всего тела выявлять клинически значимую сопутствующую патологию органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, не являющуюся целью исследования. В настоящей работе подобные находки зафиксированы у 69 из 131 пациента с ММ (52,7%), часть которых по-

Таблица 1 – Сравнение прямых затрат при рентгенографии скелета и НДКТ всего тела

Показатель	Рентгенография скелета	НДКТ всего тела
Число снимков/исследований	17-23 снимка	1 исследование
Время пребывания пациента	60-90 мин	8-12 мин
Нормативная трудоемкость, у.е.	15,6	7,0
Стоимость исследования, бел. руб.*	225,31-260,89	115,01

* тарифы учреждения, на базе которого проводилось исследование

Таблица 2 – Осложнения ММ, выявленные методом НДКТ всего тела (n=131)

Осложнение	Число пациентов	Доля, %
Компрессионные деформации тел позвонков	53	40,5
Патологические переломы внепозвоночной локализации	18	13,7
Переломы ребер	10	7,6
Стеноз позвоночного канала	4	3,1
Хотя бы одно из перечисленных осложнений	62	47,3

требовала бы отдельных диагностических процедур при использовании рентгенографии скелета, не обладающей соответствующими диагностическими возможностями.

Задержка начала патогенетического лечения вследствие ложноотрицательного результата рентгенографии сопряжена с риском прогрессирования заболевания и необходимостью применения более затратных схем терапии последующих линий [12]. С учётом совокупности прямых и косвенных факторов применение НДКТ всего тела в качестве метода первичного обследования пациентов с ММ представляется экономически обоснованным в условиях практического здравоохранения Республики Беларусь.

Сравнение НДКТ всего тела и стандартной рентгенографии скелета по методикам Минздрава РБ [9–11] показало, что изучаемый метод даёт более высокие результаты экономической эффективности.

Прямая удельная и среднегодовая экономия финансовых средств.

По тарифам ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» стоимость выполнения полного протокола рентгенографии скелета (17–23 снимка) составляет 225,31–260,89 бел. руб. (в среднем — 243,10 бел. руб.). В то же время тариф одного полноценного исследования НДКТ всего тела составляет 115,01 бел. руб.

Прямая удельная экономия затрат при замене рентгенографии скелета на НДКТ всего тела составила 128,09 бел. руб. на 1 больного.

Соотношение стоимости вариантов $243,10/115,01=2,11$ указывает на то, что НДКТ всего тела в 2,11 раза дешевле полного рентгенографического обследования. Коэффициент эффективности затрат $128,09/115,01=1,11$ показывает, что применение НДКТ даёт экономию в размере 111,4% от стоимости самого исследования.

Среднегодовая экономия средств на когорту из 131 пациента с подтверждённой множественной миеломой составила $128,09 \times 131 = 16\,779,79$ бел. руб.

В расчёте на всю обследованную группу (189 человек), включая группу сравнения, экономический эффект достиг $128,09 \times 189 = 24\,209,01$ бел. руб.

Квалиметрический анализ медицинской эффективности.

В обследованной выборке из 189 пациентов при применении НДКТ всего тела получено 152 верных диагностических заключения (103 истинноположительных и 49 истинноотрицательных) и 37 ошибочных результатов (28 ложноотрицательных и 9 ложноположительных).

На основе полученных данных чувствительность метода составила 78,6% (95% ДИ 70,6–85,3%), специфичность — 84,5% (95% ДИ 72,6–92,7%), прогностическая ценность положительного результата — 92,0%, отрицательного — 63,6%, точность — 80,4 процента.

Расчёт коэффициента медицинской эффективности дал следующий результат — 0,61. Полученное значение соответствует уровню «выше среднего» (градация от 0,60 до 0,79).

При экстраполяции чувствительности (~50%) и специфичности (~84,5%) тради-

ционной рентгенографии скелета на аналогичную выборку из 189 пациентов ожидаемое число верных диагнозов составляет 115, ошибочных — 74. Коэффициент медицинской эффективности рентгенографии равен 0,22, что соответствует уровню «ниже среднего» (градации от 0,20 до 0,39).

Сравнение затрат на единицу медицинского эффекта продемонстрировало следующие результаты: НДКТ всего тела — $115,01/0,61=188,54$ бел. руб.; рентгенография скелета — $243,10/0,22=1105,00$ бел. руб.

Таким образом, получение одной единицы медицинского эффекта при использовании НДКТ всего тела обходится бюджету здравоохранения в 5,86 раза дешевле, чем при рентгенографии скелета.

Индекс экономической эффективности затрат для НДКТ составил 5,30, а для рентгенографии — 0,90, что подтверждает экономическое преимущество НДКТ всего тела.

Экономия трудовых ресурсов и оптимизация работы кабинета.

Нормативная трудоёмкость: полная рентгенография скелета — 15,6 у.е.в. (156 мин); НДКТ всего тела — 7,0 у.е.в. (70 мин). Прямая экономия персонала — 8,6 у.е.в. (86 мин) на одно исследование, т.е. снижение трудоёмкости на 55,1 процента. На когорту из 131 пациента с ММ экономия составит 1126,6 у.е.в. ($\approx 187,8$ человеко-часа); на всю группу из 189 пациентов — 1625,4 у.е.в. ($\approx 270,9$ человеко-часа).

Время пребывания пациента в кабинете: при рентгенографии в среднем — 75 мин (диапазон 60–90 мин); при НДКТ — 10 мин (8–12 мин). Сокращение — в среднем 65 мин (в 7,5 раза).

Выводы

Применение НДКТ всего тела у пациентов с множественной миеломой демонстрирует более высокий уровень качественной медицинской эффективности ($K_m = 0,61$, уровень «выше среднего») по сравнению с рентгенографией скелета ($K_m = 0,22$, уровень «ниже среднего»).

НДКТ всего тела обеспечивает более низкие прямые затраты и расчётное экономиче-

ское преимущество перед рентгенографией: прямая удельная экономия финансово-бюджетных средств составляет 128,09 бел. руб. на одном исследовании (снижение затрат на 52,7 %), а среднегодовой экономический эффект на когорту из 131 пациента с ММ достигает 16 779,79 бел. руб.

Достижение единицы медицинского эффекта при НДКТ всего тела обходится системе здравоохранения в 188,54 бел. руб., что в 5,86 раза дешевле, чем при стандартной рентгенографии скелета (1105,00 бел. руб.).

Использование НДКТ всего тела приводит к сокращению нормативных затрат медицинского персонала на 55,1 % (экономия — 8,6 у.е.в. = 86 мин на одного пациента; совокупный эффект — 187,8 человеко-часа на 131 больного) и сокращению времени пребывания пациента в кабинете в среднем в 7,5 раза, что создаёт предпосылки для повышения пропускной способности кабинетов компьютерной томографии.

Своевременное выявление методом НДКТ костных осложнений у 47,3% больных ММ и сопутствующей патологии у 52,7% пациентов может способствовать снижению косвенного экономического ущерба за счёт потенциального уменьшения потребности в дорогостоящем хирургическом лечении запущенных осложнений и повторных диагностических исследований.

Совокупность прямых и косвенных экономических преимуществ обосновывает целесообразность включения НДКТ всего тела в клинический протокол первичного обследования пациентов с ММ в Республике Беларусь.

Библиографический список

1. Чешик, А. А. Анализ заболеваемости множественной миеломой в Республике Беларусь / А. А. Чешик // Человек и его здоровье. — 2016. — № 4. — С. 54–59.
2. Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных : приказ М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 19.05.2005 № 274 : в ред. от 21.07.2016 № 685. — Минск, 2016.
3. Multidetector CT of the spine in multiple myeloma: comparison with MR imaging and radiography / A. H. Mahnken [et al.] // AJR Am. J. Roentgen-

ol. – 2002. – Vol. 178, No. 6. – P. 1429–1436. – DOI: 10.2214/ajr.178.6.1781429.

4. Is prophylactic intervention more cost-effective than the treatment of pathologic fractures in metastatic bone disease? / A. T. Blank [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2016. – Vol. 474, No. 7. – P. 1563–1570. – DOI: 10.1007/s11999-016-4739-x.

5. Surgical management of spinal multiple myeloma: insights from the National Inpatient Sample database / A. Zehri [et al.] // J. Spine Surg. – 2024. – Vol. 10, No. 3. – P. 456–466. – DOI: 10.21037/jss-24-50.

6. Whole-body computed tomography versus conventional skeletal survey in patients with multiple myeloma: a study of the International Myeloma Working Group / J. Hillengass [et al.] // Blood Cancer J. – 2017. – Vol. 7, No. 8. – Article e599. – DOI: 10.1038/bcj.2017.78.

7. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15, No. 12. – P. e538–e548. – DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

8. Об установлении норм времени на проведение исследований в лучевой диагностике : постановление М-ва здравоохран. Респ. Беларусь от 29.07.2015 №

65 // Нац. правовой Интернет-портал Респ. Беларусь.

9. Цыбин, А. К. Интегральная оценка эффективности медицинских технологий : метод. рекомендации № 49-0003 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 11.05.2000 / А. К. Цыбин, В. С. Глушанко, Т. В. Колосова. – Минск, 2000. – 19 с.

10. Глушанко, В. С. Квалиметрические методы оценки медицинской и социальной эффективности медицинских технологий : инструкция по применению № 008-0106 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 22.02.2006 / В. С. Глушанко, А. В. Плиш ; Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2006. – 10 с.

11. Мовчан, К. А. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении : инструкция по применению № 159-1203 : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 31.12.2003 / К. А. Мовчан, В. С. Глушанко, А. В. Плиш ; Витебск. гос. мед. ун-т. – Минск, 2004. – 23 с.

12. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States / D. Gaultney [et al.] // J. Med. Econ. – 2017. – Vol. 20, No. 11. – P. 1146–1152. – DOI: 10.1080/13696998.2017.1361960.

A.V. Domantsevich, I.V. Nazarenko

ECONOMIC EFFICIENCY OF LOW-DOSE WHOLE-BODY X-RAY COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF SKELETAL LESIONS IN MULTIPLE MYELOMA

Skeletal radiography remains the primary imaging method for multiple myeloma (MM) included in the clinical protocol of the Republic of Belarus, but its low sensitivity increases the risk of false-negative results and delayed therapy initiation, which is associated with additional costs of treating progressive disease.

Objective: to evaluate the economic efficiency of whole-body low-dose computed tomography (LDCT) compared with skeletal radiography in patients with MM.

The study included 189 patients: 131 with confirmed MM (main group) and 58 with monoclonal gammopathy (comparison group), all of whom underwent whole-body LDCT. Economic efficiency of LDCT versus skeletal radiography was assessed using methodologies of the Ministry of Health of the Republic of Belarus: direct unit and annual cost savings, a cost-effectiveness ratio, and a medical efficacy coefficient (Km) were calculated.

A full skeletal radiography protocol includes 17–23 images, takes 60–90 minutes, and requires 15,6 conventional staff time units; whole-body LDCT is performed as a single 8–12 min study requiring 7,0 conventional time units. Whole-body LDCT outperforms skeletal radiography in diagnostic accuracy (sensitivity 78,6% vs ~50% per the literature) and economically justified compared with skeletal radiography: it provides higher medical efficacy (Km 0,61 vs 0,22), a 5,86-fold lower cost per unit of medical effect, a 55,1% reduction in staff workload, and an approximately 7,5-fold reduction in examination time, along with avoidance of costs associated with treating advanced MM complications. Timely detection of MM complications by LDCT was noted in 62 MM patients (47,3%), and clinically significant comorbidity in 69 MM patients (52,7%).

Key words: *multiple myeloma, whole-body low-dose computed tomography, economic efficiency, radiography*

Поступила 24.08.26

УДК 616.24-002.2-092:576.385.5:577.21
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-

Е.С. Зиновкина¹, Н.В. Чуешова²,
М.Н. Михасёв³, А.С. Пилотович²,
А.С. Калашникова², О.В. Осипкина¹,
А.С. Шафорост¹, А.А. Зятков¹,
О.П. Шляхто³, Д.А. Зиновкин¹

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ BMP2 И BMP7 ПРИ TGF- β 1-ИНДУЦИРОВАННОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО- МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ КЛЕТОК HUVEC

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», г. Гомель, Беларусь;

³УЗ «Гомельская городская клиническая больница №2», г. Гомель, Беларусь

Эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT) является одним из ключевых механизмов трансформации эндотелиальных клеток, участвующих в развитии фиброзных изменений лёгких. Регуляция данного процесса может быть обусловлена изменениями экспрессии представителями семейства костных морфогенетических белков (BMP), однако изменение их экспрессии при развитии EndMT остаётся недостаточно изученной.

Целью исследования было изучение динамики экспрессии генов BMP2 и BMP7 при моделировании эндотелиально-мезенхимального перехода в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC). Исследование выполнено на первичной культуре HUVEC 3 пассажа. EndMT индуцировали воздействием рекомбинантного TGF- β 1 (0,5 нг/мл). Функциональные изменения клеток оценивали методом «заживления царапины». Экспрессию генов BMP2, BMP7, α -SMA и TGF- β определяли методом количественной ПЦР в реальном времени. Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Было установлено, что добавление TGF- β 1 приводило к значительному снижению миграционной активности эндотелиальных клеток. Развитие EndMT сопровождалось постепенным повышением экспрессии BMP2 и α -SMA с выраженным подавлением экспрессии BMP7. Наиболее выраженные молекулярные изменения наблюдались через 48 часов и достигали максимума к 7 суткам. Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленной регуляции BMP2 и BMP7 в процессе EndMT и указывают на участие изменения экспрессии генов BMP в формировании мезенхимального фенотипа клеток.

Ключевые слова: эндотелиально-мезенхимальный переход, HUVEC, TGF- β 1, BMP2, BMP7, α -SMA, миофибробласты, фиброз

Введение

Интерстициальные заболевания лёгких характеризуются воспалением или фиброзом интерстициального пространства, основным следствием которых является нарушение газообмена, приводящее к развитию одышки и, во многих случаях, дыхательной недостаточности и смерти [1].

По оценкам, существует более 200 различных заболеваний, которые могут приво-

дить к развитию интерстициальных заболеваний лёгких [2]. Они варьируют от крайне редких патологий, таких как лимфангиолейомиоматоз, до системных заболеваний соединительной ткани, включая системную склеродермию и ревматоидный артрит, при которых интерстициальное поражение лёгких является частым клиническим проявлением, а также более распространённых заболеваний, таких как идиопатический лёгочный фиброз, на долю которого при-

ходится около 1% всех случаев смерти от интерстициальных заболеваний легких [3].

Одним из сравнительно недавно признанных свойств эндотелиальных клеток является их выраженная способность к пластичности, включающая возможность перехода из эндотелиального в мезенхимоподобное клеточное состояние посредством процесса, известного как эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT) [4, 5].

Процесс EndMT сопровождается масштабной клеточной перестройкой. Он включает изменения экспрессии генов и белков, характеризующиеся утратой эндотелиальных маркеров (например, VE-кадгерина и CD31) и приобретением мезенхимальных или миофибробластических маркеров (например α -гладкомышечного актина (α -SMA) [6]. Кроме того, развиваются фенотипические изменения, соответствующие переходу к мезенхимальному фенотипу, включая изменение миграционной активности клеток, повышение продукции коллагена, увеличение сократительной способности, а также возрастание способности клеток к инвазии через внеклеточный матрикс и другие субстраты [7].

Семейство костных морфогенетических белков (BMP) находится в антагонизме с TGF- β , конкурируя за общий коактиватор Smad4 [8]. BMP7 признан классическим антифибротическим фактором, подавляющим EndMT и синтез коллагена, однако его экспрессия при критически снижена при фиброзирующих заболеваниях [9]. Роль BMP2 остаётся парадоксальной и может быть про-фибротической [8]. Несмотря на имеющиеся данные, существует выраженный пробел в понимании временной динамики молекулярных событий на ранних этапах EndMT [10].

Целью настоящей работы явилось изучение временной динамики экспрессии BMP2 и BMP7 в процессе EndMT в культуре эндотелиальных клеток HUVEC.

Материал и методы исследования

Проведение исследований одобрено этическим комитетом Учреждения об-

разования «Гомельский государственный медицинский университет». Исследование выполнено на первичных эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC), полученных из 4 пуповин.

Биоматериал транспортировали в стерильных контейнерах с раствором Хенкса (HBSS) при 4°C. Выделение клеток производили в течение 2 часов после получения образцов. После промывания пупочной вены раствором фосфатно-солевого буфера (PBS) в сосуд вводили 0,1% раствор коллагеназы II типа (Servicelbio, Кат. № GC305014-100MG) и инкубировали в течение 8 минут при 37°C. Полученный клеточный суспензат нейтрализовали буфером с эмбриональной бычьей сывороткой (FBS), фильтровали через мембранный фильтр (100 мкм) и центрифугировали при 200g в течение 10 минут. Осадок ресуспендировали в полной среде для культивирования эндотелиальных клеток (Elabscience Biotechnology, Кат. № CM-ZY001) и высевали во флаконы, покрытые 0,1% желатином (НПП «ПанЭко», Кат. № Ф061). Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂, замену среды проводили каждые 48 часов до формирования монослоя. Пассирование выполняли с использованием 0,25% раствора трипсин/ЭДТА; концентрацию клеток определяли в камере Горяева.

В эксперименте использовали культуру HUVEC 3 пассажа. Эксперимент повторяли дважды. Клетки высевали на чашки Петри диаметром 35 мм и культивировали 48 часов до формирования монослоя. После удаления среды и промывания PBS образцы разделяли на две группы: контрольную (базовая среда с 4% FBS и 1% пенициллина-стрептомицина) и экспериментальную (аналогичная среда с добавлением рекомбинантного человеческого TGF- β 1 в концентрации 0,5 нг/мл). Для исключения влияния эндотелиальных факторов роста использовали среду без дополнительных ростовых добавок. Инкубацию проводили 48 часов при 37°C и 5% CO₂.

Миграционную активность оценивали методом «заживления царапины» (scratch

test). После формирования монослоя стерильным скребком наносили линейное повреждение, удаляли клеточный дебрис промыванием PBS и добавляли соответствующую среду. Изображения получали методом фазово-контрастной микроскопии через 0, 24 и 48 часов. Площадь дефекта анализировали с использованием программного пакета ImageJ (версия 1.54g), миграцию рассчитывали как процент уменьшения площади повреждения относительно исходного значения.

Общую РНК из клеточных культур выделяли с использованием набора «РИБО-Преп» («АмплиСенс», РФ) согласно инструкции производителя. Концентрацию и чистоту РНК определяли на безкюветном спектрофотометре Nanodrop ND-1000 («Thermo Fisher Scientific», США). Для удаления остаточной геномной ДНК препараты обрабатывали набором «DNase I, RNase-free» («Thermo Fisher Scientific», США). Обратную транскрипцию выполняли с использованием набора «РЕВЕРТА-Л» («ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», РФ).

Последовательности праймеров для генов BMP2, TGF- β 1, BMP7, α -SMA и референсного гена GAPDH были подобраны по данным литературы и синтезированы ООО «АртБиоТех» (РБ) (таблица 1). В качестве гена-нормализатора использовали GAPDH, характеризующийся стабильным уровнем экспрессии.

Амплификацию проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием

готовой ПЦР-смеси ArtMix Color ДНК-полимераза (2 $\times$) (ООО «АртБиоТех», РБ) на амплификаторе Gentier96E (Xian Tianlong Science and Technology Co., КНР) в соответствии с протоколом производителя.

Относительный уровень экспрессии генов рассчитывали методом Δ Ct. Для каждого образца определяли разность между пороговыми циклами исследуемого и референсного генов.

Оптимальными считались значения наклона $-3,322$, коэффициента амплификации 2 и эффективности 1, что соответствовало 100%-ной эффективности ПЦР. В данном исследовании эффективность амплификации для всех исследуемых локусов составляла 1,85, что свидетельствует о высокой воспроизводимости и корректности проведенной реакции.

Результаты были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Сравнение групп проводили с использованием тестов Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Статистически значимыми различиями принимали при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводили с использованием программного пакета GraphPad Prism 9 (GraphPad, Великобритания).

Результаты исследования

Для оценки функциональных изменений эндотелиальных клеток в процессе EndMT проводили оценку миграционной активности *in vitro* методом scratch теста. Результаты

Таблица 1 — Нуклеотидная последовательность праймеров

Название праймера	Последовательность	Размер продукта, пар нуклеотидов (п.н.)
BMP2	TGTATCGCAGGCACTCAGGTCA	133
	CCACTCGTTTCTGGTAGTTCTTC	
humTGF- β 1	AACCCACAACGAAATCTATG	146
	CTTTTAACTTGAGCCTCAGC	
BMP7	GCCGACATGGTGATGAGTT	83
	CGGAATTCTCTGTGGTGGTATC	
α -SMA	CCGAGATCTCACCGACTACC	120
	TCCAGAGCGACATAGCACAG	
GAPDH	CTGGGCTACACTGAGCACC	101
	AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG	

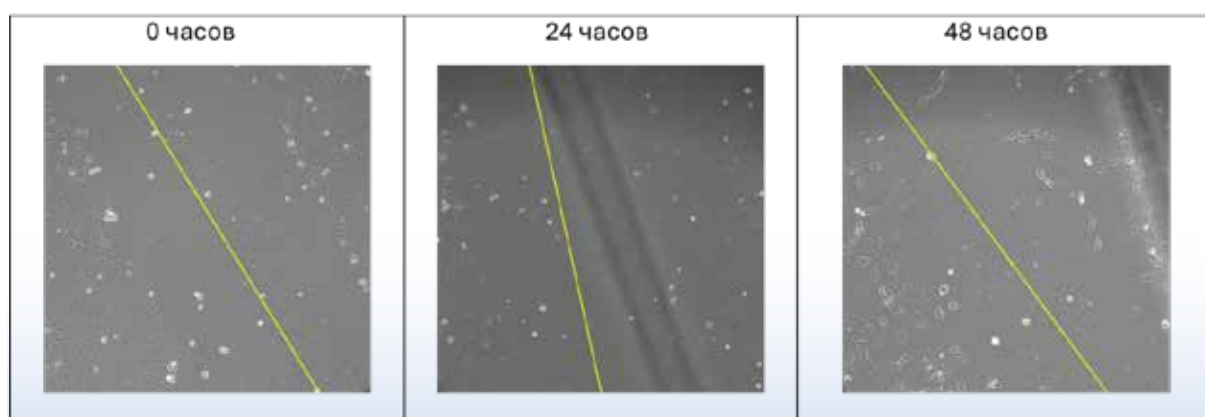


Рисунок 1 — Динамика заживления царапины монослоя культуры HUVEC в условиях индукции эндотелиально-мезенхимального перехода TGF-β1 (0,5 нг/мл)

оценки степени застания искусственной раны представлены на рисунке.1.

Анализ полученных данных (таблица 2) показал, что в начальный момент времени (0 часов) статистически значимых различий в площади дефекта монослоя между контрольной и опытной группами не выявлено ($p > 0,999$), что свидетельствует о корректности формирования исходных условий эксперимента и сопоставимости стартовых параметров.

Через 24 часа культивирования в контрольной группе наблюдалось физиологическое закрытие дефекта на 21,2% (площадь остаточной царапины 413520 мкм²), что отражает естественную миграционную и пролиферативную активность интактных эндотелиальных клеток. В опытной группе с добавлением TGF-β1 процесс застания был достоверно замедлен: степень закрытия составила лишь 7,3% (площадь остаточной раны — 695633 мкм²). Различия между группами на данной временной точке были статистически значимы ($p < 0,001$).

К 48 часам эксперимента в контрольной группе зафиксировано полное закрытие дефекта монослоя (100%, площадь царапины — 0 мкм²). В группе с индукцией

эндотелиально-мезенхимального перехода площадь дефекта оставалась существенной и составила 659566 мкм² (степень закрытия — 14,5%), что также статистически значимо отличалось от контроля ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что индукция ЭМП под действием TGF-β1 сопровождается выраженным подавлением миграционного потенциала эндотелиальных клеток. Замедление закрытия дефекта монослоя коррелирует с перестройкой клеточного фенотипа: утратой межклеточных адгезивных контактов (VE-cadherin, CD31), реорганизацией актинового цитоскелета и снижением подвижности, что является характерным функциональным признаком перехода эндотелия в мезенхимальное состояние.

Исходные уровни экспрессии BMP2, α-SMA, BMP7 и TGF-β в экспериментальной и контрольной группах статистически не различались (во всех случаях $p > 0,05$), что подтверждает сопоставимость исследуемых групп до начала стимуляции.

Под действием TGF-β экспрессия BMP2 возрастала постепенно. Через 24 часа межгрупповые различия отсутствовали (0,44 (0,43; 0,48) против 0,45 (0,37; 0,49); $U=31,0$;

Таблица 2 — Изменение площади искусственно созданной царапины для оценки скорости миграции клеток в условиях эндотелиально-мезенхимального перехода.

Время индицирования	Контрольная группа (мкм ²)	Опытная группа (мкм ²)	p
0 часов	524838 (524071; 525605)	655411 (492923; 779087)	$p \geq 0,999$
24 часа	413520 (407282; 432668)	695633 (211612; 924787)	$p = 0,0002$
48 часов	0 (0; 0)	659566 (146778; 905905)	$p = 0,0006$

$p=0,483$). Через 48 часов экспрессия BMP2 в экспериментальной группе увеличилась до 1,48 (1,35; 1,55), что значительно превышало контроль (0,45 (0,33; 0,55); $U=0,0$; $p<0,001$). На 7-е сутки различия достигли максимума: 2,63 (2,56; 2,65) против 0,44 (0,33; 0,55) ($U=0,0$; $p<0,001$). Общая динамика была статистически значимой только в экспериментальной группе ($N=31,8$; $p<0,001$).

Экспрессия α -SMA также не различалась между группами на исходном уровне и через 24 часа ($p>0,05$). Через 48 часов в экспериментальной группе зарегистрировано увеличение до 1,74 (1,64; 1,86) против 1,29 (1,21; 1,38) в контроле ($U=78,0$; $p=0,001$). На 7-е сутки медиана достигла 4,32 (4,21; 4,38), тогда как в контрольной группе составила 1,33 (1,06; 1,44) ($U=64,0$; $p<0,001$). Анализ Краскела — Уоллиса подтвердил статистически значимые изменения во времени в обеих группах, однако в экспериментальной группе прирост экспрессии был значительно более выраженным.

Для BMP7 наблюдалась противоположная динамика. Уже через 24 часа после стимуляции TGF- β экспрессия снизилась с 4,22 (4,12; 4,26) до 0,46 (0,07; 1,35), что соответствовало уменьшению в 9,2 раза ($U=81,0$; $p<0,001$). Через 48 часов медиана составила 0,00 (0,00; 1,20), а на 7-е сутки — 0,00 (0,00; 0,00). Во всех временных точках различия с контролем были статистически значимыми ($p\leq 0,045$). Анализ общей динамики подтвердил значимые изменения экспрессии BMP7 во времени ($N=24,45$; $p<0,001$).

Экспрессия эндогенного TGF- β на протяжении первых 48 часов статистически не различалась между экспериментальной и контрольной группами ($p>0,05$). На 7-е сутки в экспериментальной группе отмечено повышение до 2,63 (2,57; 2,65), статистически значимое по сравнению с 48-часовой точкой ($U=8,5$; $p=0,009$), тогда как в контроле достоверных изменений не выявлено. Общая временная динамика была значимой только в экспериментальной группе ($N=9,668$; $p=0,022$).

Таким образом, стимуляция TGF- β сопровождалась последовательным увеличе-

нием экспрессии BMP2 и α -SMA, выраженным подавлением BMP7 и отсроченным повышением экспрессии эндогенного TGF- β . Наиболее выраженные изменения регистрировались через 48 часов и достигали максимума к 7-м суткам культивирования.

Заключение

Полученные данные указывают, что TGF- β 1-индуцированный EndMT сопровождается изменением молекулярного профиля эндотелиальных клеток, включающим повышение экспрессии BMP2 и α -SMA, и снижение BMP7, на фоне уменьшения миграционной активности клеток и приобретения миофибробластического фенотипа.

Работа выполнена в рамках ГПНИ «Экспериментальная медицина и медицинские биотехнологии, подпрограммы» подпрограммы 11.1 «Экспериментальная физиология и биомедицина»: «Изучение роли костных морфогенетических белков в эндотелиально-мезенхимальном переходе при фиброзе легких» № ГР 20251360 от 16.09.2025

Библиографический список

1. Wijsenbeek, M. Interstitial lung diseases / M. Wijsenbeek, A. Suzuki, T. M. Maher // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 400, No. 10354. – P. 769–786.
2. van Manen, M. J. G. Cough, an unresolved problem in interstitial lung diseases / M. J. G. van Manen, M. S. Wijsenbeek // *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. – 2019. – Vol. 13, No. 3. – P. 143–151.
3. Contribution of interstitial lung disease to mortality in patients with connective tissue diseases / A. Vaezi [et al.] // *CHEST Pulmonary*. – 2025. – Vol. 3, No. 4. – Article 100157.
4. Wijsenbeek, M. Spectrum of fibrotic lung diseases / M. Wijsenbeek, V. Cottin // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No. 10. – P. 958–968.
5. Kim, R. Endothelial-to-mesenchymal transition in health and disease: molecular insights and therapeutic implications / R. Kim, W. Chang // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, No. 23. – Article 11724.
6. Endothelial-to-mesenchymal transition in anticancer therapy and normal tissue damage / K. J. Choi [et al.] // *Exp Mol Med*. – 2020. – Vol. 52, No. 5. – P. 781–792.
7. Piera-Velazquez, S. Endothelial to mesenchymal transition: role in physiology and in the pathogenesis

of human diseases / S. Piera-Velazquez, S. A. Jimenez // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99, No. 2. – P. 1281–1324.

8. High glutamine increases stroke risk by inducing the endothelial-to-mesenchymal transition in moyamoya disease / Q. He [et al.] // *MedComm.* – 2024. – Vol. 5, No. 5. – Article e525.

9. Geranylgeranyl diphosphate synthase defi-

ciency aggravates lung fibrosis in mice by modulating TGF- β 1/BMP-4 signaling / M. Chen [et al.] // *Biological Chemistry.* – 2019. – Vol. 400, No. 12. – P. 1617–1627.

10. Distinct mesenchymal lineages and niches promote epithelial self-renewal and myofibrogenesis in the lung / J. A. Zepp [et al.] // *Cell.* – 2017. – Vol. 170, No. 6. – P. 1134–1148.

**E.S. Zinovkina, N.V. Chueshova, M.N. Mikhasev, A.S. Pilotovich, A.S. Kalashnikova,
O.V. Osipkina, A.S. Shaforost, A.A. Zyatkov, O.P. Shlyakhto, D.A. Zinovkin**

THE ALTERATIONS IN BMP2 AND BMP7 EXPRESSION DURING TGF- β 1-INDUCED ENDOTHELIAL-TO-MESENCHYMAL TRANSITION IN HUVEC

Endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT) represents one of the key mechanisms underlying endothelial cell transformation and contributes to the development of pulmonary fibrotic remodeling. The regulation of this process may involve alterations in the expression of bone morphogenetic proteins (BMPs); however, the expression dynamics of BMP family members during EndMT remain insufficiently characterized. The aim of this study was to investigate the temporal changes in BMP2 and BMP7 gene expression during the induction of endothelial-to-mesenchymal transition in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). The study was performed using primary HUVEC cultures at passage 3. EndMT was induced by treatment with recombinant TGF- β 1 (0,5 ng/mL). Functional alterations in cell behavior were assessed using the scratch wound healing assay. The expression levels of BMP2, BMP7, α -SMA, and TGF- β genes were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Statistical analysis was performed using the nonparametric Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test. TGF- β 1 stimulation resulted in a significant reduction in endothelial cell migratory activity. The progression of EndMT was accompanied by a gradual increase in BMP2 and α -SMA expression, along with a pronounced suppression of BMP7 expression. The most prominent molecular changes were observed after 48 h of stimulation and reached their maximum intensity by day 7. These findings demonstrate the differential regulation of BMP2 and BMP7 during EndMT and suggest that an imbalance in BMP gene expression contributes to the acquisition of a mesenchymal phenotype by endothelial cells.

Key words: *endothelial-to-mesenchymal transition, HUVEC, TGF- β 1, BMP2, BMP7, α -SMA, myofibroblasts, fibrosis*

Поступила 31.07.26

УДК 616.155.392.7-006.447-07:577.214.32
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-87-93

Ж.М. Козич¹, Н.Н. Климкович²,
Т.В. Руденкова², С.А. Костюк²,
О.В. Красько³, Ж.Н. Пугачева¹

ПРОФИЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ В ГЕНАХ МАРК-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ, РЕПАРАЦИИ ДНК/РНК, КОНТРОЛЯ И РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

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

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь;

³ГНУ «Объединённый институт проблем информатики НАН Беларуси», г. Минск, Беларусь

Плазмоклеточные новообразования (ПН) — группа заболеваний, основными представителями которых являются множественная миелома (ММ) и предшествующее ей бессимптомное состояние — моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ). ПН сопровождаются наличием различных генетических нарушений, возникающих на разных стадиях развития заболевания. К наиболее частым из них относятся изменения в генах клеточного цикла сигнального пути МАРК и репарации ДНК/РНК. В исследовании представлена распространённость мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3* у пациентов с впервые диагностированной ММ и МГНЗ.

Ключевые слова: множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределённого значения, генетические изменения

Введение

Плазмоклеточные новообразования (ПН) представляют собой опухоли из клональных плазматических клеток, характеризующиеся секрецией моноклонального иммуноглобулина. Основными вариантами ПН являются множественная миелома (ММ) и, предшествующая ей в большинстве случаев, моноклональная гаммапатия неопределённого значения (МГНЗ). Несмотря на то, что МГНЗ протекает бессимптомно, требуется наблюдение за пациентами в связи с возможностью трансформации в симптоматическую миелому в зависимости от группы риска.

Клинический прогноз ПН вариабелен и в большинстве случаев зависит от наличия генетических структурных изменений и аномалий. Продолжительность жизни пациентов с ММ варьирует от нескольких месяцев до нескольких десятилетий и зависит от индивидуального профиля риска пациента [1].

С развитием передовых технологий в последнее десятилетие ПЦР в режиме

реального времени стала широко применяться в рутинной клинической практике, благодаря чему появилась возможность выявлять новые маркёры, играющие роль в развитии ММ и её прогрессировании. Так, по частоте встречаемости наиболее частыми мутациями, наблюдаемыми при ММ, являются мутации, затрагивающие гены *KRAS* (~23%), *NRAS* (~20%), *DIS3* (~11%), *FAM46C* (~11%), *TP53* (~8%), *BRAF* (~6%) и *TRAF3* (~5%) [2]. Однако большинство мутаций встречается ещё до начала симптоматической миеломы — на стадии МГНЗ и тлеющей миеломы [3]. Так, по данным Bustoros M, et al. (2020) мутации в генах пути МАРК (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) были наиболее распространённой находкой у пациентов с тлеющей миеломой, отмеченной у 48% пациентов, и явились факторами высокого риска прогрессирования [4].

Таким образом, в настоящее время является актуальным изучение новых генетических биомаркеров, которые могли бы повысить эффективность диагностики, усовершенствовать прогнозирование тече-

ния заболевания и обеспечить персонализированный подход к лечению ПН.

Цель исследования — определить структуру и частоту изменений в генах МАРК-сигнального пути, репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла при плазмоклеточных новообразованиях

Материал и методы исследования

В исследование распространённости мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3* включены 155 пациентов с ПН, из них 102 пациента с впервые диагностированной ММ и 53 пациента с МГНЗ, наблюдавшихся в ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г. Гомель. Период наблюдения составил 60 месяцев. Медиана возраста пациентов ММ на момент диагностики была 64,5 года, МГНЗ — 64,0 года. Диагноз ММ и МГНЗ установлен согласно критериям IMWG, 2014 г. [5], стадия оценена в соответствии с Международной системой стадирования ММ [6]. Наличие у пациентов сахарного диабета и патологии сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации послужило показанием исключения данных пациентов из исследования.

Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ представлены в таблице 1.

Для определения мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*,

DIS3 использовали ПЦР в режиме реального времени. Выделение ДНК из костного мозга проводили с использованием коммерческого набора реагентов «АртСпин Эксперт» («АртБиоТех», РБ). Для определения концентрации и степени чистоты выделенной ДНК проводили спектрофотометрические исследования («NanoDrop 1000», «Thermo Fisher Scientific»), при этом определяли отношение поглощения на длинах волн 260 и 280 нм (A260/280).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием среды R, версия 4.5. Для описания частоты выявления признаков приводили абсолютные (n) и относительные (%) значения. Для сравнения частот выявления признаков использован точный критерий Фишера.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05.

Результаты исследования

За период наблюдения (60 мес.) прогрессия заболевания наблюдалась у 65 пациентов (63,7%) ММ и у 15 (28,3%) пациентов МГНЗ с медианным временным промежутком от момента инициальной диагностики 18 месяцев (от 0,2 до 63 месяцев).

В ходе проведённого молекулярно-генетического исследования в биологическом материале пациентов с ММ и МГНЗ был

Таблица 1 — Эпидемиологическая характеристика пациентов и иммунохимический вариант ММ и МГНЗ

Параметры	Группы пациентов и результаты, n (%)	
	МГНЗ (n=53)	ММ (n=102)
Возраст, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	64,0 (56,0 и 69,4)	64,5 (57,0 и 70,0)
Пол (м/ж)	37 (69,8%) / 6 (30,2%)	44 (43,1%) / 58 (56,9%)
Иммунохимический вариант ММ		
IgG	29 (54,7%)	55 (53,9%)
IgA	6 (11,3%)	20 (19,6%)
IgM	3 (5,7%)	2 (2%)
Легкие цепи иммуноглобулинов	10 (18,9%)	21 (20,6%)
Несекретирующая форма	—	3 (2,9%)
Сочетание двух видов моноклонального Ig	5 (9,4%)	1 (1%)
Стадия по ISS		
I		2 (2%)
II		80 (78,4%)
III		20 (19,6%)
Наличие прогрессии в течение периода наблюдения	15 / 28,3%	65 / 63,7%

Таблица 2 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *NRAS* у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
NRAS, rs121913250 (c.34G>T)	GG-дикий	51	100	101	99	0,999
	GT-гетерозигота	0	0	1	1	
	TT-мутантный	0	0	0	0	
NRAS, rs121913237 (c.35G>C)	GG-дикий	50	98	101	99	0,999
	GC-гетерозигота	1	2	1	1	
	CC-мутантный	0	0	0	0	
NRAS, rs121434596 (c.38G>A)	GG-дикий	51	100	101	99	0,999
	GA-гетерозигота	0	0	1	1	
	AA-мутантный	—	—	—	—	
NRAS, rs121913254 (c.181C>A)	CC-дикий	44	86,3	87	85,3	0,999
	CA-гетерозигота	4	7,8	9	8,8	
	AA-мутантный	3	5,9	6	5,9	
NRAS, rs11554290 (c.182A>T и c.182A>G)	AA-дикий	47	97,9	97	97	0,784
	AT-гетерозигота	1	2,1	2	2	
	AG-гетерозигота	9	17,6	20	19,6	
	TT-мутантный	0	0	1	1	
	GG-мутантный	3	5,9	2	2	

выявлен широкий спектр и высокая распространённость мутаций в генах сигнального пути MAPK (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) и полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3*.

Не обнаружено статистически значимых различий распространённости мутаций в генах *NRAS*, *KRAS* и *BRAF* и полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3* между группами пациентов с ММ и МГНЗ ($p>0,05$) (таблицы 2–5), что может свидетельствовать о единой природе опухолевого процесса и согласуется с данными Seckinger A et al., 2016 [3], которые продемонстрировали частоту встречаемости этих изменений в 20% случаев при МГНЗ.

В результате анализа данных установлено, что при ММ мутации в генах *NRAS* и *KRAS* обнаруживались чаще в сравнении с другими мутациями (39,2% и 68,6% соответственно), что согласуется с литературными данными, в соответствии с которыми мутации, затрагивающие сигнальный путь RAS, встречаются почти в 50% случаев симптоматической ММ [7].

В гене *NRAS* у пациентов с ММ и МГНЗ преобладал дикий генотип. Наиболее распространёнными в гене *NRAS* были полиморфизмы, ассоциированные

с аминокислотными заменами в 61 кодоне: rs11554290 (182A>G и 182A>T) и rs121913254 (181C>A). Также у пациентов обеих групп были выявлены единичные случаи полиморфизмов rs121913250, rs121913237, rs121434596, ассоциированных с аминокислотными заменами в 12 и 13 кодонах (таблица 2).

Среди пациентов обеих групп суммарная доля гетерозиготного и мутантного генотипов *NRAS* составила более 10% для полиморфизма rs121913254 и более 20% — для полиморфизма rs11554290. Статистически значимых отличий по распространённости различных генотипов, а также диких и мутантных аллелей в гене *NRAS* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$).

В ходе анализа распределения различных геновариантов в гене *KRAS* у пациентов с ММ и МГНЗ определено, что среди пациентов обеих групп доминирующими также были дикие генотипы. В гене *KRAS* высокий уровень распространённости мутантных аллелей в составе гетерозиготных и мутантных генотипов был зафиксирован для трёх полиморфизмов: rs121913530 (с.34G>C и с.34G>T), rs112445441 (с.38G>A)

Таблица 3 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *KRAS* у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
KRAS, rs121913530 (с. 34G>C и с.34G>T)	GG-дикий	32	62,7	65	63,7	0,539
	GC-гетерозигота	10	19,6	20	19,6	
	GT-гетерозигота	3	5,9	3	2,9	
	CC-мутантный	4	7,8	13	12,7	
	TT-мутантный	2	3,9	1	1	
KRAS, rs121913529 (с.35G>T и с.35G>C)	GG-дикий	40	78,4	73	71,6	0,438
	GT-гетерозигота	5	9,8	17	16,7	
	GC-гетерозигота	6	11,8	9	8,8	
	TT-мутантный	0	0	3	2,9	
	CC-мутантный	—	—	—	—	
KRAS, rs112445441 (с.38G>A)	GG-дикий	36	70,6	72	70,6	0,566
	GA-гетерозигота	7	13,7	19	18,6	
	AA-мутантный	8	15,7	11	10,8	
KRAS, rs121913238 (с.181C>A)	CC-дикий	51	100	100	98	0,553
	CA-гетерозигота	0	0	2	2	
	AA-мутантный	—	—	—	—	
KRAS, rs121913240 (с.182A>C)	AA-дикий	50	98	101	99	0,999
	AC-гетерозигота	1	2	1	1	
	CC-мутантный	—	—	—	—	

Таблица 4 — Результаты выявления полиморфных вариантов гена *BRAF* у пациентов с МГНЗ и ММ

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления				p
		Пациенты с МГНЗ (n=53)		Пациенты с ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
BRAF, rs113488022 (с.1799T>A)	ТТ-дикий	38	74,5	79	77,5	0,288
	ТА-гетерозигота	12	23,5	16	15,7	
	АА-мутантный	1	1,9	7	6,9	

и rs121913529 (с.35G>T и с.35G>C). Суммарная доля образцов, несущих нуклеотидные замены, в составе гетерозиготных и мутантных генотипов для данных полиморфизмов превышала 20% в обеих группах пациентов. Статистически значимых отличий по распространённости различных генотипов, а также диких и мутантных аллелей в гене *KRAS* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$) (таблица 3).

Согласно немногочисленным литературным данным мутации *BRAF* встречаются в 30–40% случаев ММ и связаны с большей опухолевой нагрузкой, более высокой стадией R-ISS, сложным кариотипом, а также более короткой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования заболевания [8].

В нашем исследовании мутация *BRAF* обнаруживалась значительно реже — в 22,5% случаев у пациентов ММ. При этом в изученных образцах биологического материала наряду с преимущественным распространением дикого генотипа TT была обнаружена нуклеотидная замена 1799T>A, которая ассоциирована с аминокислотной заменой в кодоне 600 (таблица 4). Суммарная доля образцов, несущих нуклеотидные замены в составе гетерозиготных и мутантных генотипов *BRAF* для группы пациентов с МГНЗ, составила 21,67%, а для пациентов с ММ — 23,71 процента. Статистически значимых отличий по распространённости дикого, гетерозиготного и мутантного генотипов, а также дикого и мутантного аллелей в

составе полиморфизма с.1799Т>А в гене *BRAF* между группами пациентов с ММ и МГНЗ установлено не было ($p>0,05$).

При анализе данных распространённости полиморфизмов в генах *ATM*, *DIS3* и *TP53* обнаружен высокий уровень распространённости полиморфизмов в гене *ATM* среди пациентов ММ — 83,3 процента. Распространённость полиморфизма гена *DIS3* при ММ составила 12,7%, а при МГНЗ — 7,5%, что согласуется с литературными данными, согласно которым полиморфизмы в генах *DIS3* встречаются в 10% случаев пациентов ММ [9] и часто связаны с более короткой общей выживаемостью, особенно в сочетании с делецией 13q [10]. Todoerti K. et al. (2021) показал, что наличие полиморфизма в гене *DIS3* мо-

жет играть роль в механизмах трансформации и прогрессировании ММ [11].

В нашем исследовании для гена *ATM* установлен высокий уровень распространённости полиморфизмов (rs189037 (с.-111G>A); rs228590 (с.49238C>T); rs1801516 (с.5557G>A)) среди пациентов с ММ и МГНЗ (выше 80% в каждой группе). Среди пациентов с ММ распространённость полиморфизмов в гене *ATM* составила 83,51% а среди пациентов с МГНЗ — 85,0 процентов. Наиболее высокая распространённость как по мутантному (16,7%), так и по гетерозиготному (53,9%) генотипам, в гене *ATM* была зарегистрирована у обследованных пациентов для полиморфизма rs228590 (с.49238C>T) (таблица 5). Статистически значимых отличий по ча-

Таблица 5 — Результаты выявления полиморфных вариантов генов репарации ДНК/РНК, контроля и регуляции клеточного цикла у пациентов с плазмоклеточными новообразованиями

Ген, полиморфизм	Генотип	Частота выявления у пациентов с МГНЗ и ММ				p
		МГНЗ (n=53)		ММ (n=102)		
		n	%	n	%	
ATM rs189037 с.-111G>A	GG -дикий	28	54,9	53	52	0,358
	GA-гетерозигота	21	41,2	48	47,1	
	AA-мутантный	2	3,9	1	1	
ATM rs228590 с.49238C>T	CC-дикий	14	27,5	30	29,4	0,827
	CT-гетерозигота	30	58,8	55	53,9	
	TT-мутантный	7	13,7	17	16,7	
ATM rs1801516 с.5557G>A	GG-дикий	34	66,7	69	67,6	0,999
	GA-гетерозигота	16	31,4	32	31,4	
	AA-мутантный	1	2	1	1	
DIS3 rs1160840972 A1490G	AA-дикий	51	100	98	96,1	0,999
	AG-гетерозигота	0	0	4	3,9	
	GG-мутантный	—	—	—	—	
DIS3 rs2138206374 C1463T	CC-дикий	49	96,1	98	96,1	0,999
	CT-гетерозигота	2	3,9	4	3,9	
	TT-мутантный	-	-	-	-	
DIS3 rs2138153318 T2338C	TT-дикий	49	96,1	97	95,1	0,999
	TC-гетерозигота	2	3,9	5	4,9	
	CC-мутантный	—	—	—	—	
TP53 rs1042522 с.215C>G	CC-дикий	6	11,8	14	13,7	0,587
	CG-гетерозигота	16	31,4	39	38,2	
	GG-мутантный	29	56,9	49	48	
TP53 rs1800372 с.639T>G	TT-дикий	49	96,1	92	90,2	0,558
	TG-гетерозигота	2	3,9	9	8,8	
	GG-мутантный	0	0	1	1	
TP53 rs1625895 с.672+62A>G	AA-дикий	1	2	3	2,9	0,999
	AG-гетерозигота	13	25,5	27	26,5	
	GG-мутантный	37	72,5	72	70,6	

стоте выявления однонуклеотидных замен в гене *ATM* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5). Установлен высокий уровень частоты мутантных аллелей в гене *ATM* (до 20% в составе мутантных генотипов и до 70% в составе гетерозиготных генотипов).

Статистически значимых отличий по частоте выявления однонуклеотидных замен в гене *DIS3* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было. Ни для одного из изученных полиморфизмов в гене *DIS3* (rs1160840972 (с.1490A>G); rs2138206374 (с.1463C>T); rs2138153318 (с.2338T>C)) не было обнаружено присутствие гомозиготного генотипа по мутантному аллелю как в группе МГНЗ, так и при ММ. Частота выявления гетерозиготных генотипов в каждом варианте составила от 3,9% до 4,9% (таблица 5).

Для гена *TP53* установлен высокий уровень распространённости полиморфизмов rs1042522 (с.215C>G) и rs1625895 (с.672+62A>G) среди пациентов с ММ, (таблица 5). Генетический полиморфизм *TP53* rs1800372 (с.639T>G) встречался значительно реже: 3,9% случаев при МГНЗ и 8,8% при ММ (таблица 5). Распространённость полиморфизмов в гене *TP53* при МГНЗ составила 88,3% для варианта rs1042522 (с.215C>G) и 98% — для варианта rs1625895 (с.672+62A>G) (таблица 5). При ММ в гене *TP53* полиморфный вариант rs1042522 (с.215C>G) встречался в 86,2% случаев, а вариант rs1625895 (с.672+62A>G) зарегистрирован у 97,1% пациентов (таблица 5). Статистически значимых отличий по частоте выявления полиморфизмов в гене *TP53* между группами пациентов с ММ и МГНЗ выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 5).

Анализ сочетаний изучаемых мутаций и генетических полиморфизмов у пациентов с ММ показал, что среди имеющих комбинаций наиболее часто встречались генетические изменения *KRAS+ATM* (32,8%), а также *KRAS+NRAS+ATM* (29,7%). Примерно с равной частотой обнаружены сочетания изменений в генах *NRAS+KRAS* (9,4%),

NRAS+ATM (9,4%), *DIS3+KRAS+ATM* (7,8%), *DIS3+NRAS+KRAS+ATM* (7,8%). Минимальную частоту встречаемости имело сочетание полиморфизмов в генах *DIS3+ATM* (3%).

Заключение

У большинства пациентов с ММ и МГНЗ встречаются мутации в генах MAPK-сигнального пути (*KRAS*, *NRAS* и *BRAF*) и полиморфизмы генов *ATM* и *TP53*.

Статистически значимых различий распространённости мутаций в генах *NRAS*, *KRAS*, *BRAF* и полиморфизмов генов *ATM*, *DIS3*, *TP53* между группами пациентов с ММ и МГНЗ не установлено ($p>0,05$).

Доминирующими у пациентов с ММ и МГНЗ оказались следующие нуклеотидные замены: в гене *KRAS*: rs121913530 (34G>C/T) и/или rs121913529 (35G>T/C) и/или rs112445441 (38G>A); в гене *NRAS*: rs121913254 (181C>A) и/или rs11554290 (182A>T/G); в гене *ATM*: rs189037 (–111G>A) и/или rs228590 (49238C>T) и/или rs1801516 (5557G>A); в гене *DIS3*: rs1160840972 (1490A>G) и/или rs2138206374 (1463C>T) и/или rs2138153318 (2338T>C).

Библиографический список

1. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma: an IMWG Research Project / S. Z. Usmani [et al.] // Blood Cancer Journal. – 2018. – Vol. 8, No. 12. – P. 123.
2. Genome-wide somatic alterations in multiple myeloma reveal a superior outcome group / M. K. A. Samur [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 27. – P. 3107–3118.
3. Asymptomatic multiple myeloma: background of progression, evolution, and prognosis / A. Seckinger [et al.] // Blood. – 2016. – Vol. 128, No. 22. – P. e235.
4. Genomic profiling of smoldering multiple myeloma identifies patients at a high risk of disease progression / M. Bustoros [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, No. 21. – P. 2380–2389.
5. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma / S. V. Rajkumar [et al.] // The Lancet Oncology. – 2014. – Vol. 15, No. 12. – P. e538–e548.
6. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management / S. V. Rajkumar // American Journal of Hematology. – 2018. – Vol. 93, No. 8. – P. 1091–1110.

7. Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms / L. De Leval [et al.] // Blood. – 2022. – Vol. 140, No. 21. – P. 2193–2227.
8. Plasma cell myeloma with RAS/BRAF mutations is frequently associated with a complex karyotype, advanced stage disease, and poorer prognosis / N. Li [et al.] // Cancer Medicine. – 2023. – Vol. 12, No. 13. – P. 14293–14304.
9. A compendium of DIS3 mutations and associated transcriptional signatures in plasma cell dyscrasias / M. Lionetti [et al.] // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6, No. 28. – P. 26129–26145.
10. BRAF and DIS3 mutations associate with adverse outcome in a long-term follow-up of patients with multiple myeloma / E. M. Boyle [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2020. – Vol. 26, No. 10. – P. 2422–2432.
11. DIS3 mutations in multiple myeloma impact the transcriptional signature and clinical outcome / K. Todoerti [et al.] // Haematologica. – 2021. – Vol. 107, No. 4. – P. 921–932.

**Zh.M. Kozich, N.N. Klimkovich, T.V. Rudenkova, S.A. Kostyuk,
O.V. Kras'ko, J.N. Pugacheva**

**PROFILE OF GENE ALTERATIONS IN THE MAPK SIGNALING
PATHWAY, DNA/RNA REPAIR, AND CELL CYCLE CONTROL
AND REGULATION IN PLASMA CELL NEOPLASMS**

Plasma cell neoplasms (PN) are a group of diseases, the main representatives of which are multiple myeloma (MM) and its asymptomatic predecessor, monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). PN are accompanied by various genetic abnormalities that arise at different stages of the disease. The most common of these include alterations in the cell cycle genes of the MAPK signaling pathway and DNA/RNA repair. This study presents the prevalence of KRAS, NRAS, and BRAF gene mutations and ATM and DIS3 gene polymorphisms in patients with newly diagnosed MM and MGUS.

Key words: *multiple myeloma, monoclonal gammopathy of undetermined significance, genetic changes*

Поступила 24.07.26

УДК 616.127-005.4-008.3-073.96-071
DOI: 10.58708/2074-2088.2026-3(39)-94-100

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

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГИПОКСИИ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ НА РАЗБОРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

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

ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная компьютерная томография миокарда с физической нагрузкой — перспективная современная методика для оценки перфузии миокарда. Данный метод позволяет выявить перфузионные дефекты, оценить регионарную и глобальную сократимость, определить жизнеспособность кардиомиоцитов в зоне ишемии, а также охарактеризовать метаболические и иннервационные процессы в миокарде. Целью данной статьи является оценка на основании клинического случая роли однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с физической нагрузкой для оценки нарушения в диагностике ишемической болезни сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Полученные данные показывают, что применение однофотонной перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой у пациентов с ХОБЛ клинически обосновано: оно обеспечивает надёжную стратификацию риска ИБС, позволяет верифицировать дисфункцию правого желудочка и может служить руководством к выбору тактики реваскуляризации, что особенно актуально у пациентов со значимой лёгочной патологией.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, ишемическая болезнь сердца, ЭКГ-синхронизированная перфузионная ОФЭКТ миокарда в покое и с физической нагрузкой, коронарография, КТ коронарография, эхокардиография

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Она создаёт значительную нагрузку на системы здравоохранения из-за частых госпитализаций, инвалидности и преждевременной смерти [1]. Согласно отчётам Всемирной организации здравоохранения, от неё ежегодно умирает более 3 миллионов человек. Болезнь неизлечима, но предотвратить, и в последние годы её ведение претерпело значительные изменения благодаря обновлённым клиническим рекомендациям.

В свою очередь ХОБЛ и нарушение лёгочной функции являются независимыми предикторами повышения частоты сердечно-сосудистых событий [2, 3]. Согласно данным ряда исследований, снижение по-

казателя объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) демонстрирует сопоставимую с основными классическими факторами сердечно-сосудистого риска прогностическую значимость в отношении сердечно-сосудистой смертности. В проспективном исследовании The Lung Health Study (n=5887, курящие лица в возрасте 35–60 лет с бронхиальной обструкцией средней степени тяжести) установлено, что уменьшение ОФВ₁ на 10% ассоциировано с увеличением общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, а риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) — на 20% [4].

Согласно данным компьютерной базы The Health Improvement Network (Великобритания), представленным J. Feary и N. Barnes на ежегодном конгрессе ERS в

2009 году, у пациентов с ХОБЛ риск диагностирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 5 раз выше, чем в популяции без ХОБЛ. В возрастной группе 35–45 лет вероятность наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у лиц с ХОБЛ возрастает в 7,6 раза. Кроме того, у молодых пациентов с ХОБЛ риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 12 раз [5].

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, ключевым компонентом которых является ИБС, определяет значительную финансовую нагрузку на здравоохранение. При выявлении значимых стенозов коронарных артерий реваскуляризация миокарда на фоне медикаментозной терапии улучшает прогноз, что диктует необходимость тщательного скрининга пациентов перед инвазивной коронароангиографией (КАГ). Традиционная стратегия включает оценку предтестовой вероятности (ПТВ) и проведение неинвазивных тестов на ишемию [6, 7]. Однако частота выявления необструктивного поражения КА при КАГ остаётся недопустимо высокой [8–10]. В крупном регистровом исследовании была установлена слабая взаимосвязь между результатами большинства неинвазивных проб и наличием гемодинамически значимых стенозов, что поставило под вопрос их диагностическую ценность в предварительном отборе пациентов [8]. Это потребовало пересмотра диагностической концепции [11]. Следуя актуальным европейским рекомендациям [7], рутинное использование нагрузочных ЭКГ-тестов нецелесообразно ввиду низкой чувствительности; диагностическим стандартом являются стресс-визуализирующие методики — эхокардиография с нагрузкой, перфузионная сцинтиграфия миокарда (ОФЭКТ) и стресс-МРТ сердца.

С точки зрения клинической значимости радионуклидные методы отличаются высокой чувствительностью и объективностью на различных стадиях заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это крайне важно с учётом сохраняющейся согласно мировой статистике высокой смертности

от кардиологических заболеваний, в особенности — ишемической болезни сердца [12, 13]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда представляет собой радионуклидный способ визуализации, применяемый для анализа перфузии в миокарде левого желудочка. Метод основан на введении меченых радиоизотопами фармакологических средств, обладающих тропностью к сердечной мышце, с последующей регистрацией их распределения посредством детекторов, улавливающих гамма-излучение. С их помощью оцениваются глобальная и регионарная сократительная способность сердца, выявляются зоны сниженной перфузии, определяется жизнеспособность кардиомиоцитов в условиях ишемии, а также изучаются метаболические и иннервационные характеристики миокарда [14].

Цель исследования — оценить возможность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с физической нагрузкой для оценки нарушения перфузии миокарда, кардиоваскулярных рисков при хронической обструктивной болезни лёгких на примере клинического случая.

Клинический случай

Пациент К. 56 лет госпитализирован в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») с жалобами на периодический приступообразный кашель сухого характера после перенесённых ОРВИ, одышку при физической нагрузке, перебои в работе сердца, периодически возникающее чувство сдавления в грудной клетке. Данные жалобы беспокоят в течение года. Постоянно принимает теofilлин в таблетках, при возникновении приступов удушья — сальбутамол ингаляционно. Также последнее время пациента стали беспокоить перебои в работе сердца. Был выставлен предварительный диагноз «хронический бронхит курильщика. ХОБЛ? Бронхиальная астма?».

Таблица 1 — Структурно-функциональные характеристики по данным ЭхоКГ

Показатели	Значения
Межжелудочковая перегородка, мм	10,0
Задняя стенка ЛЖ, мм	10,0
КДР, мм	52,0
КСР, мм	34,0
Масса миокарда ЛЖ по формуле «площадь — длина», г/м ²	134,6
ФВ ЛЖ (2D Simpson), %	60,0
IVRT, мс	84,0
DT, мс	180,0
E, см/с	55,0
A, см/с	66,0
e' later, см/с	9,0
e' sept, см/с	10,0
E/e'	6,0
E/A	0,83
Передне-задний размер ЛП, мм	28,0
LAVI, мл/м ²	32,2
СД ЛА, мм.рт.ст.	27,0

Сокращения: КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление лёгочной артерии, ФВ — фракция выброса, скорости пиков E, A, отношение E/A, время замедления пика E (DTE), пиковая скорость раннего диастолического движения септальной (e'septal) и латеральной (e'lateral) частей митрального фиброзного кольца, индексы раннего диастолического наполнения ЛЖ (E/e'septal, E/e'lateral, E/e' среднее).

Объективно при осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное, температура тела 36,6 градуса, вес 82 кг, рост 183 см, ИМТ 24,5 кг/м², сознание ясное, кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые бледные. В лёгких дыхание жёсткое, свистящие хрипы над всей поверхностью левого лёгкого, частота дыхания 18 в минуту, SpO₂ 93%, тоны сердца ясные, ритмичны. Уровень АД 120/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 64 уд./мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме. Периферических отёков нет.

Пациенту была проведена компьютерная томография органов грудной клетки

(КТ ОГК): лёгочные поля без очаговых и инфильтративных теней. Отмечаются умеренные проявления центрилобулярной эмфиземы, в умеренном количестве мешотчатые бронхоэктазы до 6 мм. Главные долевые, сегментарные бронхи проходимы. Лимфоузлы средостения не увеличены. Средостение не смещено. Жидкость в плевральной полости не выявлена. Сердце не увеличено. В проекции аорты и коронарных артерий определяются единичные кальцинаты. Заключение: нерезкие проявления центрилобулярной эмфиземы, бронхоэктатической болезни.

При проведении ЭхоКГ камеры сердца не расширены, клапанный аппарат не изменён, нормальная систоло-диастолическая функция левого желудочка (таблица 1).

Учитывая жалобы на пациента на перебои в работе сердца было выполнено холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ). По результатам установлено: основной ритм у пациента был синусовый, средняя ЧСС составила 73 уд/мин, минимальная ЧСС — 50 уд/мин (зарегистрирована в 01:43:51), максимальная ЧСС — 125 уд/мин (зарегистрирована в 06:17:13). За время мониторирования зарегистрированы желудочковые экстрасистолы 9137 (9,48%), в числе которых одиночных — 9127, парных — 5; желудочковая бигеминия — 14 (компл: 47), желудочковая тригеминия — 368 (компл: 4061). Предсердные экстрасистолы составили 16 (0,02%). Диагностически значимой и достоверной (более 1 мм для депрессии / 2 мм для элевации) и дольше 1 мин) динамики сегмента ST не зарегистрировано. Субмаксимальная возрастная ЧСС (75%) достигнута.

Учитывая частую желудочковую экстрасистолию по ХМЭКГ, периодически возникающее чувство сдавления в грудной клетке, высокий уровень общего холестерина в биохимическом анализе крови — 7,1 ммоль/л, наличии в проекции аорты и коронарных артерий единичных кальцинатов по данным КТ ОГК, было принято решение о проведении пациенту ЭКГ-синхронизированной ОФЭКТ с фи-

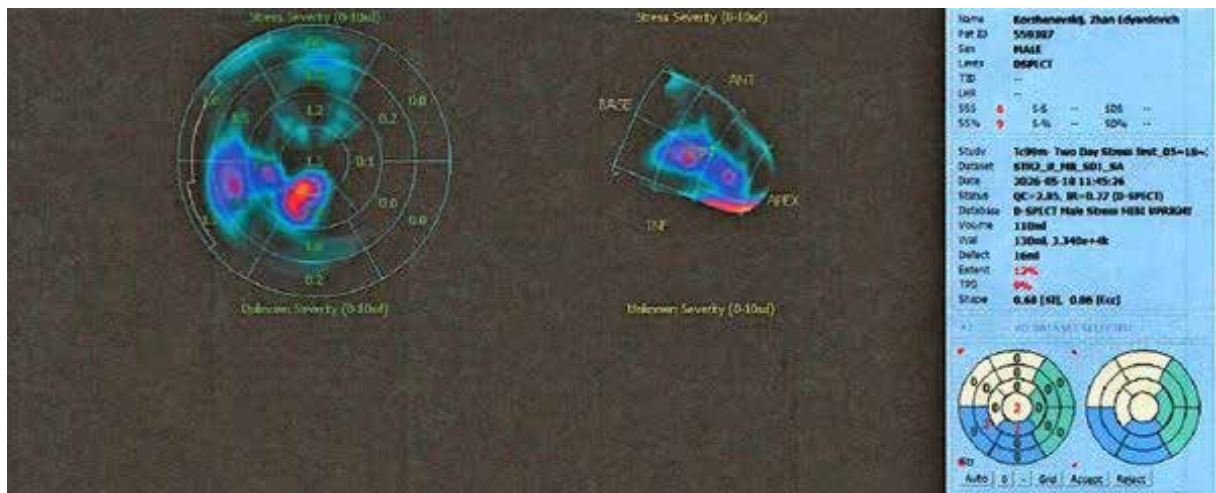


Рисунок 1 — Перфузионные томосцинтиграммы в покое

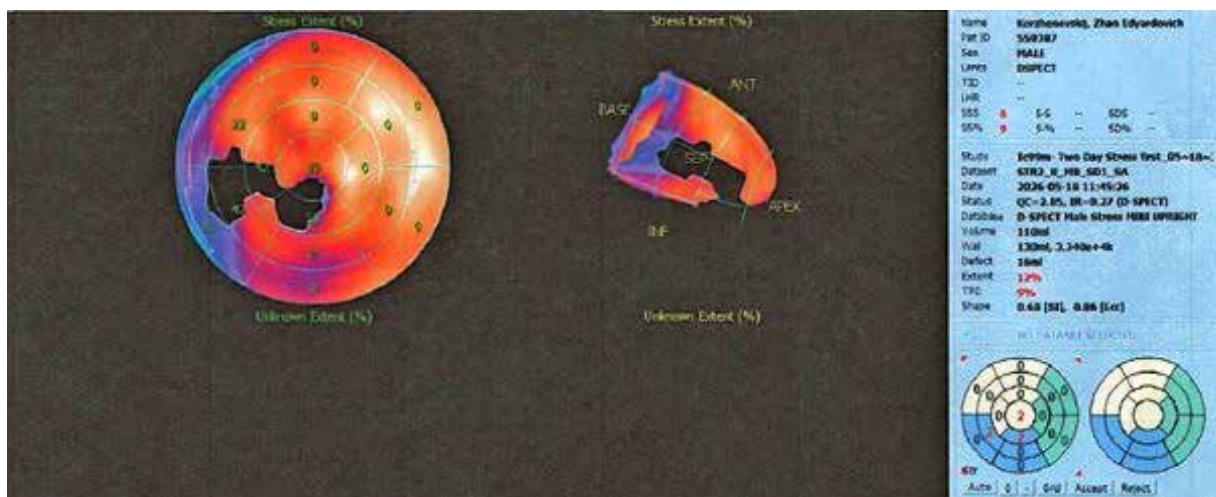


Рисунок 2 — Стабильный дефект перфузии в сочетании с нагрузочной пробой

зической нагрузкой (ВЭМП) для оценки нарушения перфузии миокарда и кардиоваскулярных рисков. Исследование проводилось с использованием радиофармпрепарата Тс-99m-MIBITop. Выполнено по двухдневному протоколу в последовательности STRESS/REST. Продолжительность нагрузки — 9 мин, максимально достигнутая мощность — 150 Вт. Достигнутая ЧСС — 146 уд. в мин. (100% от субмаксимальной ЧСС). Критерий прекращения нагрузки — достижение субмаксимальной ЧСС. Электрокардиографические данные: ишемических изменений сегмента ST не выявлено, проба отрицательная. На высоте нагрузки у пациента развилась выраженная обструктивная реакция с приступом удушья. Приступ купирован ингаляцией 2-х доз сальбутамола 100 мкг в одной дозе.

Оценка перфузии: при проведении нагрузочной пробы определяется значительный по распространённости (Extent 12%) и от незначительной до умеренной по степени тяжести гипоперфузионная зона (зона стресс-индуцированной ишемии) (Severity 3,1 sd) апикального сегмента ЛЖ, периапикального сегмента нижней стенки ЛЖ, среднего сегмента нижнеперегородочной обл. ЛЖ. Общий объём перфузионных нарушений (TPD) при нагрузке — 7 процентов. Суммарный стресс-счет (SSS) — 5 баллов, SDS — 5 баллов.

Оценка сократительной функции: после нагрузки определяется лёгкий гипокинез средних и базальных сегментов передне-, нижнеперегородочной области левого желудочка (ЛЖ), передней стенки ЛЖ с лёгким снижением систолического

Таблица 2 — Модификаторы по шкале CAD-RADS 2.0 — 2022 г.

Модификатор	Р (наличие бляшек) SIS	HPR (наличие бляшек высокого риска)	Кальциноз	N (недиагностические сегменты)			CAD-RADS степени стеноза, %					
				Артефакты	Диаметр сосуда <1,5 мм	Не подлежит оценке	0	1–24	25–49	50–69	70–99	100
LM							x					
LAD 1 сегмент	x		x					x				
2 сегмент							x					
3 сегмент							x					
D1							x					
D2							x					
LCX 1 сегмент							x					
2 сегмент							x					
OM 1							x					
OM2							x					
RCA 1 сегмент							x					
2 сегмент							x					
3 сегмент							x					
R-PLB							x					
R-PDA							x					
P (1–4):1				CAD-RADS (0–5):1								

утолщения базального сегмента передней стенки ЛЖ. ФВ нормальная — 49% (при норме у мужчин более 45%). Конечный диастолический объём (КДО) и конечный систолический объём (КСО) не увеличены. Резюме: значительная нагрузочная ишемия нижней и нижнеперегородочной обл. ЛЖ (вероятно, бассейн ПКА) с рискованным миокардом 12 процентов. Лёгкий постнагрузочный стэннинг перегородочных сегментов ЛЖ и частично передней стенки ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ нормальная. Риск коронарных событий промежуточный. Рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении коронароангиографии.

Учитывая полученные данные, было принято решения о проведении пациенту КТ коронарографии с целью подсчёта коронарного кальция. По результатам исследования индекс коронарного кальция общий — 22 ЕД (по полу/возрасту соответствует 40 перцентилу). Тип кровоснабжения сердца — праводоминантный.

Балл Агатстона напрямую коррелирует с риском будущих сердечно-сосудистых событий. Индекс нашего пациента соответствует низкому или умеренному риску, что говорит о минимальном незначительном (необструктивном) стенозе и требует модификации факторов риска, профилактической терапии.

Таким образом, учитывая полученные данные у пациентов с ХОБЛ, несмотря на положительный результат стресс-индуцированной ОФЭКТ со значимой зоной стресс-индуцированной ишемии в нижней стенке ЛЖ, диагностически требующие проведения коронарографии, не всегда является истиной ишемией в области правой коронарной артерии (ПКА), которая кровоснабжает нижнюю стенку ЛЖ, а может быть обусловлена феноменом обкрадывания ПКА ЛЖ за счёт гиперваскуляризации правого желудочка, который также кровоснабжается за счёт неё. То есть, перегрузка правого желудочка у пациента с ХОБЛ с развившейся на нагрузке

выраженной бронхообструктивной реакцией может привести к переоценке степени тяжести ишемического поражения миокарда при проведении ОФЭКТ, что должно учитываться при проведении исследования у пациентов с бронхолегочной патологией.

Заключение

Проведённый анализ свидетельствует о том, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография с физической нагрузкой представляет собой клинически значимый и технически реализуемый инструмент оценки состояния миокарда при хронической обструктивной болезни лёгких. Метод эффективно решает две ключевые задачи: во-первых, позволяет количественно оценить перфузионные дефекты и суммарный стресс-счёт, ассоциированный с повышенным риском инфаркта миокарда и сердечной смертности; во-вторых, ОФЭКТ предоставляет объективные критерии для диагностики лёгочной гипертензии и перегрузки правого желудочка, что значимо для прогнозирования течения заболевания. Учитывая безопасность нагрузочных проб и высокую прогностическую ценность получаемых данных, включение ОФЭКТ в алгоритм обследования пациентов с ХОБЛ целесообразно для оптимизации кардиологической тактики и предотвращения осложнений. При этом следует учитывать, что при выраженной обструктивной реакции со стороны бронхолегочной системы на фоне физической нагрузки положительный результат ОФЭКТ не всегда является проявлением только обструктивного поражения коронарных артерий, но и признаком перегрузки правого желудочка, что следует учитывать при оценке полученных результатов.

Библиографический список

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: отчет за 2025 год / Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. – 2025. – URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report> (дата обращения: 24.02.2026).
2. Sin, D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and

mortality / D. D. Sin, S. F. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2, No. 1. – P. 8–11. – DOI: 10.1513/pats.200404-032MS.

3. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial / K. M. Kunisaki [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 198, No. 1. – P. 51–57. – DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.

4. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N. R. Anthonisen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, No. 3. – P. 333–339. – DOI: 10.1164/rccm.2110093.

5. Feary, J. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J. Feary, N. Barnes // 19th Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), 13 Sept. 2009 : abstracts. – 2009. – P. 962.

6. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease / S. D. Fihn [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, No. 24. – P. e44–e164. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.

7. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3003. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs296.

8. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice / M. R. Patel [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 167, No. 6. – P. 846–852.e2. – DOI: 10.1016/j.ahj.2014.03.001.

9. Гайсёнок, О. В. Определение показаний к проведению коронарографии у пациентов без клинических проявлений заболевания и больных со стабильной стенокардией / О. В. Гайсёнок, С. Ю. Марцевич // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 57–62.

10. Частота выявления интактных коронарных артерий в зависимости от показаний для плановой коронарной ангиографии / Е. В. Корок [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 52–59. – DOI: 10.15829/1560-4071-2016-2-52-59.

11. Testing in patients with stable coronary artery disease: the debate continues / U. Sechtem [et al.] // Circ. J. – 2016. – Vol. 80, No. 4. – P. 802–810. – DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0220.

12. Информационный бюллетень ВОЗ № 317 / Всемирная организация здравоохранения. – 2015.

13. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases / National Heart, Lung, and Blood Institute. – Bethesda, MD : National Heart, Lung, and Blood Institute, 2012. – URL: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_Chart-Book.pdf (date of access: 18.07.2026).

14. Аншелес, А. А. Ядерная кардиология : монография / А. А. Аншелес, В. Б. Сергиенко ; под ред. В. Б. Сергиенко. – М. : ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, 2021. – 511 с.

**A.V. Rodzina, D.I. Haurylenka, N.I. Karzhaneuskaya, S.V. Zybleva,
A.A. Romaniva, A.P. Salivontchik, K.S. Tsikhonova**

**SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF MYOCARDIAL
HYPOXIA IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE IN A CLINICAL CASE STUDY**

Exercise-guided single-photon emission computed tomography (SPECT) of the myocardium is a promising modern technique for assessing myocardial perfusion. This method allows for the evaluation of regional and global contractility, the identification of perfusion defects, the determination of cardiomyocyte viability in the ischemic zone, and the characterization of metabolic and innervational processes in the myocardium. The objective of this article is to evaluate, based on a clinical case, the role of exercise-guided SPECT for assessing abnormalities in the diagnosis of coronary artery disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The obtained data show that the use of single-photon myocardial perfusion scintigraphy with stress in patients with COPD is clinically justified: it provides reliable stratification of the risk of coronary heart disease, allows verification of right ventricular dysfunction and can serve as a guide for the choice of revascularization tactics, which is especially important in patients with significant pulmonary pathology.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, ECG-synchronized myocardial perfusion SPECT at rest and with exercise, coronary angiography, CT coronary angiography, echocardiography*

Поступила 24.07.26

PREVALENCE OF HYPERTENSION AND ASSOCIATED OCCUPATIONAL FACTORS AMONG STEEL AND CERAMIC TILE WORKERS IN VIETNAM¹*National Institute of Occupational and Environmental Health, Hanoi, Vietnam;*²*Vietnam–Russia Tropical Center, Hanoi, Vietnam*

Hypertension is one of the most prevalent non-communicable diseases worldwide and a leading risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Industrial workers, particularly those exposed to unfavorable working conditions and high work intensity, may be at increased risk. However, evidence on hypertension among industrial workers operating under tropical hot and humid conditions remains limited.

We aimed to determine the prevalence of hypertension and analyze associated factors among steel workers and ceramic tile workers in Vietnam.

A cross-sectional descriptive study was conducted in 2022 among 1 228 production workers from two industrial enterprises, including 836 steel workers and 392 ceramic tile workers. Blood pressure was measured using a standardized protocol. Structured interviews were used to collect information on sociodemographic characteristics, working conditions, job stress, smoking, and alcohol consumption. Hypertension was defined according to Vietnamese Ministry of Health guidelines. Data were analyzed using descriptive statistics and binary analyses to estimate crude odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95% CIs).

The overall prevalence of hypertension was 22,3%. Ceramic tile workers exhibited a higher prevalence of hypertension (39,8%) compared with steel workers (14,1%) ($p < 0.001$). Workers aged ≥ 35 years had a higher likelihood of hypertension than those aged < 35 years (OR = 2,2; 95% CI: 1,71–2,95). Similarly, workers with a working duration of ≥ 10 years were more likely to have hypertension than those with < 10 years of employment (OR = 3,6; 95% CI: 2,70–4,85). High proportions of workers reported smoking and harmful alcohol consumption in both occupational groups.

Conclusion. Hypertension represents an important occupational health problem among industrial workers in Vietnam, particularly among older workers and those with longer working duration, highlighting the potential role of prolonged exposure to unfavorable working conditions in tropical industrial settings.

Key words: *Hypertension; industrial workers; steel workers; ceramic tile workers; occupational health; tropical climate*

Introduction

Hypertension is one of the most common non-communicable diseases worldwide and represents a leading risk factor for cardiovascular diseases, stroke, and chronic kidney disease.

According to the World Health Organization, the number of adults living with hypertension has increased rapidly in recent decades, reaching more than 1.2 billion people globally, with the majority residing in low- and middle-income countries [1]. Hyperten-

sion does not only contribute significantly to premature mortality but also causes long-term impairment of health, reduces quality of life and work capacity, and places a substantial burden on healthcare systems and socio-economic development.

Recent epidemiological studies have reported that the prevalence of hypertension among Vietnamese adults ranges from approximately 20% to 30%, with higher rates observed among men, older age groups, and individuals

with unhealthy lifestyles such as smoking and harmful alcohol consumption [2, 3].

However, most studies on hypertension in Vietnam have primarily focused on the general population, while evidence among industrial workers remains limited. Industrial workers constitute a specific occupational group that is frequently exposed to multiple adverse factors related to working conditions, including high ambient temperatures, excessive noise, dust, chemical agents, high physical workload, shift work, and high workload and time pressure related to production targets. Prolonged exposure to these factors may lead to chronic physiological stress, imbalance of autonomic regulation, and an increased risk of cardiovascular disorders, including hypertension [4-6].

In heavy industries such as steel production and ceramic tile manufacturing, workers are often required to work in hot and humid environments, particularly in tropical countries like Vietnam. High environmental temperatures combined with high humidity may exacerbate heat stress, increase cardiovascular strain, and adversely affect blood pressure regulation. In addition, behavioral risk factors such as smoking and alcohol consumption are common among industrial workers, especially among male workers, further increasing the risk of hypertension and cardiovascular diseases [7-9].

International studies conducted among industrial workers in different countries have reported hypertension prevalence ranging from 15% to over 30%, depending on age, duration of employment, type of industry, and working conditions. These studies consistently demonstrate significant associations between hypertension and factors such as age, working duration, obesity, alcohol consumption, and occupational stress [10-12]. Nevertheless, differences in climatic conditions—particularly between temperate or cold regions and tropical hot and humid regions—may influence both the magnitude and characteristics of these associations.

In Vietnam, there remains a lack of comprehensive studies that simultaneously examine the prevalence of hypertension and its associated factors among different types of heavy

industrial workers under tropical hot and humid working conditions. This gap in evidence limits the capacity of occupational health services to design targeted screening, prevention, and intervention programs tailored to specific industries and working environments.

Therefore, the present study was conducted to describe the prevalence of hypertension and to analyze associated factors among steel workers and ceramic tile workers in Vietnam. By providing detailed data from a large occupational population working under tropical hot and humid conditions, this study aims to contribute scientific evidence to support occupational health management, preventive strategies, and policy development for industrial workers in Vietnam and in other countries with similar climatic and industrial characteristics.

Objective: To determine the prevalence of hypertension and analyze associated factors among steel workers and ceramic tile workers in Vietnam.

Materials and methods

Study design: This was a cross-sectional descriptive study, conducted to assess the prevalence of hypertension and associated factors among industrial workers.

Study setting: The study was carried out in 2022 at two industrial enterprises located in Vietnam, including one steel manufacturing enterprise and one ceramic tile manufacturing enterprise. These enterprises operate under tropical hot and humid climatic conditions, which are characteristic of most industrial regions in Vietnam.

Study population

Inclusion criteria: Workers were eligible to participate in the study if they met all of the following criteria: Directly involved in production activities at the enterprise; Having a working duration of at least six months at the time of the survey; Present at the workplace during the data collection period; Agreeing to participate voluntarily in the study after being informed about its objectives and procedures.

Exclusion criteria: Workers were excluded from the study if they met one or more of the

following conditions: Being on long-term sick leave, maternity leave, or other extended absence; Having acute medical conditions at the time of examination that could influence blood pressure measurements; Refusing to participate or failing to complete the required assessments.

Sample size and sampling method: A census sampling method was applied. All workers who met the inclusion criteria at the two selected enterprises were invited to participate in the study. A total of 1 228 workers participated fully, including 836 steel workers and 392 ceramic tile workers.

A total of 1,228 workers participated in the study, including 836 steel workers (68,1%) and 392 ceramic tile workers (31,9%). Among all participants, male workers accounted for 89,3%, while female workers accounted for 10,7%.

The mean age of the study population was $34,1 \pm 5,8$ years. The mean working duration was $7,6 \pm 4,3$ years. Ceramic tile workers were older and had longer working duration compared with steel workers. The sociodemographic and occupational characteristics of the studied workers, including age, sex, and working duration, are summarized in table 1.

Questionnaire survey: A structured questionnaire was used to collect information on sociodemographic characteristics (age, sex), occupational characteristics (type of work, working duration), perceived working conditions, job stress, and behavioral risk factors. The questionnaire was developed based on occupational health survey tools that have been previously applied in Vietnam and adapted to the study context [2].

Working conditions assessed included perceived exposure to high temperature, noise, dust, and chemical agents during the working

process. Job stress and work intensity were evaluated based on workers' self-reported perceptions of workload, work pressure, and work organization.

Assessment of behavioral risk factors: Information on smoking status, exposure to secondhand smoke, and alcohol consumption was collected through face-to-face interviews. Smoking status was classified as current smoker or non-smoker. Alcohol consumption was assessed by asking about drinking frequency and quantity. The amount of alcohol consumed was converted into standard drink units according to the recommendations of the World Health Organization [3]. Harmful alcohol consumption was defined based on the number of standard drinks consumed per drinking occasion.

Blood pressure measurement and classification of hypertension: Blood pressure was measured following a standardized protocol. Participants were instructed to rest for at least five minutes before measurement and to avoid smoking, alcohol, and caffeinated beverages for at least 30 minutes prior to the examination. Blood pressure was measured using calibrated sphygmomanometers with appropriate cuff sizes. Two measurements were taken for each participant, and the average value was used for analysis. Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or current use of antihypertensive medication, in accordance with the Vietnamese Ministry of Health guideline on the diagnosis and treatment of hypertension (Decision No. 3192/QĐ-BYT, 2010) [2]. This guideline was used because it represents the official standard applied in occupational health practice in Vietnam during the study period.

Table 1 — General characteristics of the study population

Characteristics	Steel workers (n = 836)	Ceramic tile workers (n = 392)	Total (n = 1 228)
Sex			
Male	758 (90,7%)	338 (86,2%)	1 096 (89,3%)
Female	78 (9,3%)	54 (13,8%)	132 (10,7%)
Age (years, mean $\pm$ SD)	$31,98 \pm 4,05$	$38,48 \pm 6,65$	$34,1 \pm 5,8$
Working duration (years, mean $\pm$ SD)	$5,5 \pm 1,66$	$11,9 \pm 4,89$	$7,6 \pm 4,3$

Statistical analysis

Data were entered, cleaned, and analyzed using SPSS version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics were used to describe the study population. Categorical variables were presented as frequencies and percentages, while continuous variables were expressed as means and standard deviations.

Associations between hypertension and related factors were examined using the chi-square (χ^2) test. Crude odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated to estimate the strength of associations between hypertension and selected factors. A p-value of less than 0,05 was considered statistically significant. The analysis focused on crude associations in order to provide an initial epidemiological assessment suitable for occupational health practice and workplace-based screening programs.

Ethical considerations: The study was conducted in accordance with ethical principles for medical research involving human subjects. Permission to conduct the study was obtained from the management of the participating enterprises. All participants were informed about the objectives and procedures of the study and provided voluntary consent prior to participation. Personal information was kept confidential and used solely for research purposes.

Results

Working conditions and job stress. Workers in both groups reported a high prevalence of adverse working conditions. Exposure to high temperature, noise, and dust was commonly reported among workers in both industries, particularly among steel workers. Exposure to chemical agents was also reported, with a higher proportion observed among steel

workers. Working conditions and occupational risk factors reported by workers in the two industrial groups are presented in table 2.

Regarding job stress, a large proportion of workers reported that their work required high intensity and was physically demanding. Although most workers perceived their work as being organized according to a clear plan, many still experienced considerable work pressure and stress.

Workers in both groups reported high levels of adverse working conditions, particularly heat exposure, noise, and dust. These factors appeared to be more frequently reported among steel workers. Exposure to chemical agents was also common, especially in the steel industry. High work intensity and job stress were widely reported in both groups.

Job stress and work organization. Most workers reported that their work was organized according to a plan and had a repetitive nature. However, despite the structured work organization, a high proportion of workers in both groups perceived their work intensity as high and stressful. Job-related stress characteristics assessed by self-report among the studied workers are presented in table 3.

Behavioral risk factors. Smoking and exposure to secondhand smoke were prevalent among workers in both groups. A considerable proportion of workers reported alcohol consumption at levels considered harmful, with many consuming more than three standard drinks per drinking occasion. Smoking and alcohol consumption patterns in the two occupational groups are presented in table 4.

Prevalence of hypertension. The overall prevalence of hypertension among the study population was 22,3% (95% CI 20,1-24,7). Hypertension prevalence was significantly higher among ceramic tile workers than steel workers (39,8% vs. 14,1%, $\chi^2=100,1$; $p < 0,001$).

Table 2 — Perceived working conditions among workers

Working conditions	Steel workers (n = 836)	Ceramic tile workers (n = 392)	χ^2 ; p-value
Exposure to high temperature	781 (93,4%)	321 (81,9%)	38,3; <0,001
Exposure to noise	764 (91,4%)	302 (77,0%)	48,3; <0,001
Exposure to dust	792 (94,7%)	318 (81,1%)	56,6; <0,001
Exposure to chemical agents	468 (56,0%)	146 (37,2%)	37,7; <0,001

Table 3 — Evaluation of job stress and work organization

Job stress factors	Steel workers (n = 836)	Ceramic tile workers (n = 392)
Work organized according to plan	689 (82,4%)	331 (84,4%)
Work repetitive	714 (85,4%)	352 (89,8%)
High work intensity	652 (78,0%)	308 (78,6%)
Work perceived as stressful	621 (74,3%)	296 (75,5%)

Factors associated with hypertension. Workers aged 35 years and older had a higher likelihood of hypertension compared with those younger than 35 years. Similarly, workers with a working duration of 10 years or more were more likely to have hypertension compared with those with shorter working duration. Crude odds ratios for hypertension according to age groups are shown in table 5. The relationship between working duration and hypertension, expressed as crude odds ratios, is presented in table 6.

Discussion

The strong association observed between longer working duration and hypertension may reflect the cumulative effect of prolonged exposure to adverse occupational factors rather than the influence of chronological age alone. From an occupational hygiene standpoint, this finding supports the need for differentiated preventive strategies and targeted health surveillance based on length of employment in industrial settings, emphasizing the importance of integrated and sustained preventive measures in industrial workplaces.

Although the present study did not quantify the independent effects of specific occupational exposures such as heat, noise, and dust,

Table 4 — Behavioral risk factors among workers

Behavioral risk factors	Steel workers (n = 836)	Ceramic tile workers (n = 392)
Current smoking	421 (50,4%)	184 (46,9%)
Exposure to secondhand smoke	589 (70,5%)	251 (64,0%)
Harmful alcohol consumption	368 (44,0%)	171 (43,6%)

these factors were highly prevalent among workers and may contribute to hypertension through chronic physiological stress mechanisms. Therefore, occupational conditions remain an important contextual factor in interpreting the observed associations.

Prevalence of hypertension among industrial workers. The overall prevalence of hypertension in the study population was 22,3%, which is comparable to estimates reported in community-based studies in Vietnam (approximately 20%–30%) [2-4]. A clear difference in hypertension prevalence was observed between the two occupational groups, with ceramic tile workers exhibiting a higher prevalence of hypertension (39,8%) compared with steel workers (14,1%) ($p < 0,001$).

This difference may be explained by the older age structure and longer working duration among ceramic tile workers, reflecting the combined effects of aging and cumulative occupational exposure. These findings are consistent with previous international studies among industrial workers, where hypertension prevalence typically ranges from 15% to over 30% depending on age structure, type of industry, and working conditions.

Association between age, working duration, and hypertension. The study findings

Table 5 — Association between age and hypertension

Age group	Hypertension (n, %)	No hypertension (n, %)	OR (crude)	95% CI	p-value
< 35 years	96 (14,1%)	583 (85,9%)	1,0	—	—
≥ 35 years	178 (32,4%)	371 (67,6%)	2,2	1,71–2,95	<0,001

Table 6 — Association between working duration and hypertension

Working duration	Hypertension (n, %)	No hypertension (n, %)	OR (crude)	95% CI	p-value
< 10 years	92 (12,7%)	634 (87,3%)	1,0	—	—
≥ 10 years	182 (34,0%)	320 (66,0%)	3,6	2,70–4,85	<0,001

demonstrate a significant association between age and hypertension, with workers aged 35 years and older being more likely to have hypertension compared with those younger. This result is consistent with numerous epidemiological studies indicating that increasing age is one of the strongest predictors of hypertension. Age-related changes in vascular structure and function, including reduced arterial elasticity and increased peripheral resistance, may contribute to elevated blood pressure with advancing age. In addition to age, working duration was strongly associated with hypertension. Workers with a working duration of 10 years or more had a markedly higher likelihood of hypertension than those with shorter employment duration [10,13]. This association suggests a cumulative effect of prolonged exposure to occupational stressors, adverse working conditions, and lifestyle-related risk factors over time. Similar findings have been reported in studies among industrial and occupational populations, where longer working duration was linked to an increased cardiovascular risk [6, 7].

Behavioral risk factors and hypertension. Behavioral risk factors, particularly smoking and harmful alcohol consumption, were highly prevalent among workers in both occupational groups. These behaviors are well-known contributors to the development and progression of hypertension. Nicotine exposure from smoking can lead to activation of the sympathetic nervous system, vasoconstriction, and increased heart rate, while excessive alcohol consumption has been associated with elevated blood pressure and impaired cardiovascular regulation [10, 11]. Although the present study did not perform multivariable adjustment, the high prevalence of these behavioral risk factors among workers with hypertension highlights the importance of addressing lifestyle-related determinants within occupational health programs. Workplace-based health promotion interventions focusing on smoking cessation and the reduction of harmful alcohol consumption may play a crucial role in the prevention and control of hypertension among industrial workers.

Working conditions, job stress, and hypertension. Adverse working conditions and high job stress were commonly reported among workers in both industries. Exposure to high temperature, noise, dust, and chemical agents was particularly prevalent among steel workers, reflecting the nature of heavy industrial production processes. High work intensity and perceived job stress were also widely reported in both occupational groups. Previous studies have suggested that chronic exposure to adverse working conditions and occupational stress may contribute to hypertension through sustained activation of stress-response mechanisms, including the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the autonomic nervous system [4,6,12]. In tropical hot and humid environments, heat stress may further exacerbate cardiovascular strain, potentially increasing the risk of hypertension. Although causal relationships cannot be established due to the cross-sectional design of the study, the findings highlight the need to consider both environmental and psychosocial factors in the prevention of hypertension among industrial workers [7,13].

Implications for occupational health practice. The results of this study have important implications for occupational health practice in Vietnam and other countries with similar climatic and industrial conditions. The high prevalence of hypertension, particularly among older workers and those with longer working duration, underscores the need for early screening and regular monitoring of blood pressure within occupational health surveillance systems.

In addition, comprehensive occupational health programs should integrate both medical surveillance and preventive interventions targeting modifiable risk factors, including lifestyle behaviors and working conditions. Improving the work environment, optimizing work organization, reducing excessive workload, and promoting healthy lifestyles may contribute substantially to reducing the burden of hypertension among industrial workers.

Study limitations

Several limitations of the study should be acknowledged. First, the cross-sectional

design does not allow for causal inference between exposure factors and hypertension. Second, information on working conditions, job stress, and behavioral factors was collected through self-reported questionnaires, which may be subject to recall bias. Third, the analysis was based on crude odds ratios, and potential confounding factors were not adjusted for in multivariable models.

Despite these limitations, the study has notable strengths, including a relatively large sample size, the inclusion of different types of heavy industrial workers, and a focus on a tropical hot and humid working environment, which remains underrepresented in occupational health research. Nevertheless, the study provides valuable applied evidence for occupational health practice due to its large sample size and emphasis on real working conditions in tropical industrial settings. The use of crude odds ratios reflects the applied occupational health perspective of the study and aims to provide practical evidence for workplace screening and preventive programs.

Conclusions

This study provides an overview of the prevalence of hypertension and associated factors among steel workers and ceramic tile workers in Vietnam. The findings indicate that hypertension is a common health problem among industrial workers, even within the working-age population, and that there are clear differences between occupational groups.

Age and working duration were identified as important factors associated with hypertension, reflecting the combined effects of biological aging and cumulative exposure to occupational conditions over time. In addition, behavioral risk factors such as smoking and harmful alcohol consumption were prevalent among workers, particularly among those with hypertension, highlighting the role of lifestyle-related determinants in occupational health.

The study results emphasize that hypertension prevention and control should be implemented early and systematically in industrial workplaces, with a focus not only on medical management but also on preventive strategies

addressing modifiable risk factors and working conditions. The findings support the inclusion of hypertension prevention and control as a priority component of occupational hygiene programs in heavy industries, particularly under tropical hot and humid working conditions.

Ethics in Research: This study was approved by the Ethical Review Committee of the Vietnamese Ministry of Health.

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding and Support: This research was conducted as part of a scientific project on occupational health and safety under the National Institute of Occupational and Environmental Health, Vietnamese Ministry of Health.

Acknowledgments: The authors sincerely thank their colleagues and partner organizations for their valuable contributions, support, and collaboration during the implementation of this study.

References

1. Hypertension / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2021. – (WHO Fact Sheet).
2. Report on the results of the research project on risk factors of some non-communicable diseases in 8 provinces/cities of Vietnam / Ministry of Health Vietnam. – Hanoi, 2012. – 128 p. – [In Vietnamese].
3. UDIT: the Alcohol Use Disorders Identification Test : guidelines for use in primary care / World Health Organization. – 2nd ed. – Geneva : WHO, 2001.
4. Job stress, a source of hypertension among workers in Sub-Saharan Africa: a scoping review / R. Khonde Kumbu [et al.] // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – Article 2316.
5. High prevalence of prehypertension and hypertension in a working population in Hungary / B. Sonkodi [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2012. – Vol. 25, No. 2. – P. 204–208.
6. Kario, K. Management of hypertension in the workplace / K. Kario // Hypertens. Res. – 2019. – Vol. 42, No. 9. – P. 123–130.
7. Hypertension in the workplace: study among workers in an oil production company in Pointe-Noire (Congo) / E. E. Ataboho [et al.] // Int. J. Trop. Dis. Health. – 2020. – Vol. 41, No. 17. – P. 26–33.
8. Mills, K. T. The global epidemiology of hypertension / K. T. Mills, A. Stefanescu, J. He // Nat. Rev. Nephrol. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 223–237.
9. Global risk factors for hypertension / M. J. O'Donnell [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 398, No. 10305. – P. 123–134.
10. Attributes of hypertension among industrial workers in Northern India: an alarming signal / P. Goyal [et al.] // J. Family Med. Prim. Care. – 2024. – Vol. 13,

No. 1. – P. 330–335.

11. Ibrahim, M. M. Hypertension in developing countries / M. M. Ibrahim, A. Damasceno // Lancet. – 2012. – Vol. 380, No. 9841. – P. 611–619.

12. A cohort study on the association between changing occupational stress, hair cortisol concentra-

tion, and hypertension / J. Wang [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, No. 5. – Article e0285623.

13. Work environment and hypertension in industrial settings in Benin in 2019: a cross-sectional study / M. Adjomey [et al.] // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14, No. 3. – Article e078433.

Т.Х. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СВЯЗАННЫХ С НЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ СРЕДИ РАБОТНИКОВ МЕТАЛЛУРГИЧЕСКОЙ И КЕРАМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ ВО ВЬЕТНАМЕ

Артериальная гипертензия относится к числу наиболее распространённых неинфекционных заболеваний и ведущим фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Работники промышленности, особенно в условиях воздействия неблагоприятных производственных факторов и высокой интенсивности труда, относятся к группе повышенного риска. В то же время данные о распространённости артериальной гипертензии среди промышленных рабочих, трудящихся в условиях тропического жаркого и влажного климата, остаются ограниченными.

Цель исследования — определить распространённость артериальной гипертензии и проанализировать факторы, ассоциированные с её развитием, у работников металлургической и керамической промышленности во Вьетнаме.

В 2022 г. проведено поперечное описательное исследование среди 1 228 производственных рабочих двух промышленных предприятий Вьетнама, включая 836 работников металлургической промышленности и 392 работников керамического производства. Артериальное давление измерялось по стандартизированному протоколу. Сбор информации о социально-демографических характеристиках, условиях труда, трудовом стрессе, курении и потреблении алкоголя осуществлялся методом структурированного опроса. Артериальная гипертензия определялась в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Вьетнама. Анализ данных включал описательную статистику и расчёт нескорректированных отношений шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Общая распространённость артериальной гипертензии составила 22,3 процента. У работников керамического производства показатель был значительно выше, чем у металлургов. Вероятность гипертензии была выше у лиц в возрасте ≥ 35 лет (OR=2,2; 95% ДИ: 1,71–2,95) и при стаже работы ≥ 10 лет (OR=3,6; 95% ДИ: 2,70–4,85). Высокая распространённость курения и вредного потребления алкоголя отмечалась в обеих профессиональных группах.

Полученные данные свидетельствуют о значимости артериальной гипертензии как актуальной проблемы гигиены труда среди промышленных рабочих, особенно при длительном воздействии неблагоприятных производственных факторов в условиях тропического климата, что подчёркивает целесообразность систематического скрининга и профилактических мероприятий в рамках производственного медицинского наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; промышленные рабочие; условия труда; гигиена труда; тропический климат

Поступила 24.01.26

УДК 617.731:616.13-005.3-005.5
DOI:10.58708/2074-2088.2026-2(38)-109-114

Я.В. Мордовкина¹, А.О. Жарикова¹,
Т.В. Бобр¹, Е.Б. Мордовкин²,
Г.В. Вашкевич³

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОХРАННОСТИ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМОМ СТЕНОЗЕ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

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

²УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой
Отечественной войны», г. Гомель, Беларусь;

³УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

В работе представлен обзор литературных данных, посвящённых причинам и механизмам несоответствия между степенью сужения просвета внутренней сонной артерии и выраженностью зрительных нарушений. В статье представлен клинический случай сохранности зрительных функций у пациента с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии. Актуальность работы обусловлена тем, что степень стенотического поражения магистральных артерий головы не всегда соответствует выраженности клинических проявлений со стороны органа зрения, что затрудняет прогнозирование функционального состояния зрительного анализатора. Особое внимание уделено результатам комплексного офтальмологического обследования и оценке сосудистого русла брахиоцефальных артерий. Представленное наблюдение показывает, что даже при выраженном стенотическом поражении внутренней сонной артерии возможно сохранение высоких зрительных функций и отсутствие значимых структурно-функциональных изменений со стороны зрительного анализатора. Полученные данные свидетельствуют о важной роли индивидуальных компенсаторных механизмов, обеспечивающих поддержание адекватной перфузии тканей глаза и зрительного нерва. Результаты работы расширяют представления о механизмах сохранности зрительных функций при патологии сонных артерий и подтверждают значимость коллатерального кровообращения в поддержании функциональной состоятельности зрительного анализатора.

Ключевые слова: стеноз внутренней сонной артерии, коллатеральное кровоснабжение, позвоночная артерия, зрительные функции, компьютерная томографическая ангиография, сканирующая лазерная периметрия, компьютерная периметрия

Введение

Гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии (далее — ВСА) является важной причиной хронической ишемии органа зрения и развития зрительных нарушений. При этом выраженность офтальмологических изменений зависит не только от степени стенозирования ВСА, но и от состояния коллатерального кровообращения [1–4].

Современные исследования подтверждают наличие тесной взаимосвязи между степенью каротидного стеноза, изменени-

ями внутриглазной гемодинамики и структурно-функциональным состоянием сосудов сетчатки. Морфологические изменения ретинальных сосудов и показатели кровотока коррелируют с выраженностью цереброваскулярных нарушений, однако клиническая картина отличается значительной вариабельностью вследствие индивидуальных особенностей компенсации кровотока [5–8].

Клинические проявления нарушения мозгового кровотока и кровотока по *a. ophthalmica* полностью зависят от кол-

латеральной способности головного мозга. Некоторые пациенты страдают от тяжёлого инсульта при односторонней окклюзии, в то время как другие остаются бессимптомными даже при двусторонней окклюзии внутренней сонной артерии [9]. По результатам проспективного исследования выявлено, что к моменту обнаружения гемодинамически значимого стеноза/окклюзии артерии пациенты либо перенесли инсульт (имеют клинические проявления), либо имеют достаточно развитую коллатеральную сеть, чтобы оставаться долгое время бессимптомными [10]. В частности, увеличение диаметра позвоночной артерии может отражать усиление коллатерального кровотока и служить косвенным признаком компенсаторной перестройки сосудистой системы [11].

В исследовании J. Norris et al. выявлено, что вертебробазилярный кровоток (Виллизиев круг) является потенциальным коллатеральным источником кровообращения, который задействуется только при полной окклюзии внутренней сонной артерии [9].

Несмотря на широкое использование современных методов визуализации, включая компьютерную томографическую ангиографию (далее — КТА), вопросы комплексной оценки глазного кровообращения остаются недостаточно изученными. В настоящее время отсутствуют унифицированные критерии количественной оценки коллатерального кровотока и интегративные диагностические подходы, объединяющие ангиографические, гемодинамические и клинико-функциональные показатели.

Цель работы — рассмотреть клинический случай сохранности зрительных функций у пациента с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии, визуализировав несоответствие между выраженностью стеноза и клиническими проявлениями.

Материал и методы исследования

Ретроспективный анализ данных — жалоб, данных анамнеза, в том числе вредных привычек, объективного офтальмологического статуса, данных сканирующей

лазерной поляриметрии и компьютерной периметрии, результатов биохимического анализа крови, КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий (далее — КТА БЦА) медицинской карты стационарного пациента УЗ «ГУК–ОГИВОВ» и медицинской карты пациента для амбулаторно-поликлинических организаций ГУ «РНПЦ РМиЭЧ».

Пациент Б., 69 лет, госпитализирован в отделение сосудистой хирургии УЗ «ГУК–ОГИВОВ» в декабре 2025 года с диагнозом «облитерирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий, критический стеноз правой внутренней сонной артерии, хроническая сосудисто-мозговая недостаточность». В плановом порядке планируется выполнение стентирования правой ВСА. До оперативного лечения пациент консультирован врачом-офтальмологом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Известно, что наследственный анамнез по глаукоме неотягощён, травмы, заболевания глаз пациент отрицает. Курение отрицает. Жалоб не предъявляет.

Ниже представлены критерии включения пациента в исследуемую группу:

1. Отсутствие офтальмологической патологии в анамнезе.
2. Не отягощённый наследственный анамнез по глаукоме.
3. Анамнестически: отсутствие травм глаз, оперативного лечения глаз, сердечно-сосудистых событий.
4. Оптически прозрачные среды глаза, не препятствующие визуализации и оценке внутриглазных структур.
5. Сила сигнала 8 и выше по результатам сканирующей лазерной поляриметрии (GDxVCC).
6. Соблюдение критериев достоверности выполнения компьютерной периметрии.

Рассмотрение данного клинического случая проводилось в рамках проспективного исследования уровня зрительных функций при критическом стенозе внутренней сонной артерии. В результате первого сообщения было выявлено, что при гемодинамически значимом стенозе ВСА не исключена сохранность высоких зрительных функций. Хорошо развитое кол-

латеральное кровообращение (например, увеличение диаметра позвоночной артерии) может являться одним из механизмов, объясняющих сохранность зрения.

Результаты исследования

По результатам биохимического анализа крови у пациента отмечается снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение показателя триглицеридов и глюкозы (холестерин общий — 4,2 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 0,89 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 2,2 ммоль/л, триглицериды — 3,6 ммоль/л, глюкоза — 9 ммоль/л).

По результатам КТА БЦА брахиоцефальные артерии отходят от дуги аорты в типичном месте. Брахиоцефальный ствол, правая и левая подключичные артерии нормального диаметра, проходимы, на всём протяжении заполняются контрастом.

Справа: общая сонная артерия (далее — ОСА) — 10,9 мм, проходима, заполняется контрастным препаратом на всём протяжении. На уровне бифуркации ОСА с переходом на устье ВСА стеноз 65–75% за счёт гетерогенной бляшки. S-образный ход ВСА на расстоянии ~15 мм от устья. На уровне бифуркации ОСА с переходом на устье наружной сонной артерии (далее — НСА) стеноз 30–40% за счёт гетерогенной бляшки.

Слева: ОСА — 9,6 мм, проходима, на всём протяжении заполняется контрастом, в дистальном отделе стеноз 40–50% за счёт мягкотканной бляшки. На уровне бифуркации ОСА с переходом на устье ВСА стеноз 55–65% за счёт гетерогенной бляшки. S-образный ход ВСА от устья и на расстоянии ~34 мм от устья. НСА на всём протяжении заполняется контрастным препаратом без признаков гемодинамически значимого стеноза.

Определяется кальциноз супраклиноидной части ВСА с двух сторон со стенозированием до 40–50 процентов. Позвоночная артерия (далее — ПзВА) справа — 4,4 мм, от V1 до V3 сегмента на фоне артефактов нельзя исключить субокклюзию левой ПзВА. Виллизиев круг замкнут. Результат КТА БЦА представлен на рисунке 1.

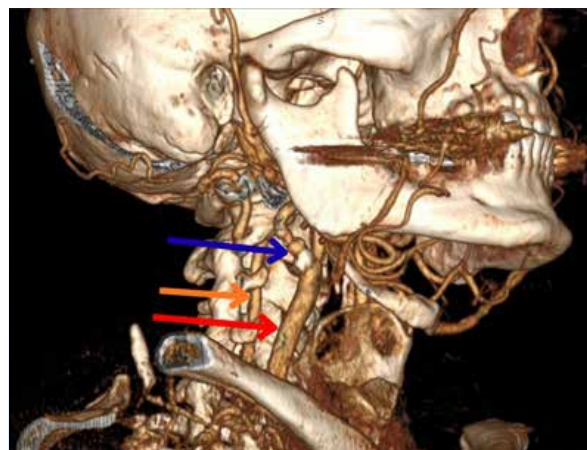


Рисунок 1 — КТА БЦА пациента с гемодинамически значимым стенозом ВСА справа (синей стрелкой указана ВСА, оранжевой — позвоночная артерия, красной — ОСА)

Объективный офтальмологический статус: Vis OD/OS=1,0/1,0, P0 OD/OS=14/14 мм рт.ст. Придатки глаз не изменены. Гониоскопия: OU — угол передней камеры открыт, профиль неравномерный, без пигмента, цилиарное тело визуализируется неравномерно. Офтальмоскопически: OU — начальное помутнение хрусталика, диск зрительного нерва (далее — ДЗН) бледно-розовый, контурирован, соотношение диаметра экскавации к диаметру диска (далее — Э/Д) — 0,3 диаметра диска (далее — ДД), экскавация децентрирована темпорально, нейроретинальный пояс (далее — НРП) сохранён. Макулярная область сглажена. Фотофиксация области ДЗН с использованием фундус-камеры представлена на рисунке 2.

По результатам выполненной компьютерной периметрии (программа 30-2 Threshold Test) дефекты полей зрения не выявлены. Показатели среднего отклонения (Mean Deviation; далее — MD) и стандартного отклонения паттерна (Pattern Standard Deviation; далее — PSD) следующие: OD=MD–0,47 dB, PSD 2,55 dB; OS=MD–0,03 dB, PSD 2,13 dB. Протокол выполнения компьютерной периметрии представлен на рисунке 3.

Выполненная сканирующая лазерная поляриметрия (GDxVCC) свидетельствует

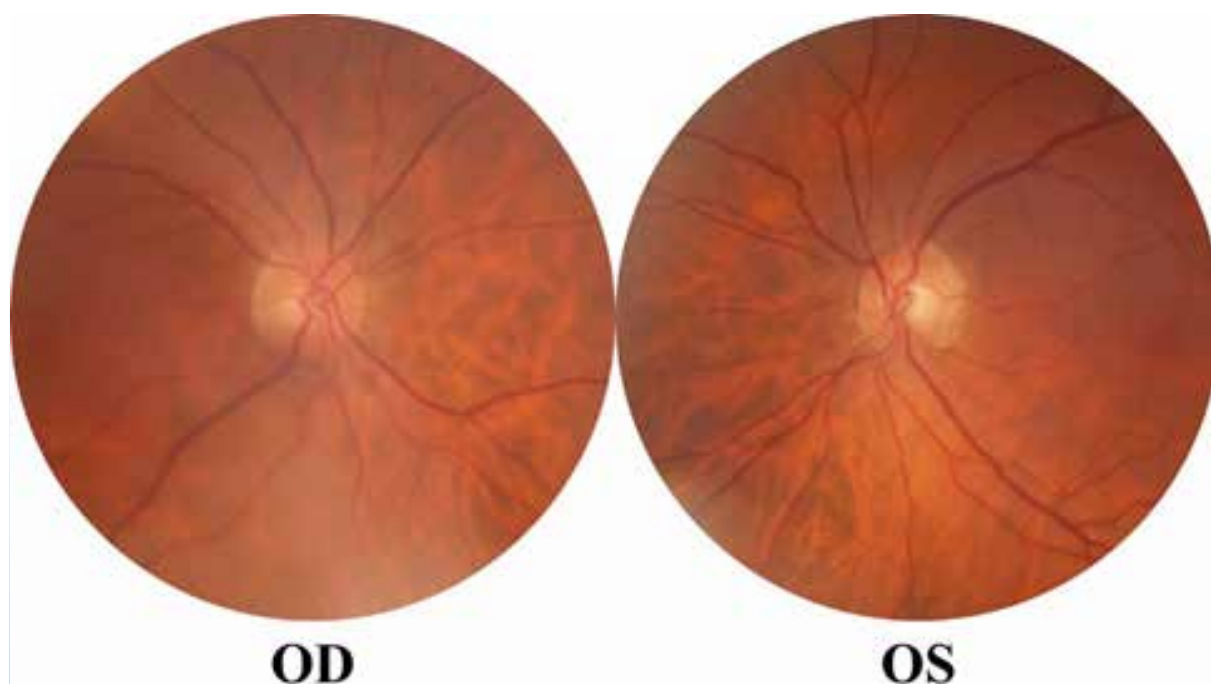


Рисунок 2 — Фотофиксация ДЗН у пациента с гемодинамически значимым стенозом ВСА

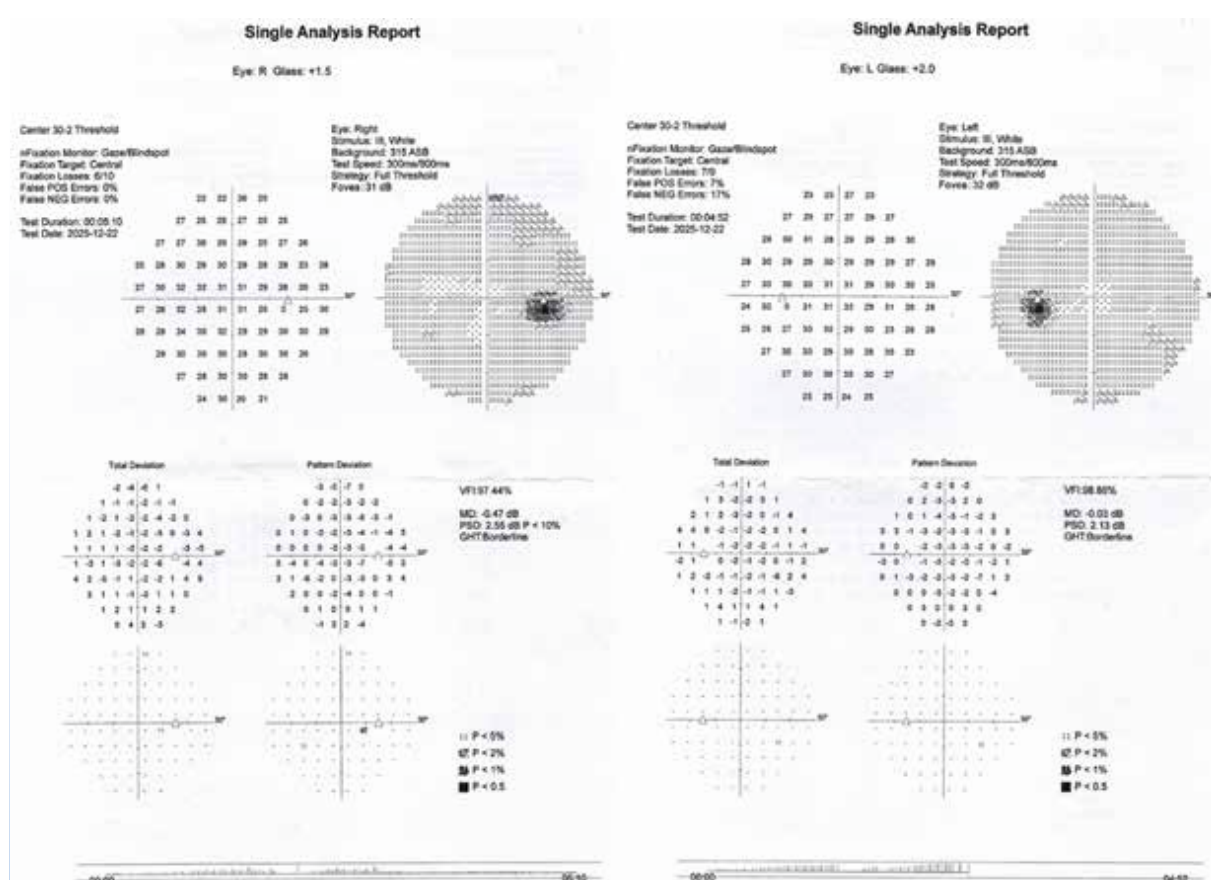


Рисунок 3 — Компьютерная периметрия (программа 30-2 Threshold Test) у пациента с гемодинамически значимым стенозом ВСА

об отсутствии истончения нервных волокон (результаты представлены в таблице).

Таким образом, наблюдается несоответствие между степенью сужения просвета внутренней сонной артерии и выраженностью зрительных нарушений у данного пациента, что может быть обусловлено индивидуальными особенностями развития коллатерального кровообращения. Пациенту рекомендован контрольный динамический осмотр через один месяц после оперативного лечения для оценки зрительных функций после вмешательства.

Заключение

Данный клинический случай отражает, что тяжесть анатомического стеноза ВСА не всегда напрямую соответствует выраженности зрительных нарушений. У части пациентов возможно сохранение зрительных функций даже при критическом стенозе ВСА, что обусловлено эффективной гемодинамической компенсацией.

Важную роль в сохранении зрительных функций играют раннее выявление гемодинамических нарушений, оценка коллатерального кровообращения и своевременное применение хирургических или эндоваскулярных методов реваскуляризации.

Библиографический список

1. Kawaguchi, S. Hemodynamic changes in ophthalmic artery in internal carotid artery stenosis / S. Kawaguchi, S. Okuno, T. Sakaki // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, No. 5. – P. 1185–1190.
2. Almosawy, H. J. Ocular ischemic syndrome: clinical and hemodynamic correlations / H. J. Almosawy, A. H. Al-Khafaji, A. A. Hassan // *Int. Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 38, No. 2. – P. 623–631.
3. Terelak-Borys, B. Ocular ischemic syndrome – a systematic review / B. Terelak-Borys,

Таблица — Показатели сканирующей лазерной поляриметрии (GDxVCC) у пациента с гемодинамически значимым стенозом ВСА

TSNIT Parameters	OD Actual Val.	OS Actual Val.
TSNIT Average	59,0	54.3
Superior Average	70,0	68.3
Inferior Average	67,1	59.2
TSNIT Std. Dev.	19,1	24.0
Inter-Eye Symmetry	0,79	
NFI	15	18

K. Skonieczna, I. Grabska-Liberek // *Med. Sci. Monit.* – 2012. – Vol. 18, No. 8. – P. 138–144.

4. Sood, G. Ocular ischemic syndrome: a review of clinical presentations and management / G. Sood, A. B. Siddik // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 25, No. 6. – P. 478–483.

5. Li, H. Y. Correlation between carotid stenosis and retinal microvascular changes / H. Y. Li, X. Yan, Y. Zhang // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 255, No. 3. – P. 495–502.

6. Lahme, L. Quantitative retinal vessel analysis in carotid artery disease / L. Lahme, E. Marchiori, M. Pache // *Acta Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 96, No. 2. – P. 202–207.

7. Liu, J. Retinal vascular caliber and cerebral ischemia / J. Liu, J. Wang, S. Li // *Microvasc. Res.* – 2020. – Vol. 130. – P. 1039–1046.

8. Ishii, M. Directional changes of ophthalmic artery blood flow in carotid stenosis / M. Ishii, A. Uemura, H. Nishikawa // *Neuroradiology*. – 2013. – Vol. 55, No. 4. – P. 457–464.

9. Norris, J. W. The clinical role of the cerebral collateral circulation in carotid occlusion / J. W. Norris, A. Krajewski, N. M. Bornstein // *J. Vasc. Surg.* – 1990. – Vol. 12, No. 2. – P. 113–118.

10. Furlan, A. J. Long-term prognosis after carotid artery occlusion / A. J. Furlan, J. P. Whisnant, A. L. Bates // *Neurology*. – 1980. – Vol. 39. – P. 986–988.

11. Critical stenosis of the internal carotid artery: variability in vertebral artery diameters and areas of cerebral chronic infarction in computed tomography / M. H. Şahan [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 2019. – Vol. 30, No. 5. – P. 388–392.

Ya.V. Mordovkina, A.O. Zharikova, T.V. Bobr, E.B. Mordovkin, G.V. Vashkevich

A CLINICAL CASE OF VISUAL FUNCTION PRESERVATION IN HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT STENOSIS OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY

This article presents a review of the literature on the causes and mechanisms of the discrepancy between the degree of narrowing of the internal carotid artery and the severity of visual impairment. A clinical case of preserved visual function in a patient with hemodynamically sig-

nificant stenosis of the internal carotid artery is presented. The relevance of this study is due to the fact that the degree of stenotic damage to the main arteries of the head does not always correspond to the severity of clinical manifestations in the organ of vision, which complicates the prediction of the functional state of the visual analyzer. Particular attention is paid to the results of a comprehensive ophthalmological examination and an assessment of the vascular bed of the brachiocephalic arteries. This observation demonstrates that even with severe stenotic damage to the internal carotid artery, high visual function can be preserved and significant structural and functional changes in the visual analyzer can be absent. The data obtained demonstrate the important role of individual compensatory mechanisms in maintaining adequate perfusion of the ocular tissues and optic nerve. The results of the study expand our understanding of the mechanisms of preservation of visual functions in pathology of the carotid arteries and confirm the importance of collateral circulation in maintaining the functional capacity of the visual analyzer.

Key words: *internal carotid artery stenosis, collateral blood supply, vertebral artery, visual functions, computed tomography angiography, scanning laser perimetry, computer perimetry*

Поступила 18.05.26