



Н. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

# THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

Uchonye zapiski Pervogo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo  
meditsinskogo universiteta im. akad. I. P. Pavlova

Editor-in-chief  
**Sergei F. BAGNENKO**

Vol. XXXII · № 3 · 2025

SAINT PETERSBURG  
2025

ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени академика И. П. ПАВЛОВА

# УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ

Первого Санкт-Петербургского государственного  
медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Главный редактор  
С. Ф. БАГНЕНКО

Том XXXII · № 3 · 2025

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
2025

**«УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова»**  
научно-практический рецензируемый журнал

Журнал публикует статьи, посвященные биомедицинской науке и практике, описывающие передовые достижения отечественной и зарубежной биомедицинской науки; результаты собственных научных исследований ученых в области биомедицины и медицинской психологии; результаты исследований в области организации здравоохранения; обзоры и лекции ученых нашего Университета и других отечественных и зарубежных медицинских университетов по разным направлениям биомедицины.

Статьи, изданные в журнале, представляют интерес для специалистов в различных областях медицины, преподавателей и студентов медицинских вузов.

**Том XXXII, № 3, 2025**

Основан в 1943 г.

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом Российской Федерации по печати.

**Свидетельство ПИ № ФС 77 - 83642 от 26 июля 2022 г.**

**Периодичность** – 4 раза в год

**Тираж** – 1000 экз.

**Издатель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

**Научный редактор** К. Н. Семёнов

**Секретарь редакции** Д. А. Точилина

**Корректор** В. В. Бутакова

**Оригинал-макет, компьютерная верстка** А. А. Чиркова

**Контакты с редакцией:**

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»; E-mail: nauka@spb-gmu.ru; тел.: +7 (812) 338-70-07.

Дата выхода в свет 12.12.2025 г. Формат бумаги 60×84 $\frac{1}{8}$ .  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 17,75. Заказ № 272/25.

Отпечатано с готового оригинал-макета  
в «Типографии ИП Шевченко В. И.», п. Янино-1, ул. Новая, д. 2Б.

**Подписка** через ГК «Урал-Пресс»: индекс 29248.

Тел.: +7 (812) 338-70-07.

Свободная цена

**Для публикации в журнале** статья должна быть в электронном варианте загружена через online-форму на сайт журнала:  
<http://www.sci-notes.ru/jour>

Издатель придерживается признанных правил поведения и этических норм применимо к своей работе и работе принадлежащих ему журналов.

Заявление основывается на принципах Комитета по этике (COPE) относительно равенства всех статей/авторов для редактора, редакции и рецензентов, конфиденциальности, недобросовестности, оригинальности и плагиата (с уведомлением о том, какие шаги будут предприняты при его обнаружении), конфликтов интересов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несет рекламодатели.

ЛЮБАЯ ЧАСТЬ КОНТЕНТА ЖУРНАЛА «УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА» МОЖЕТ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНА ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ УКАЗАНИЯ ССЫЛКИ НА ПОЛНЫЙ URL-АДРЕС МАТЕРИАЛА.

**«The Scientific Notes of Pavlov University»**  
scientific and practical peer-reviewed journal

The journal publishes articles on biomedical science and practice describing the advanced achievements of domestic and foreign biomedical science; the results of own scientific researches of scientists in the field of biomedical medicine and medical psychology; the results of researches in the field of healthcare organization; reviews and lectures by scientists of our University and other domestic and foreign medical universities in various areas of biomedical medicine.

The articles published in the journal are of interest to specialists in various fields of medicine, teachers and students of medical universities.

**Volume XXXII, no. 3, 2025**

Founded in 1943

The magazine is registered

The State Committee of the Russian Federation for the Press.

**Certificate** ПИ № ФС 77 - 83642 of July 26 2022.

**Publication frequency** – 4 issues per year

**Run:** 1000 copies.

**Publisher:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 6-8, Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

**Scientific Editor** Konstantin N. Semenov

**Editorial Secretary** Daria A. Tochilina

**Corrector** Victoria V. Butakova

**Layout and Computer Design** Alla A. Chirkova

**Editorial office contacts:**

6-8 Lev Tolstoy street, Saint Petersburg, 197022.

Editorial Board of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University»;  
E-mail: nauka@spb-gmu.ru; phone: +7 (812) 338-70-07

Passed for printing 12.12.2025. Paper format 60×84 $\frac{1}{8}$ . Offset printing.  
Conventional printed sheets 17,75. Order № 272/25.

Printed from the original layout in the «Printing press of private entrepreneur I. P. Shevchenko», 2B New street, Yanino-1 village.

**Distribution** through Ural-Press subscription: index 29248.

Phone: +7 (812) 338-70-07.

The price is free of control

**For publication in the journal** the article must be electronically uploaded via an online form to the journal's website: <http://www.sci-notes.ru/jour>.

The publisher shall adhere to generally acknowledged code of behavior and ethics relevant to its work and journals owned by it.

This statement is based on principles of Committee on Publication Ethics (COPE) on the equality of all articles/authors for the editor, editorship and advisors, confidentiality, dishonesty, originality and plagiarism (with notification of the actions to be taken should it be found), conflict of interests.

Advertisers bear full responsibility for all information contained in promotional and information materials.

ANY PART OF THE CONTENT OF THE SCIENTIFIC NOTES OF PAVLOV UNIVERSITY JOURNAL CAN BE USED ONLY IF THE REFERENCE IS PROVIDED FOR THE COMPLETE URL ADDRESS OF THE MATERIAL.

# РЕДКОЛЛЕГИЯ

## Главный редактор –

Багненко Сергей Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Заместители главного редактора –

Звартау Эдвин Эдуардович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, главный научный сотрудник Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушкин Юрий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной работе, руководитель центра анестезиологии-реанимации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Ответственный секретарь –

Хрусталев Максим Борисович – кандидат медицинских наук, начальник организационно-методического отдела Управления научных исследований, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Артемьева Анна Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Барanova Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баранцевич Евгений Робертович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беженарь Виталий Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Беляков Николай Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; главный научный сотрудник, ФГНУ «Институт экспериментальной медицины» Санкт-Петербург, Россия; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Беркович Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вечерковская Мария Фёдоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Витрищак Алина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вишняков Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Власов Тимур Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, директор научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вознюк Игорь Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист-невролог КЗ Санкт-Петербурга, профессор кафедры неврологии, заместитель главного врача клиники по неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Гиндина Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. Афанасьева, заведующий лабораторией цитогенетики и диагностики генетических заболеваний клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гребнев Геннадий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, главный стоматолог Минобороны России, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Гудзь Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, главный травматолог-ортопед МЧС России, заслуженный врач РФ, заведующий отделом травматологии и ортопедии клиники № 2, ФГБУ «ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Добронравов Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института нефрологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дулаев Александр Кайсинович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела травматологии и ортопедии, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Журавлева Галина Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры генетики и биотехнологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Зайнулина Марина Сабировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела абдоминальной онкологии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Зубарева Анна Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Иванов Андрей Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Илькович Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Исаева Елена Рудольфовна – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической психологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Кветная Ася Степановна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Клюковкин Константин Сергеевич – доктор медицинских наук, проректор по послевузовскому образованию, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Корольков Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Кочорова Лариса Валерьевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Крупицкий Евгений Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела аддиктологии, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии, директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Санкт-Петербург, Россия

**Кулагин Александр Дмитриевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Кучер Анатолий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе – врач-терапевт, клиника Научно-клинического исследовательского центра, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Кучер Максим Анатольевич** – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинического питания Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Люзнов Дмитрий Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Лопатина Екатерина Валентиновна** – доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии нормальной, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики кровообращения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Лукина Ольга Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель Научно-клинического центра лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Матвеев Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «МВФД № 1», Санкт-Петербург, Россия

**Моисеев Иван Сергеевич** – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования им. проф. Б. В. Афанасьева, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Незнанов Николай Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Петрищев Николай Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, залуженный работник высшей школы РФ, руководитель Центра лазерной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Петухова Наталья Витальевна** – кандидат биологических наук, руководитель Научно-исследовательского центра биоинформатики Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Потапчук Алла Аскольдовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Пчелина Софья Николаевна** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека, НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, г. Гатчина, Ленинградская обл., Россия; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Пушкин Александр Сергеевич** – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Рыбакова Маргарита Григорьевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Рябова Марина Андреевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Семенов Михаил Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии им. А. А. Лимберга, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Семёнов Константин Николаевич** – доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, заведующий лабораторией биомедицинского материаловедения Научно-образовательного института биомедицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Симаходский Анатолий Семёнович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской хирургии и педиатрии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Скоромец Тарас Александрович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заместитель начальника по нейрохиреабилитации реабилитационного центра, СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Соколов Алексей Юрьевич** – доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии, ФГБУН «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Соловьева Светлана Леонидовна** – доктор психологических наук, профессор, профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Спасов Александр Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

**Сперанская Александра Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Суханов Илья Михайлович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией фармакологии поведения, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии аддиктивных состояний отдела психофермакологии, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Тец Виктор Вениаминович** – академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Тишков Артем Валерьевич** – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и информатики, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Томсон Владимир Викторович** – доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского центра, профессор кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Тотолян Аргеф Артемович** – доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой иммунологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Трофимов Василий Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М. В. Черноруцкого с клиникой, директор научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Улитин Алексей Юрьевич* – доктор медицинских наук, доцент, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры нейрохирургии, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Халимов Юрий Шавкатович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Холявин Андрей Иванович* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией стереотаксических методов, ИМЧ РАН, Санкт-Петербург, Россия

*Цед Александр Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель 2-го травматолого-ортопедического отделения, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Черебилло Владислав Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой нейрохирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Шелехова Ксения Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; заведующий кафедрой пат. анатомии факультета ДПО, ЧОУВО «СПбМСИ», Санкт-Петербург, Россия

*Шляхто Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Шулешова Наталья Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Щелкова Ольга Юрьевна* – доктор психологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской психологии и психофизиологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

*Эмануэль Владимир Леонидович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Юрев Вадим Кузьмич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Яременко Андрей Ильич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Э. К. Айламазян* – д-р мед. наук, проф., акад. РАН  
(Санкт-Петербург, Россия)

*С. Х. Аль-Шукри* – д-р мед. наук, проф.  
(Санкт-Петербург, Россия)

*А. М. Дыгай* – д-р мед. наук, проф., акад. РАН  
(г. Томск, Россия)

*С. Б. Середенин* – д-р мед. наук, проф., акад. РАН  
(Москва, Россия)

*А. А. Скоромец* – д-р мед. наук, проф., акад. РАН  
(Санкт-Петербург, Россия)

*М. М. Соловьев* – д-р мед. наук, проф.  
(Санкт-Петербург, Россия)

*И. С. Фрейдлин* – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН  
(Санкт-Петербург, Россия)

*Г. Г. Лежава* – д-р мед. наук, проф. (г. Тбилиси)

*Jan M. van Ree* (Нидерланды)

*F. De Rosa* (Италия)

*George E. Woody* (США)

*James A. Hoxie* (США)

*Ian Frank* (США)

Решением Высшей Аттестационной Комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. С 07.06.2024 г. журналу присвоена категория К2.

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-chief –

S. F. Bagnenko, Dr. Sci. (Med.), prof.  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Deputy Editor –

E. E. Zvartau, Dr. Sci. (Med.), prof.

### Deputy Editor –

Yu. S. Polushin, Dr. Sci. (Med.), prof.,  
Academician, Russian Academy of Sciences

### Assistant Editor –

M. B. Khrustalev, Cand. Sci. (Med.)

A. S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.)  
V. V. Baykov – Dr. Sci. (Med.), prof.  
E. I. Baranova – Dr. Sci. (Med.), prof.  
E. R. Barantsevich – Dr. Sci. (Med.), prof.  
V. F. Bezhenerar – Dr. Sci. (Med.), prof.  
N. A. Belyakov – Dr. Sci. (Med.), prof.  
O. A. Berkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.  
M. F. Vecherkovskaya – Cand. Sci. (Med.)  
A. A. Vitrischak – Cand. Sci. (Med.)  
N. I. Vishniakou – Dr. Sci. (Med.), prof.  
T. D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), prof.  
I. A. Voznyuk – Dr. Sci. (Med.), prof.  
T. L. Gindina – Dr. Sci. (Med.)  
G. A. Grebnev – Dr. Sci. (Med.), prof.  
Yu. V. Gudz – Dr. Sci. (Med.), prof.  
V. A. Dobronravov – Dr. Sci. (Med.), prof.  
A. K. Dulaev – Dr. Sci. (Med.), prof.  
G. A. Zhuravlyova – Dr. Sci. (Biol.)  
M. S. Zainulina – Dr. Sci. (Med.), prof.  
A. A. Zakharenko – Dr. Sci. (Med.), prof.  
A. A. Zubareva – Dr. Sci. (Med.)  
A. M. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), prof.  
M. M. Ilkovich – Dr. Sci. (Med.), prof.  
E. R. Isaeva – Dr. Sci. (Med.), prof.  
S. A. Karpishchenko – Dr. Sci. (Med.), prof.  
A. S. Kvetnaya – Dr. Sci. (Med.), prof.  
K. S. Klyukovkin – Dr. Sci. (Med.)  
A. Yu. Korolkov – Dr. Sci. (Med.)  
L. V. Kochorova – Dr. Sci. (Med.), prof.  
E. M. Krupitsky – Dr. Sci. (Med.), prof.  
A. D. Kulagin – Dr. Sci. (Med.)

A. G. Kucher – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. A. Kucher – Dr. Sci. (Med.)

D. A. Lioznov – Dr. Sci. (Med.), prof.

E. V. Lopatina – Dr. Sci. (Biol.)

O. V. Lukina – Dr. Sci. (Med.)

S. V. Matveev – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. S. Moiseev – Dr. Sci. (Med.)

N. G. Neznanov – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. N. Petrishchev – Dr. Sci. (Med.), prof.

N. V. Petukhova – Cand. Sci. (Biol.)

A. A. Potapchuk – Dr. Sci. (Med.), prof.

S. N. Pchelina – Dr. Sci. (Biol.)

A. S. Pushkin – Dr. Sci. (Biol.)

M. G. Rybakova – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. A. Ryabova – Dr. Sci. (Med.), prof.

M. G. Semjonov – Dr. Sci. (Med.), prof.

K. N. Semenov – Dr. Sci. (Chem.), prof.

A. S. Simakhodcsiy – Dr. Sci. (Med.), prof.

T. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. Yu. Sokolov – Dr. Sci. (Med.)

S. L. Solovieva – Dr. Sci. (Psych.), prof.

A. A. Spasov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Speranskaya – Dr. Sci. (Med.), prof.

I. M. Sukhanov – Dr. Sci. (Med.)

V. V. Tetz – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. V. Tishkov – Cand. Sci. (Phys.-Math.)

V. V. Tomson – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. A. Totolian – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician

V. I. Trofimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. Yu. Ullitin – Dr. Sci. (Med.)

Yu. S. Khalimov – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. I. Kholiavin – Dr. Sci. (Med.)

A. N. Tsed – Dr. Sci. (Med.)

V. U. Cherebillo – Dr. Sci. (Med.), prof.

K. V. Shelekhova – Dr. Sci. (Med.)

E. V. Shliakhto – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician

N. V. Shuleshova – Dr. Sci. (Med.), prof.

O. Yu. Shchelkova – Dr. Sci. (Psych.), prof.

V. L. Emanuel – Dr. Sci. (Med.), prof.

V. K. Yuryev – Dr. Sci. (Med.), prof.

A. I. Yarjomenko – Dr. Sci. (Med.), prof.

## EDITORIAL COUNCIL

E. K. Ailamazyan – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician  
(Saint Petersburg, Russia)  
S. Kh. Al-Shukri – Dr. Sci. (Med.), prof.  
(Saint Petersburg, Russia)  
A. M. Dygai – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician  
(Tomsk, Russia)  
S. B. Seredenin – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician  
(Moscow, Russia)  
A. A. Skoromets – Dr. Sci. (Med.), prof., Academician  
(Saint Petersburg, Russia)

M. M. Soloujou – Dr. Sci. (Med.), prof.

(Saint Petersburg, Russia)

I. S. Freidlin – Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member,  
Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia)

G. G. Lezhava – prof. (Tbilisi)

Jan M. van Ree (Netherlands)

F. De Rosa (Italy)

George E. Woody (USA)

James A. Hoxie (USA)

Ian Frank (USA)

In accordance with the resolution of the Supreme Attestation Commission (SAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches for scientific degree of a Candidate of Science and of a Doctor of Science.

## СОДЕРЖАНИЕ

### История и современность

Суров Д. А., Дымников Д. А., Уточкин А. П., Миннуллин И. П., Соловьев И. А., Гольцов В. Р., Лукьянин П. П., Сизоненко Н. А.	
М. А. ЛУЩИЦКИЙ – ФЛАГМАН ВОЕННО-МОРСКОЙ ХИРУРГИИ .....	11
Павлова Т. В., Степанова Е. О., Леонтьева И. В., Соколова Н. Б	
ПРОФЕССОР ГЕОРГИЙ СИЛЬВЕСТРОВИЧ КАТИНАС (1925–2014) (к 100-летию со дня рождения) .....	17

### Обзоры и лекции

Никольский М. А., Лиознов Д. А., Антонова Т. В.	
ВИРУСЫ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 И 7 ТИПА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ .....	22
Мунтян В. В., Нерсесян М. В., Попадюк В. И.	
ПРОБЛЕМЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЭНДОНАЗАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ЛОБНЫХ ПАЗУХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ .....	31
Чернов И. С., Попова Е. А., Протас А. В., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н.	
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНЗИТОЛ-3-КИНАЗ (Р13К) НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ .....	42

### Оригинальные работы

Курнухина М. Ю., Черебилло В. Ю., Борисов А. Е., Гаврилов Г. В., Очколяс В. Н.	
КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МР-ОЦЕНКОЙ КОНСИСТЕНЦИИ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КАРТИНОЙ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОМ УДАЛЕНИИ .....	53
Палтышев И. А., Беляев М. А., Вовин К. Н., Захаренко А. А., Багненко С. Ф.	
СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА .....	61
Саадулаева М. М., Ручкина Я. В., Корольков А. Ю., Блинов Е. В., Смирнов А. А.	
ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОДСЛИЗИСТЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА .....	68
Терещенко Н. М., Амелин А. В., Тотолян Н. А., Вербицкая Е. В.	
МИГРЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ .....	78
Ярославцева Т. С., Холодная А. Н., Ветрова М. В., Блохина Е. А., Вербицкая Е. В., Звартай Э. Э., Крупицкий Е. М., Лиознов Д. А.	
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ КУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАЛТРЕКСОНОМ .....	85
Буг Д. С., Жоголев Д. К., Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Наркевич А. Н., Тишков А. В., Морозова Е. В., Петухова Н. В., Кулагин А. Д.	
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ СМЕРТИ И ТРАНСФОРМАЦИИ В ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПАТОГЕННОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 .....	95
Яковleva M. B., Belash V. A., Biliuchenko E. B., Teplov B. M., Potapchuk A. A., Kobzova T. M., Nikonova O. B.	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ФАНТОМНОЙ БОЛИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ .....	104

### Наблюдения из практики

Корольков А. Ю., Аракелян Б. В., Никитина Т. О., Попов Д. Н., Паскошева Д. Д., Беженарь В. Ф., Трофимов А. В.	
СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЫ ЖИВОТА У БЕРЕМЕННОЙ .....	116
Морозов В. П., Каманин А. А., Костюков В. В., Корольков А. Ю., Щукина О. Б., Куликов Д. В., Номоконов Д. Г., Чеминава Р. В., Багненко С. Ф.	
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА .....	122
Рябова М. А., Рахмонов Ж. О.	
РОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПОЛОСТИ НОСА У СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННОГО ПАЦИЕНТА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА .....	128
Правила для авторов .....	135

## CONTENTS

### History and present day events

Surov D. A., Dymnikov D. A., Utochkin A. P., Minnulin I. P., Solovyov I. A., Goltsov V. R., Lukyanyuk P. P., Sizonenko N. A.	
M. A. LUSHCHITSKY IS THE FLAGSHIP OF NAVAL SURGERY .....	11
Pavlova T. V., Stepanova E. O., Leont'eva I. V., Sokolova N. B.	
PROFESSOR GEORGII SILVESTROVICH KATINAS (1925–2014) (on the 100 <sup>th</sup> anniversary of his birth) .....	17

### Reviews and lectures

Nikolskiy M. A., Lioznov D. A., Antonova T. V.	
HUMAN HERPES VIRUSES 6 AND 7: HISTORY AND CURRENT STATE OF THE PROBLEM .....	22
Muntean V. V., Nersesyan M. V., Popadyuk V. I.	
CURRENT ISSUES IN ENDOSCOPIC ENDONASAL SURGERY OF THE FRONTAL SINUSES .....	31
Chernov I. S., Popova E. A., Protas A. V., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N.	
PHOSPHOINOSITOL-3-KINASE (PI3K) INHIBITORS BASED ON 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES FOR TARGETED ANTITUMOR THERAPY .....	42

### Original papers

Kurnukhina M. Yu., Cherebillo V. Yu., Borisov A. E., Gavrilov G. V., Ochkolyas V. N.	
CORRELATION BETWEEN THE PREOPERATIVE MR-ASSESSMENT OF THE PITUITARY ADENOMA'S CONSISTENCY AND THE INTRAOPERATIVE CONDITION DURING TRANSSPHENOIDAL REMOVAL .....	53
Pal'tyshev I. A., Belyaev M. A., Vovin K. K., Zakharenko A. A., Baginenko S. F.	
THE STRUCTURE OF MORBIDITY AND THE RISK OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE USING THE EXAMPLE OF THE POPULATION OF SAINT PETERSBURG .....	61
Saadulaeva M. M., Ruchkina Ya. V., Korolkov A. Yu., Blinov E. V., Smirnov A. A.	
JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF SUBMUCOSAL TUMORS OF THE STOMACH .....	68
Tereshchenko N. M., Amelin A. V., Totolyan N. A., Verbitskaya E. V.	
MIGRAINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: ANALYSIS OF OWN DATA .....	78
Yaroslavtseva T. S., Kholodnaya A. N., Vetrova M. V., Blokhina E. A., Verbitskaya E. V., Zvartau E. E., Krupitsky E. M., Lioznov D. A.	
ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PERSONS WITH OPIOID DEPENDENCE RECEIVING NALTREXONE TREATMENT COURSE .....	85
Bug D. S., Zhogolev D. K., Tsvirko K. S., Tsvetkov N. Yu., Barkhatov I. M., Narkevich A. N., Tishkov A. V., Morozova E. V., Petukhova N. V., Kulagin A. D.	
RISK STRATIFICATION FOR SURVIVAL AND TRANSFORMATION INTO ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME BASED ON THE PATHOGENICITY ASSESSMENT OF TP53 MUTATIONS .....	95 [ENG]
Yakovleva M. B., Belash V. A., Bilichenko E. B., Teplov V. M., Potapchuk A. A., Kobzeva, Nikonova O. V.	
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL NON-DRUG TREATMENTS FOR PHANTOM PAIN AT THE FIRST STAGE OF MEDICAL REHABILITATION .....	104

### Observation from practice

Korolkov A. Yu., Arakelyan B. V., Nikitina T. O., Popov D. N., Paskosheva D. D., Bezhnar V. F., Trofimov A. V.	
A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A CLOSED ABDOMINAL INJURY IN A PREGNANT WOMAN .....	116
Morozov V. P., Kamanin A. A., Kostyukov V. V., Korolkov A. Yu., Shchukina O. B., Kulikov D. V., Nomokonov D. G., Cheminava R. V., Baginenko S. F.	
THE ROLE OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN CROHN'S DISEASE .....	122
Ryabova M. A., Raxmonov Zh. O.	
THE ROLE OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN THE NASAL CAVITY IN A SOMATICALLY BURDENED PATIENT IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME .....	128

Regulations for authors.....	135
------------------------------	-----



История и современность / History and present day events

© ⓘ Коллектив авторов, 2025  
УДК 617-089.844 (091)Лушицкий  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-11-16>

**Д. А. Суров<sup>1</sup>, Д. А. Дымников<sup>1</sup>, А. П. Уточкин<sup>1</sup>, И. П. Миннуллин<sup>2</sup>, И. А. Соловьев<sup>1</sup>,  
В. Р. Гольцов<sup>1</sup>, П. П. Лукьянюк<sup>1\*</sup>, Н. А. Сизоненко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова  
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## М. А. ЛУШИЦКИЙ – ФЛАГМАН ВОЕННО-МОРСКОЙ ХИРУРГИИ

Поступила в редакцию 26.02.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

Статья посвящена выдающемуся военно-морскому хирургу профессору Михаилу Алексеевичу Лушицкому, начальнику кафедры военно-морской и госпитальной хирургии (ВМХ) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (1973 – 1986 гг.), генерал-майору медицинской службы.

В должности начальника кафедры Михаил Алексеевич проявил себя как великолепный педагог, хирург и организатор. Он создал свою неповторимую школу военно-морских хирургов. Михаил Алексеевич – автор 146 научных работ, дважды избирался председателем Хирургического общества Пирогова. Под его руководством подготовлено и защищено 7 докторских и 18 кандидатских диссертаций. В 1986 г. он ушел в отставку. Умер Михаил Алексеевич 10 марта 1999 г., похоронен на Богословском кладбище Санкт-Петербурга.

**Ключевые слова:** морская медицина, кафедра военно-морской и госпитальной хирургии, Лушицкий Михаил Алексеевич, комбинированные поражения, школа военно-морских хирургов

**Для цитирования:** Суров Д. А., Дымников Д. А., Уточкин А. П., Миннуллин И. П., Соловьев И. А., Гольцов В. Р., Лукьянюк П. П., Сизоненко Н. А. М. А. Лушицкий – флагман военно-морской хирургии. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025; 32(3):11 – 16. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-11-16>.

\*Автор для связи: Петр Петрович Лукьянюк, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: pitpetrovi4@yandex.ru.

**Dmitrii A. Surov<sup>1</sup>, Denis A. Dymnikov<sup>1</sup>, Aleksandr P. Utochkin<sup>1</sup>, Ildar P. Minnulin<sup>2</sup>,  
Ivan A. Solovyov<sup>1</sup>, Valerii R. Goltsov<sup>1</sup>, Petr P. Lukyanyuk<sup>1\*</sup>, Nikolai A. Sizonenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Military Medical Academy  
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

<sup>2</sup> Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## M. A. LUSHCHITSKY IS THE FLAGSHIP OF NAVAL SURGERY

Received 26.02.2025; accepted 03.10.2025

### Summary

The article is dedicated to the outstanding naval surgeon Professor Mikhail Alekseevich Lushchitsky, head of the Department of Naval and Hospital Surgery (NHS) of the S. M. Kirov Military Medical Academy (1973 – 1986), Major General of the medical Service.

As head of the Department, Mikhail Alekseevich proved himself to be an excellent teacher, surgeon and organizer. He created his own unique school of naval surgeons. Mikhail Alekseevich is the author of 146 scientific papers, twice elected chairman of the Pirogov Surgical Society. Under his leadership, 7 doctoral and 18 PhD theses were prepared and defended. In 1986, he resigned. Mikhail Alekseevich died on March 10, 1999, and was buried at the Theological Cemetery in St. Petersburg.

**Keywords:** marine medicine, Department of Naval and Hospital Surgery, Mikhail Alekseevich Lushchitsky, combined lesions, school of Naval surgeons

**For citation:** Surov D. A., Dymnikov D. A., Utochkin A. P., Minnulin I. P., Solovyov I. A., Goltsov V. R., Lukyanyuk P. P., Sizonenko N. A. M. A. Lushchitsky is the flagship of naval surgery. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):11 – 16. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-11-16>.

\*Corresponding author: Petr P. Lukyanyuk, Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: pitpetrovi4@yandex.ru.



Рис. 1. Генерал-майор медицинской службы М. А. Лущицкий  
Fig. 1. Major General of the medical Service M. A. Lushchitsky

10 февраля 2024 г. исполнилось 105 лет со дня рождения выдающегося военно-морского хирурга, генерал-майора медицинской службы Михаила Алексеевича Лущицкого (рис. 1), руководившего кафедрой военно-морской и госпитальной хирургии в течение 13 лет (1973 – 1986 гг.).

Михаил Алексеевич родился в деревне Коловка Минской области в семье сельского почтальона (рис. 2).

После окончания средней школы в 1936 г. он поступил в 1-й Ленинградский медицинский институт им. И. П. Павлова. Учился с большим желанием. Любимыми предметами его были патологическая анатомия, физиология, гистология, биохимия, а с третьего курса – хирургия. В 1938 г. при 1ЛМИ был образован военно-морской факультет и лучших студентов перевели туда. Среди них был и третекурсник М. А. Лущицкий. В 1940 г. военно-морской факультет был преобразован в Военно-



Рис. 2. Деревня Коловка Минской области, 2023 г.  
Fig. 2. Kolovka village, Minsk region, 2023

морскую медицинскую академию – легендарный вуз, просуществовавший 16 лет [1, с. 57].

25 июня 1941 г., после начала Великой Отечественной войны, на выпускном курсе были прерваны государственные экзамены и 222 врача получили назначения на действующие флоты и флотилии.

Михаила Алексеевича распределили на Тихоокеанский флот. Там он стал врачом 79-го артиллерийского дивизиона, дислоцировавшегося в поселке Екатериновка близ Находки, где создавали госпиталь на случай войны с Японией. За участие в войне с милитаристской Японией Михаил Алексеевич был награжден орденом Красной Звезды (рис. 3). Именно в это нелегкое время закладывались и воспитывались в нем самостоятельность и оригинальность мышления, способность брать ответственность на себя, умение рассчитывать только на собственные силы [2, 3]. В 1948 г. М. А. Лущицкий был зачислен на факультет усовершенствования врачей ВММА.

В октябре 1951 г., после окончания лечебно-профилактического факультета Военно-морской медицинской академии по специальности «хирургия» с отличием, Михаил Алексеевич был назначен начальником 1-го хирургического отделения и ведущим хирургом Кронштадтского ВМГ. Он быстро влился в школу военно-морских хирургов Кронштадтского ВМГ, впитал ее лучшие традиции и приумножил их. С первых же шагов своей деятельности в новой должности он пришел к выводу, что в деле совершенствования военно-морского хирурга решающую роль играют элементы новаторства. Поэтому во главу угла своего руководства коллективом хирургов поставил изобретательскую и рационализаторскую работу, и за счет этого добился немалых успехов по всем видам деятельности своего подразделения. Оно прочно удерживало 1-е место среди других отделений госпиталя за все годы его руководства.

Стремление к новому в военно-морской хирургии было характерной чертой деятельности подполковника медицинской службы М. А. Лущицкого. Именно Кронштадтская школа военно-морских хирургов заложила у будущего главного хирурга ВМФ и начальника кафедры ВМГХ, генерал-майором медицинской службы, профессором М. А. Лущицкого фундаментальные основы его дальнейшей научно-педагогической деятельности, носящей исключительно прикладной характер.

Оригинальный хирург с нестандартным научным мышлением был замечен начальником кафедры военно-морской хирургии ВММА, генерал-майором медицинской службы, профессором А. А. Бочаровым, который в то время руководил научными работами, выполняемыми и сотрудниками госпиталя (исторический формуляр 35 ВМГ), и приглашен для поступления в адъюнктуру. Он блестяще сдал вступительные экзамены и был зачислен адъюнктом кафедры военно-морской хирургии.

В период с 1958 г. по 1961 г. М. А. Лущицкий под руководством А. А. Бочарова и Е. В. Смирнова подготовил кандидатскую диссертацию, посвященную комбинированной холодовой травме. Ученый совет академии, отмечая большую научную ценность диссертации и ее вклад в фундаментальное изучение проблемы, присвоил М. А. Лущицкому степень доктора медицинских наук. В 1961 г. он стал преподавателем, затем старшим преподавателем, а в 1968 г. – заместителем начальника кафедры военно-морской и госпитальной хирургии. В 1969 г. М. А. Лущицкий был назначен на должность главного хирурга Военно-морского флота (рис. 4).

В 1973 г. Михаила Алексеевича назначили начальником кафедры ВМГХ, где в полном объеме проявился его талант великолепного хирурга и организатора. С его приходом на кафедру особый акцент был сделан в научно-педагогической работе на изучение и преподавание боевой хирургической травмы в специфических условиях действия сил ВМФ. Особое внимание уделялось изучению комбинированных поражений. Этой теме были посвящены выполненные под руководством Михаила Алексеевича кандидатские диссертации А. В. Коробко, А. П. Уточкина, Ю. Г. Доронина, И. М. Воропанова и др.

В этих работах впервые были выявлены основные звенья патогенеза комбинированных поражений хирургического профиля и даны рекомендации по совершенствованию организации хирургической помощи таким пострадавшим. Например, общее глубокое охлаждение организма в воде оказывает отрицательное воздействие на все фазы раневого процесса. В первой фазе наблюдается замедление миграции нейтрофильных гранулоцитов из кровеносных сосудов в рану, снижение в них активности щелочной фосфатазы, играющей важную роль в фагоцитозе. Во второй и третьей фазах наблюдается более позднее увеличение количе-



Рис. 3. Капитан М. А. Лущицкий, 1945 г.

Fig. 3. Captain M. A. Lushchitsky, 1945

ства фибробластов в ране, что свидетельствует о замедленном созревании грануляционной ткани. В переохлажденном в холодной воде организме тормозится и эпителизация ран.

Под руководством М. А. Лущицкого был разработан и апробирован в реальных условиях способ лечения переохлажденных в воде раненых, заключающийся в суховоздушном согревании, сочетающимся, после выведения пострадавших из состояния общего глубокого охлаждения, с оксигенобаротерапией и цитохром-С-терапией. В ряде научных работ было показано, что воздействие на организм таких факторов, как общее глубокое охлаждение, СВЧ-поле отрицательно влияет на иммунобиологическую резистентность и тормозит заживление ран. В своих выступлениях на научно-практических конференциях профессор М. А. Лущицкий всегда требовал уделять особое внимание комбинированным поражениям и помнить, что



Рис. 4. Служебное совещание на боевом корабле проводит главный хирург ВМФ СССР генерал-майор медицинской службы М. А. Лущицкий

Fig. 4. An official meeting on the warship was conducted by the chief surgeon of the USSR Navy, Major General of the medical Service M. A. Lushchitsky



Рис. 5. Выступление М. А. Лущицкого перед сотрудниками кафедры

Fig. 5. M. A. Lushchitsky's speech to the staff of the Department



Рис. 6. Оперирует профессор М. А. Лущицкий  
Fig. 6. Professor M. A. Lushchitsky operated

этот вид боевой травмы в современной войне будет преобладать в структуре санитарных потерь как на суше, так и на море (рис. 5).

С учетом предшествующей должности начальника кафедры профессора М. А. Лущицкого — главного хирурга ВМФ, на кафедре стали разрабатываться темы научных исследований, представляющие особую актуальность для медицинской службы флота. В 1977 г. под руководством М. А. Лущицкого его первым адъюнктом — Ильдаром Пулатовичем Миннуллиным, окончившим академию с золотой медалью и по решению Ученого совета академии получившим право сразу же после выпуска поступить в адъюнктуру, была защищена кандидатская диссертация «Гнойные заболевания пальцев и кисти на ВМФ». В последующем на основе результатов научных исследований были написаны методические рекомендации и разделы учебников. Эта тематика в дальнейшем разрабатывалась адъюнктом кафедры А. В. Антоненко. Проблеме оказания хирургической помощи на флоте были посвящены диссертации адъюнкта кафедры В. А. Катонина «Аппендицит на подводной лодке», преподавателя кафедры А. Н. Полякова «Осложнения острого аппендицита», доцента А. И. Мариева «Закрытые и открытые повреждения печени». В своей докторской диссертации, посвященной этой теме, доцент А. И. Мариев впервые в стране сформулировал и предложил техническое выполнение лапароцентеза с методикой «шарящего катетера». На уровне научных изысканий в сотрудничестве с кафедрой ОТМС флота изучались вопросы совершенствования оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи на ВМФ (кандидатские диссертации Л. Б. Беляева, Е. А. Чикина). Впервые с хирургических позиций оценены возможности длительного пребывания водолазов при сверхглу-

боких погружениях на длительный период времени (В. А. Тарасов, С. И. Смирнов) [4]. Во главу угла учебного процесса М. А. Лущицкийставил боевую хирургическую травму, характерную для специфических условий действия сил ВМФ [5].

Война в Афганистане, необходимость обобщать опыт лечения современных огнестрельных и взрывных ранений также определили тематику научных исследований кафедры. А. М. Беляев и К. К. Лежнев изучали патоморфологию и кислородный баланс тканей в зоне огнестрельной раны (кандидатские диссертации). Д. М. Суровикин представил рекомендации по использованию новых технологий в лечении огнестрельных ран мягких тканей. И. П. Миннуллин определил показания и противопоказания для ГБО в комплексном лечении огнестрельных ранений. Оба защитили докторские диссертации. В своей кандидатской диссертации С. А. Тетдоев разработал рекомендации по применению специальных устройств для коррекции центральной гемодинамики при внутренних кровотечениях на догоспитальных этапах эвакуации.

Продолжалась разработка клинических тем. Часть работ была выполнена в тесном содружестве с Институтом физиологии АН СССР имени академика И. П. Павлова. Преподаватель кафедры доцент, полковник медицинской службы В. А. Попов защитил докторскую диссертацию на тему «Ферментные расстройства при перитоните и их коррекция в комплексном лечении». Этой же теме посвящена его монография. Закончил свои исследования и обобщил их в докторской диссертации «Хроническая дуоденальная непроходимость» доцент А. Д. Слобожанкин.

Большим вкладом в хирургию повреждений явились докторские диссертации преподавателей кафедры М. В. Гринева, Н. Н. Гурина, посвященные патогенезу и лечению огнестрельного остеомиелита и ложных суставов мышечной пластикой и применением аппаратов внеочагового остеосинтеза.

Существенный вклад в развитие идей Е. В. Смирнова о сущности желчнокаменной болезни внес в своих исследованиях преподаватель кафедры подполковник медицинской службы В. А. Тарасов. Полковник медицинской службы Д. М. Суровикин в 1988 г. защитил докторскую диссертацию на актуальную тему о новых рациональных методах лечения гнойных ран. Многолетние исследования кафедры по проблеме миастении обобщил и защитил кандидатскую диссертацию подполковник медицинской службы Г. А. Макиенко; подполковник медицинской службы А. С. Богданов закончил исследования и защитил кандидатскую диссертацию о лечении осложненных форм варикозной болезни. Успешно развивалось направление хирургического лечения щитовидной железы (Л. Ф. Винник, В. С. Зенкин).

Кафедра продолжала разрабатывать ряд прикладных научных тем, имеющих большое значение

для нужд флота. Так, полковник медицинской службы В. Ф. Озеров защитил докторскую диссертацию о возможностях применения на кораблях и подводных лодках вычислительной техники для диагностики острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в дальних походах (программа «Медикон»). В 1987 г. вышло в свет руководство М. А. Лущицкого и В. Ф. Озерова «Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний органов брюшной полости на кораблях в море с применением ЭВМ».

Очень поучительны и интересны были утренние врачебные конференции и обходы больных, которые проводил Михаил Алексеевич. Они были не только источником ценных профессиональных знаний для слушателей, но и имели большое воспитательное значение, прививая любовь к флоту, к профессии военно-морского врача, укрепляли высокое чувство долга и преданности Родине. Были случаи, когда Михаил Алексеевич встречался со слушателями и после учебных занятий, передавал им свой богатый опыт службы на флоте [6, с. 95].

Генерал-майор медицинской службы, профессор М. А. Лущицкий был великолепным хирургом (рис. 6) и создал свою неповторимую школу военно-морских хирургов. Когда молодые ученые, носящие военно-морскую форму, изучая ту или иную научную проблему, забывали ее связать с нуждами флота, Михаил Алексеевич говорил: «Что же Вы забыли одеть свою науку в тельняшку?». За этим следовали командировки на флот, адаптация научных исследований к повседневным задачам, которые решали корабельные врачи.

Михаил Алексеевич Лущицкий – автор 146 научных работ, дважды избирался председателем Хирургического общества Пирогова. Под его руководством подготовлено и защищено 7 докторских и 18 кандидатских диссертаций. В 1986 г., в возрасте 67 лет, Михаил Алексеевич ушел в отставку, но не терял связи с кафедрой, активно следил за судьбой своих учеников, работал консультантом крупных лечебных учреждений [7].

Михаил Алексеевич был светлым, великолушным человеком, высочайшим профессионалом своего дела и талантливым руководителем.

Память о генерал-майоре медицинской службы, профессоре Михаиле Алексеевиче Лущицком бережно хранится в кафедральном музее. Ежегодно в «День памяти ушедших поколений» сотрудниками кафедры и клиники проводится траурно-торжественный митинг у могил на Богословском кладбище, где покоятся выдающиеся военно-морские хирурги, в их числе и генерал-майор медицинской службы, профессор Михаил Алексеевич Лущицкий.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А. М., Уточкин А. П. 70 лет кафедре военно-морской госпитальной хирургии. Исторический очерк. – СПб.: МОРСАР АВ. – 2008. – 143 с.
2. Беляев А. М., Озеров В. Ф., Уточкин А. П. и др. К 90-летию генерал-майора медицинской службы профессора Михаила Алексеевича Лущицкого // Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 90-летию профессора М. А. Лущицкого. – 2009. – С. 3–6.
3. Никитин Е. А., Роскостов М. В., Соловьев И. А. и др. Кронштадтский военно-морской госпиталь. 300-лет со дня основания. – СПб.: ООО ПДО. – 2018. – 200 с.
4. Соловьев И. А., Рухляда Н. В., Уточкин А. П. и др. М. А. Лущицкий — основоположник учения о комбинированных поражениях в военно-морской хирургии // Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 300-летию 1-го Военно-морского госпиталя. – 2015. – С. 89–90.
5. Соловьев И. А., Уточкин А. П., Колунов А. В. 80 лет кафедре военно-морской хирургии. – СПб.: МОРСАР АВ. – 2018. – 151 с.
6. Соловьев И. А., Уточкин А. П., Рухляда Н. В. и др. Генерал-майор медицинской службы, профессор М. А. Лущицкий — воспитанник кронштадтской школы военно-морских хирургов // Материалы научно-практической конференции, посвященной 300-летию со дня основания Кронштадтского Военно-морского госпиталя. – 2017. – С. 95–96.
7. Уточкин А. П., Смирнов С. И. М. А. Лущицкий — выдающийся военно-морской хирург, учений, педагог // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – Приложение № 4 (24). – С. 69.

## REFERENCES

1. Belyaev A. M., Utochkin A. P. 70 years of the Department of Naval Hospital Surgery. Historical essay. St. Petersburg: MORSAR AV, 2008, 143 p. (In Russ.).
2. Belyaev A. M., Ozerov V. F., Utochkin A. P. et al. To the 90th anniversary of Major General of the medical service, Professor Mikhail Alekseevich Lushchitsky // All-Russian scientific and practical conference dedicated to the 90th anniversary of Professor M. A. Lushchitsky, 2009, pp. 3–6. (In Russ.).
3. Nikitin E. A., Roskostov M. B., Solovyov I. A. et al. Kronstadt Naval Hospital. 300th anniversary of the foundation. St. Petersburg: LLC PDO, 2018, 200 p. (In Russ.).
4. Solovyov I. A., Rukhlyada N. B., Utochkin A. P. et al. M. A. Lushchitsky — the founder of the doctrine of combined lesions in naval surgery // Collection of materials

of the scientific and practical conference dedicated to the 300th anniversary of the 1st Naval Hospital, 2015, pp. 89–90. (In Russ.).

5. Solovyov I. A., Utochkin A. P., Kolunov A. B. 80 years of the Department of Naval Surgery. St. Petersburg: MORSAR AV, 2018, 151 p. (In Russ.).

6. Solovyov I. A., Utochkin A. P., Rukhlyada H. B. et al. Major General of the medical service, Professor M.A. Lush-

chitsky – pupil of the Kronstadt School of Naval Surgeons // Materials of the scientific and practical conference dedicated to the 300th anniversary of the founding of the Kronstadt Naval Hospital, 2017, pp. 95–96. (In Russ.).

7. Utochkin A. P., smirnov S. I. M. A. Lushchitsky – an outstanding naval surgeon, scientist, teacher // Bulletin of the Russian Military Medical Academy, 2007, Appendix No. 4 (24), pp. 69. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Суров Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Дымников Денис Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы, заместитель начальника кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Уточкин Александр Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в отставке, доцент кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Миннуллин Ильдар Пулатович**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в отставке, директор Института сестринского образования, заведующий кафедрой скорой помощи и хирургии повреждений, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Соловьев Иван Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в запасе, доцент кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Гольцов Валерий Ремирович**, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы в запасе, преподаватель кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Лукьянин Петр Петрович**, подполковник медицинской службы, помощник начальника клиники военно-морской хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия); **Сизоненко Николай Александрович**, кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы, доцент кафедры военно-морской хирургии, Военно-медицинскaya академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

### Information about authors

**Surov Dmitrii A.**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Head of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Dymnikov Denis A.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Colonel of the Medical Service, Deputy Head of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Utochkin Aleksandr P.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Retired Colonel of the Medical Service, Associate Professor of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Minnullin Ildar P.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Retired Colonel of the Medical Service, Director of the Institute of Nursing Education, Head of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Solovyov Ivan A.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Colonel of the Medical Service in Reserve, Associate Professor of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Goltsov Valerii R.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Colonel of the Medical Service in Reserve, Lecturer of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Lukyanyuk Petr P.**, Lieutenant Colonel of the Medical Service, Assistant Head of the Clinic of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia); **Sizonenko Nikolai A.**, Cand. of Sci. (Med), Lieutenant Colonel of the Medical Service, Associate Professor of the Department of Naval Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).



История и современность / History and present day events

© ⓘ Коллектив авторов, 2025

УДК 611.018(091) Катинас

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-17-21>

**Т. В. Павлова, Е. О. Степанова, И. В. Леонтьева\*, Н. Б. Соколова**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

**ПРОФЕССОР ГЕОРГИЙ СИЛЬВЕСТРОВИЧ КАТИНАС (1925–2014)  
(к 100-летию со дня рождения)**

*Поступила в редакцию 13.03.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.*

**Резюме**

6 октября 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения профессора Георгия Сильвестровича Катинаса, ученого и педагога, чье имя неразрывно связано с Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И. П. Павлова и непосредственно с деятельностью кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии. Авторы обобщили факты биографии ученого и основные этапы его научной и педагогической деятельности. Г. С. Катинас, участник Великой Отечественной войны, окончил Первый Ленинградский медицинский институт в 1951 г., заведовал кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии в этом же институте с 1972 г. по 1992 г. В период его заведования были разработаны новые методики преподавания гистологии как учебной дисциплины, в том числе с применением электронно-вычислительных машин. Основная научная деятельность Г. С. Катинаса была связана с вопросами хронобиологии и изучением биологических ритмов функционирования органов и систем. Г. С. Катинас являлся членом проблемной комиссии «Морфогенез клетки, тканей и организма», совета по морфологии Академии медицинских наук СССР, был заместителем редактора журнала «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», членом президиума Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» Российской академии наук. Под его руководством защищено 19 докторских диссертаций и опубликовано около 300 научных работ. Жизненный и творческий путь Георгия Сильвестровича Катинаса уже многие годы служит примером для подрастающих поколений врачей, ученых и педагогов.

**Ключевые слова:** Георгий Сильвестрович Катинас, гистология, эмбриология, хронобиология

**Для цитирования:** Павлова Т. В., Степанова Е. О., Леонтьева И. В., Соколова Н. Б. Профессор Георгий Сильвестрович Катинас (1925 – 2014) (к 100-летию со дня рождения). Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):17 – 21. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-17-21>.

\* **Автор для связи:** Ирина Валерьевна Леонтьева, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [liv1706@mail.ru](mailto:liv1706@mail.ru).

**Tatyana V. Pavlova, Elena O. Stepanova, Irina V. Leont'eva\*, Natalia B. Sokolova**

Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

**PROFESSOR GEORGII SILVESTROVICH KATINAS (1925–2014)  
(on the 100<sup>th</sup> anniversary of his birth)**

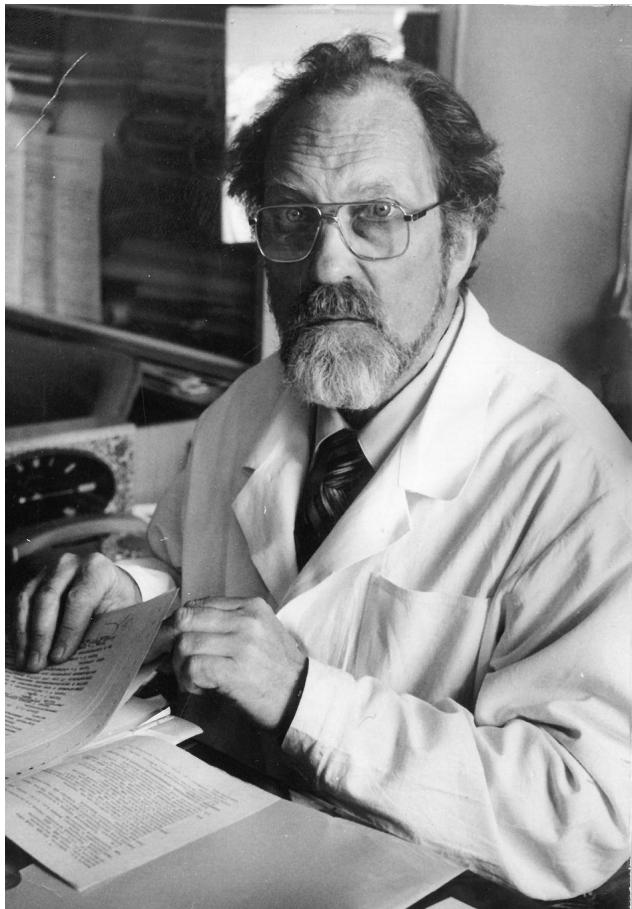
*Received 13.03.2025; accepted 03.10.2025*

October 6, 2025, marks the 100th anniversary of the birth of Professor Georgii Silvestrovich Katinas, the great scientist and teacher, whose name is inextricably linked with the Pavlov University and directly with the activities of the Department of Histology, Embryology and Cytology. The authors have summarized the facts of the scientist's biography and the main stages of his scientific and pedagogical activity. Georgii S. Katinas, the participant in the Great Patriotic War, graduated from the First Leningrad Medical Institute in 1951 and headed the Department of Histology, Embryology and Cytology of the same Institute from 1972 to 1992. During his tenure, new methods of teaching histology as an academic discipline were developed, including the use of electronic computers. The main scientific activity of Georgii S. Katinas was related to issues of chronobiology and the study of the biological rhythms of the functioning of organs and systems. G. S. Katinas was a member of the Problem Commission «Morphogenesis of cells, tissues and the organism», the council on morphology of the USSR Academy of Medical Sciences, was deputy editor of the journal «Archive of Anatomy, Histology and Embryology», a member of the presidium of the USSR Scientific Society of Anatomists, Histologists and Embryologists, a member of the Problem Commission «Chronobiology and Chronomedicine» of the Russian Academy of Sciences. Under his supervision, 19 doctoral theses were defended and about 300 scientific papers were published. The life and creative path of Georgii S. Katinas has for many years served as an example for the younger generations of physicians, scientists, and teachers.

**Keywords:** Georgii S. Katinas, histology, embryology, chronobiology

**For citation:** Pavlova T. V., Stepanova E. O., Leont'eva I. V., Sokolova N. B. Professor Georgii Silvestrovich Katinas (1925 – 2014) (on the 100<sup>th</sup> anniversary of his birth). *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):17 – 21. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-17-21>.

\* **Corresponding author:** Irina V. Leont'eva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: [liv1706@mail.ru](mailto:liv1706@mail.ru).



Профессор Георгий Сильвестрович Катинас в рабочем кабинете (фотография из фотоархива кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова)  
Professor Georgii Silvestrovich Katinas in his office (the photo from the photo archive of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University)

В 2025 г. исполняется 100 лет со дня рождения профессора Георгия Сильвестровича Катинаса, ученого и педагога, заведующего кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Первого Ленинградского медицинского института (1 ЛМИ), в настоящее время Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (ПСПбГМУ им. И. П. Павлова) с 1972 г. по 1992 г.

Георгий Сильвестрович Катинас родился 6 октября 1925 г. в Ленинграде в семье медицинских работников. Когда началась Великая Отечественная война, ему было 15 лет. В интервью корреспонденту газеты «Пульс» Георгий Сильвестрович рассказывал, что его школа продолжала работать во время блокады, детей не только учили, но и кормили, что помогло выжить в эти трудные годы. Во время воздушной тревоги Георгий и другие ученики старших классов дежурили на крыше, тушили зажигательные бомбы. В январе 1943 г. Г. С. Катинас был призван в ряды Красной Армии, направлен на курсы связистов, после окончания которых служил связистом в штабе НКВД на Ленинградском фронте [1].

За участие в Великой Отечественной войне Г. С. Катинас был награжден медалями «За оборону Ленинграда» (1945 г.), «За боевые заслуги» (1944 г.), «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «Орденом Отечественной войны» II степени (1985) [2, 3].

По окончании войны в октябре 1945 г. Г. С. Катинас был демобилизован в звании лейтенанта-техника. Георгий Сильвестрович мечтал стать врачом и поэтому получил направление на учебу в 1 ЛМИ. Зинаида Афанасьевна Смирнова, однокурсница Г. С. Катинаса и доцент кафедры педиатрии 1 ЛМИ с 1951 г. по 2004 г., вспоминала, что на первом послевоенном курсе из 800 человек половина была фронтовиками [4]. В. А. Миняев (будущий ректор 1 ЛМИ), С. И. Бродский, Н. Г. Ефимович, Г. С. Катинас — составляли ядро курса, были примером для остальных студентов в отношении к учебе, поведению и взглядах на жизнь. После окончания института В. А. Миняев, С. И. Бродский, Н. Г. Ефимович и Г. С. Катинас продолжали общаться, дружили семьями [1].

Г. С. Катинас отлично учился, проявляя склонность к научной работе, отличался прекрасными организаторскими способностями. Был активным участником СНО (Студенческое научное общество) кафедры нормальной анатомии и, после окончания института, поступил в аспирантуру на кафедру нормальной анатомии, где учился под руководством профессора М. Г. Привеса. В 1954 г. Г. С. Катинас успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Артерии мышц плеча и надплечья» [5]. Во время учебы в аспирантуре Г. С. Катинас и В. А. Миняев преподавали на кафедре марксистско-ленинской философии.

В 1956 г. Г. С. Катинас становится старшим научным сотрудником Естественно-научного института имени П. Ф. Лесгафта Академии педагогических наук РСФСР, а затем Зоологического института. В 1963 г. он переходит в отдел «Сравнительной и экологической физиологии» Института экспериментальной медицины Академии медицинских наук СССР (ИЭМ АМН СССР), а затем работает в лаборатории «Экспериментальной гистологии» в этом же институте под руководством проф. В. П. Михайлова [5].

В 1966 г. Г. С. Катинас защитил докторскую диссертацию на тему «Роль функций в формировании структуры скелетных мышц». В своих исследованиях он показал, что причиной атрофии скелетных мышц является не только гипокинезия, но и недостаточность силовой нагрузки, что необходимо учитывать при планировании режима труда на производстве. Уже в этот период своей научной деятельности Г. С. Катинас начинает интересоваться проблемой биологических ритмов на тканевом и клеточном уровне. В 1971 г. Г. С. Катинас уезжает в США, где проходит стажировку в лаборатории президента Международного общества хронобиологии профессора Франца Халберга [6].

16 июня 1972 г. профессор Георгий Сильвестрович Катинас был избран заведующим кафедрой гистологии 1 ЛМИ. Г. С. Катинас осуществлял руководство кафедрой в течение 20 лет.

В период его заведования большое внимание уделялось учебно-методической работе кафедры, пересматривался и дополнялся лекционный курс. При составлении плана лекций и лабораторных занятий постоянно происходил поиск оптимальной последовательности учебных тем. Была введена новая тема — «Общие принципы организации тканевых систем». В связи с проходившей в медицинских вузах разработкой модели специалиста (врача) проводились межкафедральные заседания, на которых согласовывался со всеми кафедрами института объем излагаемых сведений.

Лекции читали заведующий кафедрой и доценты. После приобретения необходимой проекционной аппаратуры на лекциях вместо стеклянных крупноформатных диапозитивов стали использоваться стандартные слайды. К 1990 г. коллекция слайдов насчитывала около 2200 сюжетов [7]. Была создана картотека слайдов по всем учебным темам.

По воспоминаниям доцента кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Е. О. Степановой, Георгий Сильвестрович был великолепным лектором, умел логично и доходчиво излагать даже самый сложный материал. Обладая превосходными педагогическими способностями, он активно привлекал студентов к научной работе. Именно в это время на кафедре небывалого развития достиг круг СНО, который насчитывал около 30 членов — студентов с 1 по 5 курсы. Студенты участвовали в проведении хронобиологических экспериментов на лабораторных животных, осуществляли взятие материала для гистологического исследования, самостоятельно изготавливали гистологические препараты. По результатам исследований делались доклады на конференциях на уровне института и города. Научная работа, посвященная биологическим ритмам клеток гипоталамуса, заняла призовое место в Международном конкурсе студенческих научных работ стран Восточной Европы в 1977 г. (автор — студентка 4 курса Е. О. Степанова).

Г. С. Катинас реорганизовал систему приема экзамена, разделив оценку знаний препаратов и теоретического материала [8]. С целью стимулирования посещения лекций студентам разрешалось пользоваться конспектами на экзамене [7].

В конце 1970-х гг. началось внедрение методов програмированного контроля знаний студентов. Были разработаны учебные тесты по темам цитологии и общей гистологии. Сначала контроль осуществлялся по бумажным картам, затем — с применением электрических приборов «Огонек» [8]. На основе разработанных учебных карт были созданы и изданы сборники методических указаний, которые выдавались студентам в библиотеке. В 1980-х гг. в 1 ЛМИ появилась возможность

использовать в учебном процессе ЭВМ (электронно-вычислительные машины). В 1989—1991 учебном году в компьютерном тестировании по гистологии участвовали все студенты 1—2 курсов, что позволило провести анализ полученных результатов и внести изменения в структуру курса гистологии, правильно расставив акценты в учебной программе [7]. В 1991 г. в период экзаменационной сессии был проведен эксперимент, когда лучшие студенты сдавали на компьютере теоретическую часть общей гистологии.

Профессор Г. С. Катинас является автором более 300 научных публикаций [9]. В научную работу кафедры с приходом профессора Г. С. Катинаса был привнесен хронобиологический аспект. Были выявлены волнообразный характер пространственной организации эндотелия крупных вен, волнообразное развертывание во времени некоторых реакций эндотелия и мезотелия. Объектами хронобиологического исследования были нейроэндокринные ядра гипоталамуса, щитовидная железа, волокнистая соединительная ткань, скелетная мышечная ткань. Были выявлены спектры колебаний функциональных свойств тканей и клеток, а также изменения этих спектров в условиях повреждения и последующей регенерации. В этот период были установлены научные связи с коллегами из города Галле (Германская Демократическая Республика) и выполнены совместные исследования о биологических ритмах в тканях в ходе воспаления и в процессе регенерации. Для хронобиологической оценки функционального состояния тканей Г. С. Катинас создал пакеты прикладных программ, которые использовались в научной работе кафедры гистологии на других кафедрах института.

Под руководством профессора Г. С. Катинаса на кафедре было подготовлено и защищено 18 кандидатских и одна докторская диссертация [9]. Как научный руководитель Г. С. Катинас обладал прекрасными качествами — мог оценить перспективность научной темы, четко распланировать работу во времени, помогал и поддерживал на всех этапах написания диссертации. Все работы с успехом и во время защищались. Многие диссиденты Г. С. Катинаса работали на кафедре — доценты И. П. Рехачева, О. Г. Ляшко, Г. Б. Кравцова, Т. С. Брыкова, доцент Е. О. Степанова (работает на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии по настоящее время). Аспиранты В. Л. Быков и Д. Э. Коржевский в дальнейшем стали профессорами. Активно учились в аспирантуре и защищались аспиранты из стран ближнего и дальнего зарубежья (Хосе Авинью Маррадес, Куба) [8]. На кафедре активно работала гистологическая лаборатория, в ней лаборанты-гистологи изготавливали как учебные препараты, так и препараты по научным темам. Были получены новые учебные микроскопы и микроскопы для научных исследований.

Семья Георгия Сильвестровича является примером настоящей врачебной династии. Его жена — Валентина Яковлевна Катинас, окончила 1 ЛМИ, затем аспирантуру в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии имени Д. О. Отто. Работала в лаборатории экологической морфологии в ИЭМ АМН СССР. Дочь — Людмила Георгиевна Катинас, окончила 1 ЛМИ, преподавала в медицинском училище, а затем стала его директором. Внук — Алексей Игоревич Катинас, окончил Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, работает врачом дерматовенерологом.

Г. С. Катинас являлся членом проблемной комиссии «Морфогенез клетки, тканей и организма», совета по морфологии Академии медицинских наук СССР, был заместителем редактора журнала «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», членом президиума Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом проблемной комиссии «Хронобиология и хрономедицина» Российской академии наук, Почетным членом Чешского медицинского научного общества имени Я. Пуркинье [5]. В 1992 г. перешел на должность профессора кафедры, уступив место заведующего кафедрой профессору В. Л. Быкову. Г. К. Катинас, вместе с В. Л. Быковым, принимал участие в создании книги, посвященной 100-летию Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, один из немногих изучал архивные документы в Центральном государственном архиве Санкт-Петербурга [7].

В 1995—1998 гг. Г. С. Катинас заведовал курсом гистологии и эмбриологии в Институте медицинского образования в Новгородском государственном университете имени Ярослава Мудрого (г. Великий Новгород) [5]. С 1998 г. по 2007 г. Г. С. Катинас работал в Хронобиологическом центре имени Ф. Халберга Университета Миннесоты (США), где участвовал в научной работе по изучению хронома (временной структуры) физиологических функций различных органов. Изучал связь частоты случаев внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и трансгенных заболеваний с гелиогеофизическими феноменами [10].

С 2007 г. до 2013 г. продолжал заниматься проблемами кросс-спектральной коррекции. Показал, что оценка стадии солнечного цикла может использоваться для координации биологического и физического мониторинга. Работал в сфере биомедицины и фармакотерапии, изучая влияние космо-, гелио- и геомагнитных ритмов на биологические структуры («хроноастробиология»). Занимался хрономикой — изучением циркадных и цирка-септанных ритмов лучевой терапии, медикаментозной терапии, применения пищевых добавок. Особенно интересны его работы, представленные в монографии «Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей», в которых он изучал

временные и хронобиологические аспекты космических полетов [11]. В своих последних работах Г. С. Катинас изучал влияние режима труда и отдыха на биологические ритмы функционирования органов сердечно-сосудистой системы. Интересны его работы по изучению хроноструктуры биоритмов сердца и изменения ее под действием противопухолевых препаратов.

Г. С. Катинас скончался 4 сентября 2014 г. на 89-м году жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Георгий Сильвестрович Катинас был талантливым ученым и педагогом, чутким и внимательным руководителем. Г. С. Катинас обладал широчайшим кругозором и знаниями в области искусства, истории, литературы, всегда был интересным собеседником. Обладая прекрасными человеческими качествами, снискдал уважение и любовь сотрудников кафедры. Умел поддержать в трудные минуты, дать совет и подставить дружеское плечо. Для сотрудников кафедры профессор Георгий Сильвестрович Катинас всегда будет примером прекрасного руководителя, талантливого ученого и настоящего человека.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Спасибо за жизнь! // Пульс: газета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. — 2010. — № 7–8 (2463/2464). — С. 5.
2. Лица Победы — медицинский полк ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова! URL: <https://historydepositarium.ru/mpolk/pspbgmu/> (дата обращения 17.02.25).
3. Память народа. URL: <https://pamyat-naroda.ru/> (дата обращения 25.08.25).
4. 115 лет. Фрагменты истории/под редакцией М. А. Петровой. — СПб.: РИЦ ПСПбГМУ; 2012.
5. Быков В. Л., Ляшко О. Г., Леонтьева И. В., Исеева Е. А. 120 лет кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова // Морфология. — 2017. — Т. 152, № 4. — С. 83–90.

6. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова. Биографический словарь профессоров за 120 лет / под ред. С. Ф. Багненко, Э. Э. Звартая, Н. Н. Петрищева. – СПб.: «Премиум-пресс», 2017.
7. 100 лет Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету имени академика И. П. Павлова / под ред. Н. А. Яицкого. – СПб.: Издательство СПбГМУ, НПО «Мир и Семья – 95»; 1997.
8. Давыдова Т. В., Журавлев А. А., Орлова А. П. 125 лет Первому Санкт-Петербургскому государственному медицинскому университету имени академика И. П. Павлова. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022.
9. Быков В. Л. Памяти Георгия Сильвестровича Катинаса // Морфология. – 2015. – Т. 147, № 1. – С. 94.
10. Катинас Г. С., Чибисов С. М. Нарушения структуры хронома // Вестник Российской университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – Т. 7. – С. 122–123.
11. Чибисов С. М., Катинас Г. С., Рагульская М. В. Биоритмы и космос: мониторинг космобиосферных связей. – СПб.: Издательство КапиталПринт, 2013.
3. Pamyat' naroda. URL: <https://pamyat-naroda.ru/> (accessed: 25.08.25). (In Russ.).
4. 115 years. Fragments of history. Petrova M, editor. St. Petersburg: I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 2012. (In Russ.).
5. Bykov V. L., Lyashko O. G., Leont'eva I. V., Iseyeva E. A. 120<sup>th</sup> anniversary of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University // Morfology. 2017;152(4):83–90. (In Russ.).
6. I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. Biographical Dictionary of Professors for 120 Years / Bagnenko S. F., Zvartau E. E., Petrishhev N. N., editors. St. Petersburg: «Premium-press»; 2017. (In Russ.).
7. 100th anniversary of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University / Yaiczkij NA, editor. St. Petersburg: I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University, NPO «Mir i Sem'ya – 95»; 1997. (In Russ.).
8. Davydova T. V., Zhuravlev A. A., Orlova A. P. 125th anniversary of the I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg: I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 2022. (In Russ.).
9. Bykov V. L. In memory of Georgij Sil'vestrovich Katinias // Morfology. 2015;147(1):94. (In Russ.).
10. Katinas G. S., Chibisov S. M. Disturbances in the structure of the chronome // RUDN Journal of Medicine. 2012;7:122–123. (In Russ.).
11. Chibisov S. M., Katinas G. S., Ragul'skaya M. V. Bio-rhythms and space: monitoring of cosmo-biosphere connections. St. Petersburg: Izdatel'stvo KapitalPrint, 2013. (In Russ.).

## REFERENCES

1. Thanks for life! // Pul's: newspaper of the I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. 2010;(7–8(2463/2464):4. (In Russ.).
2. Licza Pobedy — medicinskij polk PSPBGMU im. I. P. Pavlova! URL: <https://historydepositarium.ru/mpolk/pspbgmu/> (accessed: 17.02.25). (In Russ.).

## Информация об авторах

**Павлова Татьяна Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2360-2875, SPIN: 5582-3243; **Степанова Елена Олеговна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-2365-1734; **Леонтьева Ирина Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-2365-1734; **Катинас Г. С.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-2365-1734; **Чибисов С. М.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0002-2008-0530, SPIN: 8377-1491; **Соколова Наталья Борисовна**, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-1614-9276.

## Information about authors

**Pavlova Tatyana V.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2360-2875, SPIN: 5582-3243; **Stepanova Elena O.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-2365-1734; **Leont'eva Irina V.**, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0002-2008-0530, SPIN: 8377-1491; **Sokolova Natalia B.**, Assistant of the Department of Histology, Embryology and Cytology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-1614-9276.



УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА  
The Scientific Notes of Pavlov University

journal homepage: [www.sci-notes.ru](http://www.sci-notes.ru)

Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© ⓘ Коллектив авторов, 2025  
УДК 616.523-002.6  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-22-30>

М. А. Никольский<sup>1\*</sup>, Д. А. Лиознов<sup>1, 2</sup>, Т. В. Антонова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17

## ВИРУСЫ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 И 7 ТИПА: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Поступила в редакцию 29.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

Обзор литературы посвящен вирусам герпеса человека 6 и 7 типов (ВГЧ-6, ВГЧ-7). Обсуждается история изучения внезапной экзантемы, открытие ВГЧ-7, ВГЧ-6 и его видов, эпидемиология, вопросы патогенеза, стадии инфекции, клиническая картина, лабораторная диагностика и лечение. Несмотря на определенные успехи в изучении ВГЧ-6 и ВГЧ-7, остаются неясными многие аспекты их патогенеза, связи с патологией человека, вопросы диагностики и терапии. Это проявляется как гиподиагностикой острой форм заболевания, так и гипердиагностикой острой инфекции при латентной форме, что приводит к нерациональной терапии больных. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

**Ключевые слова:** ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-6 A/B, хиВГЧ-6, внезапная экзантема, фебрильные судороги, врожденная инфекция, ПЦР, ганцикловир

**Для цитирования:** Никольский М. А., Лиознов Д. А., Антонова Т. В. Вирусы герпеса человека 6 и 7 типа: история и современное состояние проблемы. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):22 – 30. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-22-30>.

\* **Автор для связи:** Михаил Андреевич Никольский, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: [nicolm@inbox.ru](mailto:nicolm@inbox.ru).

Mikhail A. Nikolskiy<sup>1\*</sup>, Dmitrii A. Lioznov<sup>1</sup>, Tamara V. Antonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>2</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza  
15/17, Prof. Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

## HUMAN HERPES VIRUSES 6 AND 7: HISTORY AND CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Received 29.07.2025; accepted 03.10.2025

The literature review is devoted to human herpes viruses 6 and 7 (HHV-6, HHV-7). The history of the study of exanthem subitum, the discovery of HHV-7, HHV-6 and its types, epidemiology, pathogenesis, stages of infection, clinical features, laboratory diagnosis and treatment are discussed. Despite some progress in the study of HHV-6 and HHV-7, many aspects of their pathogenesis, their relationship to human pathology, and issues of diagnosis and therapy remain unclear. This is manifested by both under-diagnosis of acute forms of the disease and overdiagnosis of latent infection as acute, which leads to irrational therapy of patients. Further research in this area is needed.

**Keywords:** HHV-6, HHV-7, HHV-6 A/B, iciHHV-6, exanthem subitum, febrile seizures, congenital infection, PCR, ganciclovir

**For citation:** Nikolskiy M. A., Lioznov D. A., Antonova T. V. Human herpes viruses 6 and 7: history and current state of the problem. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(3):22 – 30. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-22-30>.

\* **Corresponding author:** Mikhail A. Nikolskiy, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: [nicolm@inbox.ru](mailto:nicolm@inbox.ru).

Внезапная экзантема (ВЭ, Exanthem subitum, син.: розеола, псевдокраснуха, трехдневная лихорадка) известна врачам более 100 лет. Впервые ВЭ описана J. Zahorsky в 1910 г. под названием *Roseola infantilis* [1]. Возможной причиной названия «roseola» была в том, что оно перекликалось с именами широко известных болезней того времени — «rubeola» (корь) и «rubella» (краснуха). Название «Exanthem subitum» (внезапная экзантема) было предложено в 1921 г. B. S. Veeder [2] и отражало появление сыпи после окончания лихорадочного периода. Множество публикаций по этой теме зафиксировано начиная с 40-х годов прошлого века. По общепринятой классификации экзантемных детских инфекций середины XX в. ВЭ обозначалась шестой болезнью (первая болезнь — корь, вторая — скарлатина, третья — краснуха, четвертая — болезнь Филатова — Дьюка, пятая — инфекционная эритема). При этом возбудитель ВЭ не был известен, основной дифференциальный диагноз проводился с Бостонской экзантемой [3], вызванной энтеровирусами Коксаки и ЕСНО (открыты в 1948 г. и в 1951 г. соответственно).

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) был впервые идентифицирован в 1986 г. у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7) был открыт позже — в 1990 г. [4]. В 1988 г. было доказано, что ВГЧ-6 является основным этиологическим агентом внезапной экзантемы, а в 1991 г. показано, что ВГЧ-7 также вызывает часть случаев ВЭ [5].

Этиологическая диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-6, в России началась только с 2005 г. после появления доступных лабораторных методов, прежде всего, серологических. Первые отечественные публикации о роли ВГЧ-6 при лихорадочных заболеваниях у детей появились в 2006 г., первые случаи острой ВГЧ-7-инфекции идентифицированы в 2008 г. [6].

Вскоре после открытия ВГЧ-6 стало очевидно, что выявленные в разных географических областях мира штаммы ВГЧ-6 можно разделить на два варианта (A и B), различающиеся по молекулярным, биологическим и эпидемиологическим характеристикам. В 2012 г. Международный комитет по таксономии вирусов ратифицировал разделение ВГЧ-6А и ВГЧ-6В как разных вирусов, поместив их в род *Roseolovirus*, подсемейство *Betaherpesvirinae*, семейство *Herpesviridae*, отряд *Herpesvirales* [7] вместе с ВГЧ-7 и цитомегаловирусом (ЦМВ).

В России первые попытки исследования генотипов ВГЧ-6 были осуществлены в 2016 г. [8], а первый отечественный набор реагентов для идентификации видов ВГЧ-6 был запатентован авторами статьи в 2017 г. [9].

В 1993–1998 гг. описана возможность интеграции генома ВГЧ-6 в теломеру хромосомы клетки-хозяина (хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6)) с последующей вертикальной пере-

дачей по наследству (наследуемый или эндогенный хиВГЧ-6 (хиВГЧ-6)) [10]. В России впервые работы по хиВГЧ-6 были опубликованы в 2015 г. [11]. Первые случаи обнаружения наследственной передачи хиВГЧ-6А и хиВГЧ-6В описаны в РФ в 2019 г. [12].

В отличие от ВГЧ-6, ВГЧ-7 не образует хромосомно-интегрированную форму, если не принимать во внимание одно сообщение, и для него не описана вертикальная передача [13].

Генетический материал ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, ВГЧ-7 представлен двухцепочечной ДНК протяженностью 159–162 тыс. пар нуклеотидов, включающей несколько областей [14]. В целом расположение генов ВГЧ-7 аналогично ВГЧ-6, но протяженность на 10 % короче [15].

ВГЧ-6А, ВГЧ-6В и ВГЧ-7 тропны к CD4+ Т-лимфоцитам. При этом клеточные рецепторы для входа отличаются: у ВГЧ-6А — CD46, ВГЧ-6В использует CD134, ВГЧ-7 — CD4+, а ВГЧ-6А также способен инфицировать CD8+ Т-лимфоциты и натуральные киллеры [14, 15].

Основной путь передачи ВГЧ-6 и ВГЧ-7 — воздушно-капельный, через слону [16]. Большинство взрослых людей серопозитивны (70–90 %), частота вирусоносительства в слоне достигает 90 %. Вирусы можно обнаружить в лейкоцитах крови в течение всей жизни [21].

Существуют различия в географической распространенности двух видов ВГЧ-6, хотя описана и коинфекция обоими возбудителями. В США, Великобритании и Японии 97–100 % первичной инфекции ВГЧ-6 вызывается ВГЧ-6В [16]. Согласно ограниченным данным, в некоторых районах Африки первичная инфекция ВГЧ-6А доминирует и вызывает ВЭ и ЛС [17]. Лишь единичные исследования посвящены изучению распространенности ВГЧ-6А и ВГЧ-6В в России [8, 18, 19].

Контакт младенцев с ВГЧ-6 и ВГЧ-7 может начинаться сразу после рождения, но первичная инфекция дебютирует только после снижения титра защитных материнских антител. Инкубационный период составляет от 1 до 2 недель [15, 16]. Первичная ВГЧ-6-инфекция обычно встречается у детей первых двух лет жизни (90 % всех случаев) с пиком заболеваемости в возрасте от 7 до 13 месяцев [20]. Кроме того, по нашим данным, для заболеваемости характерна сезонность с пиком в летние месяцы. Так, среди 1660 детей раннего возраста, поступивших в инфекционный стационар с лихорадкой, доля ВГЧ-6-инфекции достигала 8,1 % в летний сезон (среднегодовой показатель — 3,1 %), доля ВГЧ-7 — 3,6 % (среднегодовой показатель — 1,1 % из 751 чел.) [18]. При этом ВГЧ-7 — инфекция чаще регистрируется у детей старше 2 лет и даже встречается у взрослых людей [21]. Это гипотетически объясняется более длительным временем жизни полученных трансплацентарно анти-ВГЧ-7 IgG и кросс-протективной ролью антител к ВГЧ-6.

Передача ВГЧ-6 при грудном вскармливании не доказана, в то время как ВГЧ-7 обнаружен в грудном молоке, что потенциально подтверждает возможность его передачи при грудном вскармливании [15].

Возможна перинатальная передача ВГЧ-6 от матери ребенку. Закономерно, что большинство женщин репродуктивного возраста инфицированы ВГЧ-6, и у 2–5 % беременных женщин ДНК ВГЧ-6 и ВГЧ-7 обнаруживается в вагинальном секрете [22]. Примерно у 1 % новорожденных выявляют врожденную ВГЧ-6-инфекцию [23]. К настоящему времени не ясно, приводят ли внутриутробное заражение ВГЧ-6 к каким-нибудь заболеваниям. Возможно, что большая часть случаев, диагностированных как врожденная инфекция, связана с наличием у ребенка хиВГЧ-6, также нельзя исключать возможности заражения ВГЧ-6 сразу после рождения [24].

Случаев врожденной ВГЧ-7-инфекции в научной литературе не описано.

Распространенность носительства хиВГЧ-6 достигает 2 % населения земного шара [10, 25] (в России до 0,4 % населения [12]). За счет внедрения в половые гаметы хиВГЧ-6 имеет способность передаваться по наследству в 50 % случаев по законам Менделея. Популяции клеток, несущие хиВГЧ-6, могут быть переданы через аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), клетки пуповинной крови или отдельных органов от здоровых хиВГЧ-6-положительных доноров [26].

Основными клиническими формами первичной ВГЧ-6-инфекции у детей являются внезапная экзантема и лихорадка без сыпи (ЛС) [6, 12]. Для ВЭ характерна лихорадка не более 5 суток с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи, увеличение затылочных и шейных лимфоузлов.

Первичная ВГЧ-6-инфекция часто манифестирует с фебрильных судорог (ФС). До 35 % случаев ФС у детей связаны с первичными ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекциами [6, 16].

Среди редких проявлений ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпетентных пациентов следует отметить мононуклеозоподобный синдром, менингоэнцефалиты, пневмонит, фульминантный гепатит, миокардит [19, 24, 27].

Имеются сведения о роли ВГЧ-6 в патогенезе реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [28]. Обсуждается возможная роль ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в патогенезе миалгического энцефалита/синдрома хронической усталости [29].

Описаны случаи рождения детей с поражением печени, сердца, нервной системы, связанные с ВГЧ-6 [23, 24]. Тем не менее, однозначных данных о частоте повреждения каких-либо органов и систем при врожденной ВГЧ-6-инфекции нет.

Имеются различия в клинических проявлениях ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6В чаще вызывает острые

инфекции у детей (ВЭ, ЛС, ФС) [16, 18, 19]. ВГЧ-6А чаще обнаруживаются у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями, у пациентов с тиреоидитом Хашимото и синцитально-клеточным гепатитом у детей после пересадки печени [30]. Оба вируса являются нейтротропными, но ВГЧ-6А оказывает более серьезное воздействие на ЦНС и встречается чаще, чем ВГЧ-6В, при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера и ромбэнцефалите [30, 31, 32]. ВГЧ-6В ассоциирован с эпилептическим статусом и мезиальной височной эпилепсией, одной из самых распространенных форм фокальной эпилепсии, связанной со склерозом гиппокампа.

Учитывая противоречивые данные об особенностях клинических проявлений при инфицировании разными генотипами ВГЧ-6 и возможные различия в их лечении, требуются дальнейшие исследования в этой области.

ВГЧ-7 изучен значительно хуже, чем ВГЧ-6. Описания клинических случаев ВГЧ-7 малочисленны и ограничиваются несколькими десятками наблюдений [6, 33]. Большинство случаев заражения ВГЧ-7 протекают бессимптомно. При манифестной первичной инфекции обычно регистрируют ВЭ, ЛС и ФС [6, 15, 21]. Также имеются сообщения о нейровирулентности ВГЧ-7, особенно при развитии первичной инфекции у взрослых, случаях менингоэнцефалита, синдрома Гийена – Барр, миокардите [33]. Реактивация ВГЧ-7 может быть связана с разнообразными поражениями кожи, в том числе розовым лишаем [34], атипичной экзантемой [35], папулезным пурпурным синдромом перчаток и носков (PPGSS), синдромом лекарственной гиперчувствительности (DIHS) или DRESS [28].

В настоящее время тестирование на ВГЧ-7-инфекцию не входит в стандартное обследование в большинстве стационаров страны. Таким образом, можно предположить, что диагноз ВГЧ-7-инфекции обычно не устанавливается и актуальные показатели заболеваемости неизвестны.

ВГЧ-6А, ВГЧ-6В, хиВГЧ-6 и ВГЧ-7 могут реактивироваться у пациентов после трансплантации органов и тканей [50]. Описана реактивация ВГЧ-6 у пациентов с тяжелым COVID-19 [37]. У иммунocomпрометированных пациентов, например, после ТГСК, типична реактивация ВГЧ-6 и хиВГЧ-6, что может выражаться как в бессимптомной виремии, так и в острых формах заболеваниях, таких как пневмония, гепатит, энцефалит, когнитивные расстройства, отторжение трансплантата [50], что может ухудшить прогноз заболевания и потребовать соответствующее лечение. В отношении реактивации ВГЧ-7 после ТГСК имеются противоречивые сведения. Появились данные о возможности реактивации ВГЧ-6 и ВГЧ-7 после аллогенной CAR-T клеточной терапии [38].

Реактивация ВГЧ-6 после трансплантации периферических стволовых клеток или костного мозга возникает в 40–70 % случаев, при транс-

плантации пуповинных стволовых клеток риск приближается к 90 %. У пациентов после ТГСК наиболее часто выделяют ВГЧ-6В, и только в 3 % случаев – ВГЧ-6А [39].

Показано, что реактивация ВГЧ-6 чаще возникает при аллогенной, чем при аутологичной ТГСК. Среди реципиентов аллогенной ТГСК риск реактивации ВГЧ-6 выше при неродственной либо не полностью совместимой по HLA трансплантации [40].

В клинической практике обследование пациентов после ТГСК на ВГЧ-6 не является рутинным, и обычно происходит только при развитии тяжелых осложнений. Существуют немногочисленные отечественные исследования, посвященные ВГЧ-6-инфекции при онкогематологических заболеваниях. Обследование 35 детей перед и после ТГСК на наличие герпесвирусов выявило ВГЧ-6 до трансплантации в виде моноинфекции – в 3 и микст-инфекцию (ВГЧ-6/ЦМВ) – в 2 случаях. Ранняя реактивация ВГЧ-6 зарегистрирована в среднем на  $25 \pm 4$  день после трансплантации [40]. Представленные данные согласуются с ранее проведенным исследованием о реактивации ВГЧ-6 на ранних сроках после трансплантации.

В другом отечественном исследовании показано, что среди клинических проявлений реактивации ВГЧ-6-инфекции преобладали фебрильная лихорадка (60 %), субфебрильная температура (40 %), стоматит (40 %), бронхит (30 %) и пневмония (20 %) [41]. В еще одной работе у 32,9 % пациентов с онкогематологическими заболеваниями была выявлена ДНК ВГЧ-6, однако только 9,5 % пациентов имели клинические проявления ВГЧ-6 инфекции: некротическая энтеропатия, цитопения, фебрильная лихорадка, геморрагический цистит, энцефалит, обширное поражение кожи, мукозит, пневмония [42].

Оценка частоты острой ВГЧ-7-инфекции у онкогематологических пациентов в РФ не проводилась.

Согласно многим зарубежным наблюдениям, ВГЧ-6 вызывает инфекционный мононуклеоз (ИМ) в 1–3 % случаев, что значительно реже, чем вирус Эпштейна–Барр. В то же время, по данным ряда отечественных исследователей частота развития ИМ, вызванного ВГЧ-6, составляет до 43 % от всех зарегистрированных больных инфекционным мононуклеозом [43]. Диагноз в этих случаях устанавливали при обнаружении ДНК ВГЧ-6 в лейкоцитах крови, слюне или моче. Однако такой подход не позволяет дифференцировать острую и латентную инфекцию. По нашим данным, на основании исследования 195 пациентов с острой ВГЧ-6-инфекцией, частота ИМ, связанного с ВГЧ-6, была менее 1 %.

В настоящее время не существует однозначных данных о каких-либо последствиях или проблемах со здоровьем у носителей хиВГЧ-6. Некоторые исследования показывают, что у детей с хиВГЧ-6 могут быть нарушения нервно-психического развития. По результатам крупных исследований в

Великобритании, наличие хиВГЧ-6 повышает риск стенокардии [25].

Пациенты с хиВГЧ-6 могут быть уязвимы к заражению экзогенным ВГЧ-6 (суперинфекция), что проявляется длительной персистенцией вируса, когнитивными нарушениями и хронической усталостью и может потребовать проведения противовирусной терапии (описано использование иммуноглобулина, фоскарнета, валганцикловира) [44].

Показана возможность реактивации хиВГЧ-6 на фоне интеркуррентных заболеваний или после ТГСК [10, 26]. Считается, что пока не будет доказано, что хиВГЧ-6 не представляет угрозу или не связан с генетическими аномалиями, образцы доноров с хиВГЧ-6 должны быть исключены из биобанков.

Для подтверждения диагноза острой ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекции используют различные методы обследования. Это серодиагностика, ПЦР-диагностика, вирусологический, иммуногистохимический методы.

Выявление специфических IgM возможно с 4–7 дня болезни до двух месяцев от дебюта заболевания. IgG к ВГЧ-6 и ВГЧ-7 появляются на 7–10 день от начала болезни и сохраняются всю жизнь; титр антител достигает максимума ко 2–3 неделе после заражения. При рождении у детей закономерно регистрируют также высокий титр IgG за счет материнских антител, которые исчезают к 6–12 месяцам. Большинство детей старше 3 лет серопозитивны к ВГЧ-6 и ВГЧ-7 [20].

Для диагностики ВГЧ-6 и ВГЧ-7-инфекций в основном используются молекулярно-биологические методы – качественная и количественная ПЦР, позволяющие выявить ДНК возбудителя в различном биологическом материале (кровь, слюна, спинномозговая жидкость). Поскольку после первичной инфекции ВГЧ-6 и ВГЧ-7 остаются в латентном виде и персистируют в клетках и тканях в течение всей жизни, у большинства здоровых людей можно выделить ДНК из крови, слюны и мочи [16, 19]. Выявление ДНК ВГЧ-6 в спинномозговой жидкости также не является однозначным подтверждением текущей нейроинфекции [45].

Качественная ПЦР крови не позволяет отличить латентную инфекцию от острого процесса. Для подтверждения активной инфекции этим методом мы рекомендуем использовать анализ бесклеточных сред (плазмы или сыворотки крови) [18].

Количественная ПЦР крови позволяет определить вирусную нагрузку. Это важно для уточнения диагноза острой (вирусная нагрузка более 100 копий в мл), латентной (менее 100 копий в мл) и хромосомно-интегрированной форм инфекции (более 500 000 копий в мл), и актуально для контроля за реакцией вируса и эффективностью лечения [10, 12, 46].

Для подтверждения врожденной инфекции рекомендуют использовать ПЦР пуповинной крови [23].

У людей с хиВГЧ-6 пожизненно выявляют очень большое количество ДНК вируса в крови и во

всех других тканях организма, что сильно затрудняет дифференциальную диагностику с острой ВГЧ-6-инфекцией.

Считается, что диагноз хиВГЧ-6 вероятен, когда уровень ВГЧ-6 составляет больше 500 000 ( $>5,5 \text{ Ig}$ ) копий в мл цельной крови [10 – 12]. Для подтверждения диагноза хиВГЧ-6 достаточно повторного выявления высокого уровня ДНК ВГЧ-6 (в случае острой ВГЧ-6-инфекции вирусная нагрузка быстро снижается (при первичной инфекции – в течение недели) до уровня менее 2 Ig (100) копий в мл цельной крови).

Бесклеточные биологические жидкости (плазма и сыворотка крови) при хиВГЧ-6-носительстве могут, напротив, не содержать ДНК ВГЧ-6, в отличие от острой ВГЧ-6-инфекции. Описаны и другие методы различия острой ВГЧ-6-инфекции от хиВГЧ-6 – проведение ПЦР с обратной транскрипцией, которая будет положительная только при активной репликации вируса при острой инфекции или с помощью цифровой капельной ПЦР. Обнаружение ВГЧ-6 в ногтевых пластинах или волосистых фолликулах окончательно подтверждает хромосомную интеграцию вируса [11, 12].

Для определения наследования хиВГЧ-6 необходимо тестирование родителей и сиблинов. При хиВГЧ-6, по меньшей мере, один биологический родитель будет нести хиВГЧ-6. Флуоресцентная гибридизация *in situ* или секвенирование могут установить место вероятной интеграции в хромосоме [12].

Диагностика видов ВГЧ-6 имеет важное значение, но до сих пор мало используется в практическом здравоохранении. Стандартные методы, направленные на выявление и количественное определение вирусоспецифических антител, не способны различить ВГЧ-6A и ВГЧ-6B. Созданные моноклональные антитела, направленные против ранних и поздних белков ВГЧ-6A и ВГЧ-6B, доступны только в научных целях, так же, как и секвенирование. Для целей практического здравоохранения разработаны недорогие и эффективные ПЦР методы [9].

Лечение первичной ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекции у иммунокомpetентных пациентов в подавляющем большинстве случаев не требуется в связи с их доброкачественным течением [47]. Вопрос применения этиотропной терапии возникает при энцефалите и других редких состояниях с поражением органов, либо у иммунокомпрометированных пациентов [24, 27, 28, 39, 48].

Препаратами выбора для лечения тяжелой ВГЧ-6-инфекции являются цидофовир, фоскарнет (действует на оба варианта ВГЧ-6, не зарегистрирован в РФ) и ганцикловир (преимущественно на ВГЧ-6B) [47 – 49], препараты разрешены к применению с 12 лет. Тем не менее, в ряде зарубежных стран ганцикловир широко используется у детей раннего возраста в случаях осложненной ВГЧ-6-инфекции (энцефалит). Несмотря на доказанный

противовирусный эффект, высокая токсичность и побочные эффекты ограничивают их широкое применение.

Разрабатываются методы иммунотерапии ВГЧ-6 у пациентов после ТГСК вирус-специфическими Т-клетками [50].

Для лечения реактивированной ВГЧ-6-инфекции описано применение валацикловира, валанцикловира, артесуната [29].

Данные о лечении ВГЧ-7-инфекции ограничены. Показано, что ВГЧ-7 устойчив к ацикловиру, пенцикловиру, ганцикловиру, но чувствителен к фоскарнету и цидофовиру [15]. Еще меньше данных о показаниях и эффективности лечения реактивации хиВГЧ-6 [44]. Однако, учитывая потенциальную опасность реактивации хиВГЧ-6, разрабатываются методы его вырезания из генома с помощью CRISPR/Cas9 технологии [26].

Таким образом, данные обзора свидетельствуют о значимости ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций для общественного здравоохранения. Практически 100 % инфицирование в детстве и последующая латентная персистенция вирусов обеспечивают широкую распространность серологических маркеров ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в популяции и наличие значительного числа источников инфекции. В большинстве случаев ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекции протекают в виде нетяжелых форм, они являются причиной до 9 % госпитализаций среди детей младшего возраста с лихорадкой, причиной в 35 % случаев фебрильных судорог.

Этиотропная терапия и специфическая профилактика этих инфекций не разработаны. Несмотря на наличие высокочувствительных и специфичных лабораторных методов диагностики ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций, больным часто не устанавливается верный диагноз, что ведет к нерациональному ведению больных. В случае гиподиагностики это, прежде всего, ошибочное назначение антибиотиков. Сыпь, возникающая при внезапной экзантеме, зачастую оценивается как аллергическая реакция на назначенные лекарства. С другой стороны, из-за сложностей в интерпретации лабораторных данных, прежде всего, серологических методов исследования, нередко отмечается гипердиагностика ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекций и неоправданное назначение противовирусных средств.

Для совершенствования оказания помощи больным ВГЧ-6- и ВГЧ-7-инфекцией требуется дальнейшее изучение и разработка подходов к их диагностике и лечению.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zahorsky J. Roseola infantilis // Pediatrics. – 1910. – Vol. 22. – P. 60–64.
2. Vedeer B. S., Jr. Febrile exanthema occurring in childhood (exanthema subitum) // J. A. M. A. – 1921. – Vol. 77. – P. 1787–1789.
3. Neva F. A., Feemster R. F., Gorbach I. J. Clinical and epidemiological features of an usual epidemic exanthema // J Am Med Assoc. – 1954. – Vol. 155, № 6. – P. 544.
4. Frenkel N., Schirmer E., Wyatt L. et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 748–752. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.2.748>.
5. Tanaka K., Kondo T., Torigoe S. et al. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum) // J Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 1. – P. 1–5. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70113-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70113-x). PMID: 8021757.
6. Никольский М. А. Клинические варианты первичной инфекции, вызванной вирусами герпеса человека 6-го и 7-го типов, у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 52–55. – EDN NUZWZJ.
7. Adams M. J., Carstens E. B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch Virol. – 2012. – Vol. 157, № 7. – P. 1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>.
8. Мелехина Е. В., Музыка А. Д., Калугина М. Ю. и др. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 30–37. – EDN VOXDSP.
9. Патент № 2627607 С Российской Федерации, МПК C12N 7/00, C12Q 1/00. Способ идентификации вариантов А и В вируса герпеса человека 6-го типа: № 2016138493: заявл. 28.09.2016: опубл. 09.08.2017 / В. Е. Ведерников, М. А. Никольский, А. А. Вязовая и др.; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», Общество с ограниченной ответственностью «Вега» (ООО«Вега»). – EDN SXVQYR.
10. Miura H., Yoshikawa T. Inherited Chromosomally Integrated HHV-6: Diagnosis and Clinical Features // Pediatr Infect Dis J. – 2025. – Vol. 44, № 9. – P. e322–e328. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004890>. PMID: 40472254.
11. Никольский М. А., Голубцова В. С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 1. – С. 7–15. – EDN TVWXEP.
12. Домонова Э. А., Сильвестрова О. Ю., Гоптарь И. А. и др. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 43–50. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.43-50>. – EDN ILZPHT.
13. Prusty B. K., Gulve N., Rasa S. et al. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 // J Gen Virol. – 2017. – Vol. 98. – P. 266. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000692>.
14. Greninger A. L., Knudsen G. M., Roychoudhury P. et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6 // BMC Genomics. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 204. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4604-2>.
15. Verbeek R., Vandekerckhove L., Van Cleemput J. Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research // J Virol. – 2024. – Vol. 98, № 6. – P. e0043724. <https://doi.org/10.1128/jvi.00437-24>. PMID: 38717112; PMCID: PMC11237674.
16. Leung A. K., Lam J. M., Barankin B. et al. Roseola Infantum: An Updated Review // Curr Pediatr Rev. – 2024. – Vol. 20, № 2. – P. 119–128. <https://doi.org/10.2174/15733963196622118123844>. PMID: 36411550.
17. Kasolo F. C., Mpabalwani E., Gompels U. A. Infection with AIDS-related herpesviruses in human immunodeficiency virus-negative infants and endemic childhood Kaposi's sarcoma in Africa // J Gen Virol. – 1997. – Vol. 78, Pt 4. – P. 847–55. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-4-847>.
18. Никольский М. А., Вязовая А. А., Ведерников В. Е. и др. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 53–56. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56>. EDN VRLULX.
19. Тян Н. С., Бабаченко И. В., Голова О. В. и др. Клинико-вирусологические особенности ВГЧ-6 инфекции у детей в Санкт-Петербурге // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 3. – С. 78–86. <https://doi.org/10.14427/jipai.2023.3.78>. – EDN FUPXEL.
20. Lammers M. G., Wang H., Leber A. L. Human Herpesvirus 6 and 7 Infections in Immunocompetent Children: Everything, Everywhere, All at Once? // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2025. – Vol. 44, № 9. – P. e338–e342. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004896>.
21. Fappani C., Gori M., Bianchi S. et al. Differential diagnosis of fever and rash cases negative for measles and rubella to complement surveillance activities // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95, № 10. – P. e29141. <https://doi.org/10.1002/jmv.29141>. PMID: 37796084.
22. Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Rôle des herpès-virus humains 6 (HHV-6) dans la prédisposition à la pré-éclampsie - Fer de lance de la guérison des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin [Role of human herpesviruses 6 (HHV-6) in predisposition to pre-eclampsia] // Med Sci (Paris). – 2021. – Vol. 37, № 6–7. – P. 578–581. French. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021069>. PMID: 34180812.
23. Fernandes A., Pereira M., Oliveira I. et al. Challenges of Congenital HHV6 Infection Diagnosis and Treatment: Two Case Reports and Literature Review // Pediatr Infect Dis J. – 2025. – Vol. 44, № 4. – P. 357–362. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004619>. PMID: 40063970.
24. Kim F., Reichman V., Hooven T. A. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review // Clin Med Insights Case Rep. – 2020. – Vol. 13. – P. 1179547620912952. <https://doi.org/10.1177/1179547620912952>.
25. Wood M. L., Bell A. J., Young R. et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6: regional variation in prevalence, association with angina, and identification of ancestral viral lineages in two large UK studies // J Virol. – 2025. – Vol. 99, № 7. – e0216024. <https://doi.org/10.1128/jvi.02160-24>. PMID: 40470957.

26. Aimola G., Wight D. J., Flamand L., Kaufer B. B. Excision of Integrated Human Herpesvirus 6A Genomes Using CRISPR/Cas9 Technology // Microbiol Spectr. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. e0076423. <https://doi.org/10.1128/spec-trum.00764-23>. PMID: 36926973; PMCID: PMC10100985.
27. Golob S., Nazeer H., Kadosh B. et al. HHV-6 Myocarditis Progressing to Ventricular Standstill Requiring Cardiac Transplant // JACC Case Rep. – 2023. – Vol. 17. – P. 101896. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101896>. PMID: 37496724; PMCID: PMC10366501.
28. Mizukawa Y., Shiohara T. Recent advances in the diagnosis and treatment of DIHS/DRESS in 2025 // Allergol Int. – 2025. – Vol. 74, № 3. – P. 372–379. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2025.03.007>. PMID: 40251070.
29. Maltsev D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis // Microbiol Immunol. – 2022. – Vol. 66, № 4. – P. 193–199. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12966>. PMID: 35102619.
30. Komaroff A. L., Pellett P. E., Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation // Clin Microbiol Rev. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. e00143–20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00143-20>. PMID: 33177186; PMCID: PMC7667666.
31. Romanescu C., Schreiner T. G., Mukovozov I. The Role of Human Herpesvirus 6 Infection in Alzheimer's Disease Pathogenicity-A Theoretical Mosaic // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 3061. <https://doi.org/10.3390/jcm1113061>. PMID: 35683449; PMCID: PMC9181317.
32. Khalesi Z., Tamrchi V., Razizadeh M. H. et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis // Microb Pathog. – 2023. – Vol. 177. – P. 106031. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106031>. PMID: 36775211.
33. Okabe H., Sato M., Norito S. et al. Severe Human Herpesvirus 7 Infection in Healthy Children // Fukushima J Med Sci. – 2025. – Vol. 71, № 3. – P. 187–194. <https://doi.org/10.5387/fms.24-00010>. PMID: 40058811.
34. Aydin Kurc M., Erfan G., Kaya A. D. et al. Association between Pityriasis Rosea (PR) and HHV-6/HHV-7 Infection: Importance of Sample Selection and Diagnostic Techniques // Diagnostics (Basel). – 2024. – Vol. 14, № 8. – P. 843. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080843>. PMID: 38667488; PMCID: PMC11049655.
35. Michelero A., Tchich A., Vassallo C., Brazzelli V. Atypical exanthem with acral involvement in adult patients associated with human herpesvirus 7 active replication: a case series // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 10. – P. 1144856. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144856>.
36. Антонова Т. В., Ножкин М. С., Побегалова О. Е. и др. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 41–50. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50>. EDN KHZVZR.
37. Юрлов К. И., Якушина С. А., Федорова Н. Е. и др. Обнаружение и высокое содержание ДНК герпесвирусов (Orthoherpesviridae) в аутопсийных материалах пациентов с летальным исходом COVID-19 // Вопросы вирусологии. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 134–150. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-215>. EDN JXMQZH.
38. Chow H. T., Li W., Yang B. et al. HHV-6 and HHV-7 reactivation in allogeneic CAR-T cell therapy // Trends Biotechnol. – 2025. – Vol. 43, № 9. – P. 2184–2196. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2025.03.017>. PMID: 40268647.
39. Haidar G., Morris M., Kotton C. et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation // Emerging Transplant Infections. – 2020. – P. 683–701. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-01751-4\\_28-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1).
40. Антонова Т. В., Побегалова О. Е., Горчакова О. В. и др. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, инфекций, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна – Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 62–69. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69>. EDN LESZTS.
41. Мазаева М. В., Бронин Г. О., Высоцкая Т. А. и др. Вирусные инфекции семейства герпеса у детей, больных острым лейкозом // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 43–48. EDN PAMJPD.
42. Лобанова Т. И., Паровичникова Е. Н., Тихомиров Д. С. и др. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 211–217. <https://doi.org/10.18821/0234-5730-2017-62-4-211-217>. EDN YVORCK.
43. Шамшиева О. В., Харламова Ф. С., Егорова Н. Ю. и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 5–12. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>. EDN YTYSBX.
44. Montoya J. G., Neely M. N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction // J Clin Virol. – 2012. – Vol. 55, № 1. – P. 40–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.016>.
45. Wang H., Tomatis-Souverbielle C., Everhart K. et al. Detection of human herpesvirus 6 in pediatric CSF samples: causing disease or incidental distraction? // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2023. – Vol. 107, № 2. – P. 116029. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029>. PMID: 37527599.
46. Ярославцева Н. Г., Тихомиров Д. С., Романова Т. Ю. и др. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 84–90. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90>. EDN YUUJTY.
47. Agut H. Acute human herpesvirus (HHV-6) infections: when and how to treat? // Pathol. Biol. (Paris). – 2011. – Vol. 59, № 2. – P. 108–12. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.07.015>.
48. Ljungman P. Is antiviral therapy against HHV-6B beneficial? // Blood. – 2020. – Vol. 135, № 17. – P. 1413–1414. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005448>. PMID: 32324868.
49. Vittayawacharin P., E'Leimat G., Lee B. J. et al. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Transplant Cell Ther. – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 397-e1–397-e6. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2023.02.022>. PMID: 36878429.
50. Tzannou I., Papadopoulou A., Naik S. et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 31. – P. 3547–3557.

## REFERENCES

1. Zahorsky J. Roseola infantilis // Pediatrics. 1910;22: 60–64.

2. Vedeer B. S., Jr. Febrile exanthema occurring in childhood (exanthema subitum) // J. A. M. A. 1921;77:1787–1789.
3. Neva F. A., Feemster R. F., Gorbach I. J. Clinical and epidemiological features of an usual epidemic exanthema // J Am Med Assoc. 1954;155(6):544.
4. Frenkel N., Schirmer E., Wyatt L. et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990;87:748–752. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.2.748>.
5. Tanaka K., Kondo T., Torigoe S. et al. Human herpesvirus 7: another causal agent for roseola (exanthem subitum) // J Pediatr. 1994;125(1):1–5. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70113-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70113-x). PMID: 8021757.
6. Nikolsky M. A. Clinical variants of primary infection caused by human herpesviruses 6 and 7 in young children // Pedriatrica. G. N. Speransky Journa. 2008;87(4):52–55. EDN NUZWZJ. (In Russ.).
7. Adams M. J., Carstens E. B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch Virol. 2012;157(7):1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>.
8. Melekhina E. V., Muzyka A. D., Kalugina M. Yu., et al. Course of infection caused by human herpesvirus 6 in children with acute respiratory diseases // Pedriatrica. Journal named after G. N. Speransky. 2016;95(2):30–37. EDN VOXDSP. (In Russ.).
9. Patent No. 2627607 C, Russian Federation, IPC C12N 7/00, C12Q 1/00. Method for Identifying Variants A and B of Human Herpesvirus 6: No. 2016138493: Appl. 28.09.2016: Publ. 09.08.2017 / V. E. Vedernikov, M. A. Nikolsky, A. A. Vyazovaya et al.; Applicant: Federal State Budgetary Institution of Science “Saint Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare”, Vega Limited Liability Company (Vega LLC). EDN SXVQYR. (In Russ.).
10. Miura H., Yoshikawa T. Inherited Chromosomally Integrated HHV-6: Diagnosis and Clinical Features // Pediatr Infect Dis J. 2025;44(9):e322–e328. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004890>. PMID: 40472254.
11. Nikolsky M. A., Golubtsova V. S. Chromosomally-integrated human herpesvirus 6 // Infection and Immunity. 2015;1:7–15. EDN TVWXEP. (In Russ.).
12. Domonova E. A., Silveystrova O. Yu., Goptar I. A. et al. The first data on the prevalence of the chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A/B, which is inherited, in Russia // Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues. 2019;9(4):43–50. <https://doi.org/10.18565/epidem.2019.9.4.43-50>. EDN ILZPHT. (In Russ.).
13. Prusty B. K., Gulve N., Rasa S. et al. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7 // J Gen Virol. 2017;98:266. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000692>.
14. Greninger A. L., Knudsen G. M., Roychoudhury P. et al. Comparative genomic, transcriptomic, and proteomic reannotation of human herpesvirus 6 // BMC Genomics. 2018;19(1):204. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4604-2>.
15. Verbeek R., Vandekerckhove L., Van Cleemput J. Update on human herpesvirus 7 pathogenesis and clinical aspects as a roadmap for future research // J Virol. 2024; 98(6):e0043724. <https://doi.org/10.1128/jvi.00437-24>. PMID: 38717112; PMCID: PMC11237674.
16. Leung A. K., Lam J. M., Barankin B. et al. Roseola Infantum: An Updated Review // Curr Pediatr Rev. 2024;20(2):119–128. <https://doi.org/10.2174/157339631966221118123844>. PMID: 36411550.
17. Kasolo F. C., Mpabalwani E., Gompels U. A. Infection with AIDS-related herpesviruses in human immunodeficiency virus-negative infants and endemic childhood Kaposi's sarcoma in Africa // J Gen Virol. 1997;78(Pt 4):847–55. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-4-847>.
18. Nikolsky M. A., Vyazovaya A. A., Vedernikov V. E. et al. Molecular and Biological Characteristics of Human Herpesvirus 6 in Patients with Different Disease Course Variants // Pedriatrica. 2019;98(1):53–56. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56>. EDN VRLULX. (In Russ.).
19. Tyan N. S., Babachenko I. V., Goleva O. V. et al. Clinical and virological features of HHV-6 infection in children in St. Petersburg // Immunopathology, Allergology, Infectology. 2023;(3):78–86. <https://doi.org/10.14427/jipai.2023.3.78>. EDN FUPXEL. (In Russ.).
20. Lammers M. G., Wang H., Leber A. L. Human Herpesvirus 6 and 7 Infections in Immunocompetent Children: Everything, Everywhere, All at Once? // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2025;44(9):e338–e342. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004896>.
21. Fappani C., Gori M., Bianchi S. et al. Differential diagnosis of fever and rash cases negative for measles and rubella to complement surveillance activities // J Med Virol. 2023;95(10):e29141. <https://doi.org/10.1002/jmv.29141>. PMID: 37796084.
22. Bonnafous P., Gautherot-Dejean A. Rôle des herpès-virus humains 6 (HHV-6) dans la prédisposition à la pré-éclampsie - Fer de lance de la guérison des maladies chroniques inflammatoires de l'intestin [Role of human herpesviruses 6 (HHV-6) in predisposition to pre-eclampsia] // Med Sci (Paris). 2021;37(6–7):578–581. French. <https://doi.org/10.1051/medsci/2021069>. PMID: 34180812.
23. Fernandes A., Pereira M., Oliveira Í. et al. Challenges of Congenital HHV6 Infection Diagnosis and Treatment: Two Case Reports and Literature Review // Pediatr Infect Dis J. 2025;44(4):357–362. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004619>. PMID: 40063970.
24. Kim F., Reichman V., Hooven T. A. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review // Clin Med Insights Case Rep. 2020;13:1179547620912952. <https://doi.org/10.1177/1179547620912952>.
25. Wood M. L., Bell A. J., Young R. et al. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6: regional variation in prevalence, association with angina, and identification of ancestral viral lineages in two large UK studies // J Virol. 2025;99(7):e0216024. <https://doi.org/10.1128/jvi.02160-24>. PMID: 40470957.
26. Aimola G., Wight D. J., Flamand L., Kaufer B. B. Excision of Integrated Human Herpesvirus 6A Genomes Using CRISPR/Cas9 Technology // Microbiol Spectr. 2023; 11(2):e0076423. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00764-23>. PMID: 36926973; PMCID: PMC10100985.
27. Golob S., Nazeer H., Kadosh B. et al. HHV-6 Myocarditis Progressing to Ventricular Standstill Requiring Cardiac Transplant // JACC Case Rep. 2023;17:101896. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.101896>. PMID: 37496724; PMCID: PMC10366501.
28. Mizukawa Y., Shiohara T. Recent advances in the diagnosis and treatment of DIHS/DRESS in 2025 // Allergol Int. 2025;74(3):372–379. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2025.03.007>. PMID: 40251070.
29. Maltsev D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis // Microbiol Immunol. 2022; 66(4):193–199. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12966>. PMID: 35102619.
30. Komaroff A. L., Pellett P. E., Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation // Clin Microbiol Rev. 2020;34(1):e00143–20.

- <https://doi.org/10.1128/CMR.00143-20>. PMID: 33177186; PMCID: PMC7667666.
31. Romanescu C., Schreiner T. G., Mukovozov I. The Role of Human Herpesvirus 6 Infection in Alzheimer's Disease Pathogenicity-A Theoretical Mosaic // J Clin Med. 2022; 11(11):3061. <https://doi.org/10.3390/jcm11113061>. PMID: 35683449; PMCID: PMC9181317.
32. Khalesi Z., Tamrchi V., Razizadeh M. H. et al. Association between human herpesviruses and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis // Microb Pathog. 2023;177:106031. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106031>. PMID: 36775211.
33. Okabe H., Sato M., Norito S. et al. Severe Human Herpesvirus 7 Infection in Healthy Children // Fukushima J Med Sci. 2025;71(3):187–194. <https://doi.org/10.5387/fms.24-00010>. PMID: 40058811.
34. Aydin Kurc M., Erfan G., Kaya A. D. et al. Association between Pityriasis Rosea (PR) and HHV-6/HHV-7 Infection: Importance of Sample Selection and Diagnostic Techniques // Diagnostics (Basel). 2024;14(8):843. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080843>. PMID: 38667488; PMCID: PMC11049655.
35. Michelero A., Tchich A., Vassallo C., Brazzelli V. Atypical exanthem with acral involvement in adult patients associated with human herpesvirus 7 active replication: a case series // Front Med (Lausanne). 2023;10:1144856. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144856>.
36. Antonova T. V., Nozhkin M. S., Pobegalova O. E. et al. The Effect of Reactivation of Cytomegalovirus and Human Herpesvirus 6 Infection on the Early Period after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Oncohematological Patients // Journal of Infectology. 2022;14(5):41–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50>. EDN KHZVZR.
37. Yurlov K. I., Yakushina S. A., Fedorova N. E. et al. Detection rates and high concentration of herpesvirus (orthoherpesviridae) DNA in autopsy materials from patients with COVID-19 fatal outcome // Voprosy Virusologii. 2024;69(2):134–150. (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-215>. EDN JXMQZH.
38. Chow H. T., Li W., Yang B. et al. HHV-6 and HHV-7 reactivation in allogeneic CAR-T cell therapy // Trends Biotechnol. 2025;43(9):2184–2196. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2025.03.017>. PMID: 40268647.
39. Haidar G., Morris M., Kotton C. et al. HHV-6, HHV-7, and HHV-8: Forgotten Viruses in Transplantation // Emerging Transplant Infections. 2020: 683–701. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-01751-4\\_28-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-01751-4_28-1).
40. Antonova T. V., Pobegalova O. E., Gorchakova O. V. et al. Reactivation of cytomegalovirus infection, infections caused by human herpesvirus 6 and Epstein–Barr virus, after hematopoietic stem cell transplantation in children. Journal of Infectology. 2023;15(4):62–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69>. EDN LESZTS.
41. Mazaeva M. V., Bronin G. O., Vysotskaya T. A. et al. Viral infections of the herpes family in children with acute leukemia // Pediatria. Journal named after G. N. Speransky. 2012;91(4):43–48. EDN PAMJPD. (In Russ.).
42. Lobanova T. I., Parovichnikova E. N., Tikhomirov D. S. et al. Herpesvirus infections of type 6 in patients with blood system diseases during chemotherapy and after autologous hematopoietic stem cell transplantation // Hematology and Transfusion. 2017;62(4):211–217. (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>. EDN YTYBSX.
43. Shamsheva O. V., Kharlamova F. S., Egorova N. Yu. et al. Results of a long-term study of herpesvirus infection at the Department of Infectious Diseases in Children at the Pirogov Russian National Research Medical University // Children's Infections. 2017;16(2):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-5-12>. EDN YTYBSX
44. Montoya J. G., Neely M. N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction // J Clin Virol. 2012;55(1):40–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.05.016>.
45. Wang H., Tomatis-Souverbielle C., Everhart K. et al. Detection of human herpesvirus 6 in pediatric CSF samples: causing disease or incidental distraction? // Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107(2):116029. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029>. PMID: 37527599.
46. Yaroslavtseva N. G., Tikhomirov D. S., Romanova T. Yu. et al. Laboratory Diagnostics of Active and Latent Infection Caused by Human Herpesvirus 6 in Patients with Blood System Diseases // Voprosy Virusologii. 2018;63(2):84–90. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90>. EDN YUUJTY.
47. Agut H. Acute human herpesvirus (HHV-6) infections: when and how to treat? // Pathol. Biol. (Paris). 2011;59(2):108–12. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.07.015>.
48. Ljungman P. Is antiviral therapy against HHV-6B beneficial? // Blood. 2020;135(17):1413–1414. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005448>. PMID: 32324868.
49. Vittayawacharin P., E'Leimat G., Lee B. J. et al. Once-Daily Foscarnet Is Effective for Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Transplant Cell Ther. 2023;29(6):397.e1–397.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.02.022>. PMID: 36878429.
50. Tzannou I., Papadopoulou A., Naik S. et al. Off-the-Shelf Virus-Specific T Cells to Treat BK Virus, Human Herpesvirus 6, Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and Adenovirus Infections After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation // J Clin Oncol. 2017;35(31):3547–3557.

## Информация об авторах

**Никольский Михаил Андреевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии, врач-педиатр, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9766-2577; **Лиознов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-7354; **Антонова Тамара Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1784-6235.

## Information about authors

**Nikolskiy Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Med), Assistant of the Department of Pediatrics, Pediatrician, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9766-2577; **Lioznov Dmitrii A.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3643-7354; **Antonova Tamara V.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1784-6235.



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© ① Коллектив авторов, 2025  
УДК 616.715.5-089.819-072.1  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-31-41>

**В. В. Мунтян\*, М. В. Нерсесян, В. И. Попадюк**

Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы  
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## ПРОБЛЕМЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ЭНДОНАЗАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ЛОБНЫХ ПАЗУХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Поступила в редакцию 03.06.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Цель.** Проанализировать анатомические особенности строения лобных пазух и передних клеток решетчатого лабиринта, изучить существующие различные модификации эндоскопических операций на лобных пазухах, а также выявить актуальные проблемы и противоречия в этой области.

**Методы и материалы.** Проведен анализ современных публикаций, посвященных эндоскопической хирургии лобных пазух, с акцентом на классификации, техники и результаты операций, представленных в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary. Выбор материала осуществлен по ключевым словам: «лобная пазуха», «эндоскопическая фронтотомия», «frontal recess anatomy», «frontal sinus surgery», «extended frontal sinus surgery», «Draf classification», «modified Lothrop procedure». Кроме этого, в обзор включены монографии и руководства по эндоскопической хирургии околоносовых пазух.

**Результаты.** С появлением компьютерной томографии и эндоскопических технологий хирургия лобной пазухи значительно эволюционировала. Были разработаны различные методики, такие как операции Draf I, II, III и другие, которые позволили минимизировать травматичность, сократить время восстановления и улучшить результаты лечения. Однако остаются нерешенными проблемы, такие как рубцовый стеноз, остеонеогенез и отсутствие четких показаний для выбора объема хирургического вмешательства.

**Заключение.** Несмотря на значительные достижения в эндоскопической хирургии лобных пазух, сохраняется необходимость дальнейших исследований для оптимизации хирургических подходов, улучшения долгосрочных результатов, а также стандартизации показаний к различным видам вмешательств.

**Ключевые слова:** лобная пазуха, лобный карман, фронтальный синусит, фронтит, эндоскопическая хирургия, эндоскопическая фронтотомия, Draf III, расширенная операция на лобной пазухе

**Для цитирования:** Мунтян В. В., Нерсесян М. В., Попадюк В. И. Проблемы эндоскопической эндоназальной хирургии лобных пазух на современном этапе. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):31 – 41. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-31-41>.

\*Автор для связи: Валерия Мунтян, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: muntean.valeriaa@gmail.com.

**Valeria V. Muntean\*, Marina V. Nersesyan, Valentin I. Popadyuk**

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba  
6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198

## CURRENT ISSUES IN ENDOSCOPIC ENDONASAL SURGERY OF THE FRONTAL SINUSES

Received 03.06.2025; accepted 03.10.2025

**The objective** was to analyze the anatomical features of the structure of the frontal sinuses and the anterior ethmoid air cells, to study the existing various modifications of endoscopic surgeries on the frontal sinuses, as well as to identify current problems and controversies in this field.

**Methods and materials.** We analyzed historical and modern publications devoted to endoscopic frontal sinus surgery, with emphasis on classifications, techniques and results of operations presented in PubMed, Scopus, eLibrary databases. The material was selected by keywords: «frontal sinus», «endoscopic frontotomy», «frontal recess anatomy», «frontal sinus surgery», «extended frontal sinus surgery», «Draf classification», «modified Lothrop procedure». In addition, monographs and manuals on sinus surgery are included in the review.

**Results.** With the advent of computed tomography and endoscopic techniques, frontal sinus surgery has evolved significantly. Various techniques such as Draf I, IIA, IIB, III and other surgeries have been developed to minimize trauma, reduce recovery time and improve outcomes after surgical intervention. However, such pathology as stenosis of frontal recess, osteoneogenesis and lack of clear indications are remained challenging to make a right choice for particular surgical intervention.

**Conclusion:** Despite significant advances in endoscopic frontal sinus surgery, there remains a need for further research to optimize surgical approach in each particular case for improving long-term outcomes and standardize indications for different types of surgical interventions.

**Keywords:** frontal sinus, frontal recess, frontal sinusitis, frontotitis, endoscopic surgery, endoscopic frontotomy, Draf III, extended frontal sinus surgery

**For citation:** Muntean V. V., Nersesyan M. V., Popadyuk V. I. Current issues in endoscopic endonasal surgery of the frontal sinuses. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):31–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-31-41>.

\***Corresponding author:** Valeria V. Muntean, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia, 117198. E-mail: muntean.valeriaa@gmail.com.

С появлением компьютерной томографии (КТ) стало возможным детально исследовать анатомию и патологию лобных пазух и носолобного канала. Применение эндоскопов позволило проводить менее травматичное вскрытие лобной пазухи (ЛП) под визуальным контролем, что также дало возможность сохранять слизистую оболочку околоносовых пазух (ОНП), в зависимости от степени воспаления и опыта хирурга. К преимуществам эндоскопических методов относятся не только снижение травматичности и возможность визуального контроля, но и сокращение времени пребывания пациента в стационаре, а также отсутствие видимых рубцов на лице.

Проведен анализ исторических и современных публикаций, посвященных эндоскопической хирургии лобной пазухи, с акцентом на классификации, техники и результаты операций, представленных в базе данных PubMed, Scopus, eLibrary. Выбор материала осуществляли по ключевым словам: «лобная пазуха», «эндоскопическая фронтотомия», «frontal recess anatomy», «frontal sinus surgery», «extended frontal sinus surgery», «Draf classifi-

cation», «modified Lothrop procedure». Кроме этого, в обзор включены монографии и руководства по хирургии околоносовых пазух.

Первые эндоскопические операции на ЛП, направленные на восстановление вентиляции, были разработаны немецким и австрийским профессорами M. Wigand и W. Messerklinger в 1970-х и 1980-х гг. [1, 2]. В 1985 г. профессор D. Kennedy начал развивать эндоназальную эндоскопическую хирургию околоносовых пазух с помощью австрийской техники, которую он назвал «функциональной эндоскопической хирургией пазух» [3]. H. Stammberger популяризировал подход W. Messerklinger, расширив показания к эндоскопическим вмешательствам, в том числе на ЛП. Он описал подробную технику эндоскопического вмешательства, известную как метод «очищения скорлупы яйца» (uncapping the egg) [2, 4, 5]. В 1990-е гг. W. Draf, M. E. Wigand и W. Hosemann подробно описали ключевые анатомические ориентиры для проведения эндоназальных эндоскопических операций на ЛП: переднюю решетчатую артерию, медиальную стенку орбиты и среднюю носовую раковину [6, 7].

К расширению знаний об анатомии лобной пазухи и разработке инструментов для эндоскопического доступа к ЛП способствовал F. Kuhn [8]. В 1994 г. он разработал первую классификацию клеток лобного кармана, широко известную до сих пор. Автор выделил 4 типа лобных клеток: 1-й тип – изолированная клетка над agger nasi, 2-й тип – группа клеток над agger nasi, которые расположены ниже крыши орбит, 3-й тип – изолированная большая клетка над agger nasi, распространяющаяся в лобную пазуху, 4-й тип – изолированная клетка в лобной пазухе (рис. 1).

Позже классификация Kuhn была модифицирована и дополнена P. Wormald et al. в 2003 г. [9], включив в нее клетку agger nasi, супраорбитальную, супрабулярную, фронтобулярную клетки и клетку межпазушной перегородки. В 2016 г.,

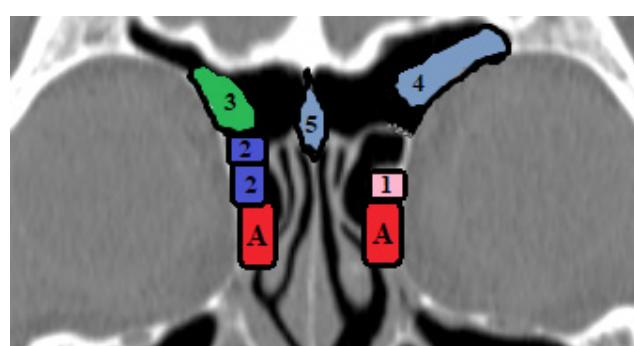


Рис. 1. Классификация фронтотэмидальных клеток по Kuhn: А – клетка Agger nasi; 1 – клетка 1 типа; 2 – клетки 2-го типа; 3 – клетка 3-го типа; 4 – клетка 4-го типа; 5 – клетка межпазушной перегородки

Fig 1. Classification of frontoethmoidal cells according to Kuhn: A – Agger nasi cell; 1 – type 1 cell; 2 – type 2 cell; 3 – type 3 cell; 4 – type 4 cell; 5 – intersinus septal cell

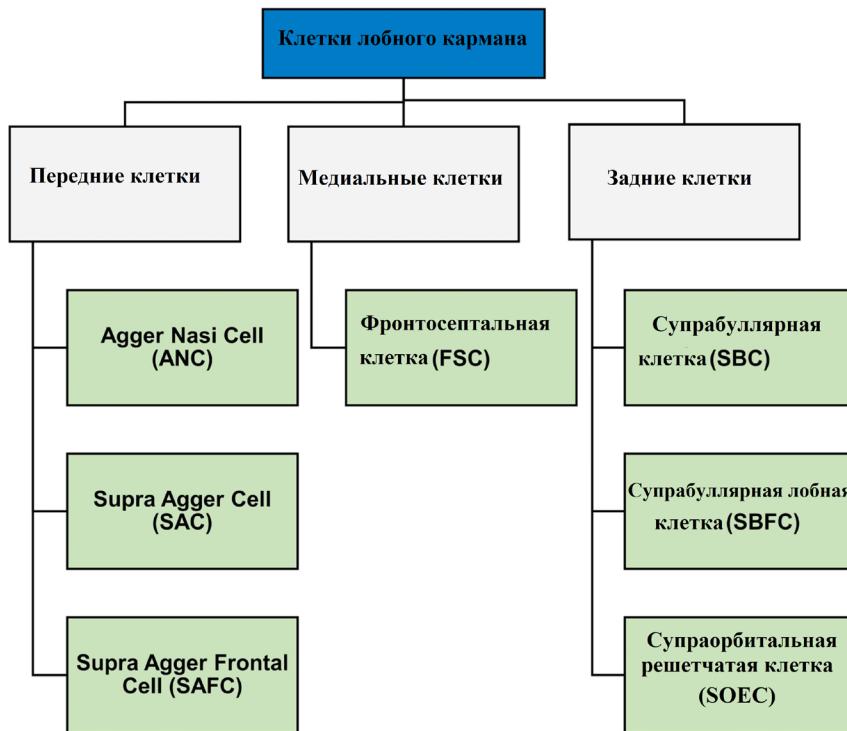


Рис. 2. Клетки лобного кармана

Fig. 2. Frontal recess cells

также во главе с P. Wormald, была принята международная классификация анатомии лобной пазухи IFAC (The International Frontal Sinus Anatomy Classification) [10]. Согласно этой классификации в пути оттока лобной пазухи выделяются 3 группы клеток: передние клетки (смещают дренажный путь лобной пазухи медиально, задне- или заднемедиально), среди них выделяются клетки Agger nasi, Supra agger, Supra agger frontal; задние клетки (смещают дренажный путь кпереди) – среди них выделяются супрабуллярная, супрабуллярная лобная и супраорбитальная решетчатая клетки; медиальные клетки (проталкивают путь оттока латерально), – выделяется фронтосептальная клетка (рис. 2).

F. Kuhn также разработал специализированные техники доступа к ЛП, что позволило перейти к эндосякопическому доступу по Lothrop. Кроме того, он описал «процедуру спасения лобной пазухи» для лечения стеноза лобной пазухи с помощью формирования мукопериостального лоскута [11]. В 2009 г. F. Kuhn представил отчет о проходимости 294 лобных пазух после первичной эндосякопической операции по поводу хронического риносинусита в течение 45-месячного периода наблюдения и показал, что 88 % пазух были проходимы [12].

На протяжении 1990-х гг. W. Draf разработал серию этапных операций, обеспечивающих последовательный, более широкий доступ к ЛП. В 1991 г. он опубликовал результаты хирургического лечения 378 пациентов с хроническим фронтитом, которым проводили различные по объему эндоназальные эндосякопические операции на лобных пазухах: «простое» дренирование (191 пациент), «расши-

ренное» дренирование (186 пациентов) и «срединное» дренирование (12 пациентов) [6]. «Простое» дренирование описано как удаление передних и средних решетчатых клеток ниже основания черепа, «расширенное» дренирование – достигалось путем удаления дна лобной пазухи от латеральной стенки орбиты до перегородки, «срединное дренирование», при котором дно лобной пазухи с двух сторон резецировалось между бумажными пластинками, с одновременной резекцией верхних отделов перегородки носа и межпазушной перегородки.

Эти техники стали очень популярными, причем на начальных этапах операции выполнялись под контролем операционного микроскопа и эндосякопа, в ряде случаев с применением наружного доступа. По сообщению авторов, приводили к излечению в 90 % случаев при полном отсутствии осложнений [13]. В 1994 г. L. Close впервые описал модифицированную операцию Lothrop, которую он провел 11 пациентам, при которой использовался исключительно эндоназальный доступ на протяжении всей операции с применением эндосякопа [14]. Позже модифицированную операцию Lothrop также описали W. Gross и D. Becker в 1995 г. Предварительно операция была апробирована на кадаверах, а затем успешно проведена 14 пациентам, при этом операция проводилась исключительно эндосякопически [15]. В своей статье авторы указали на чрезвычайно агрессивный подход, который предлагал использовать W. Draf в качестве «простого» дренирования у пациентов с полипозным риносинуситом при отсутствии изменений в ЛП.

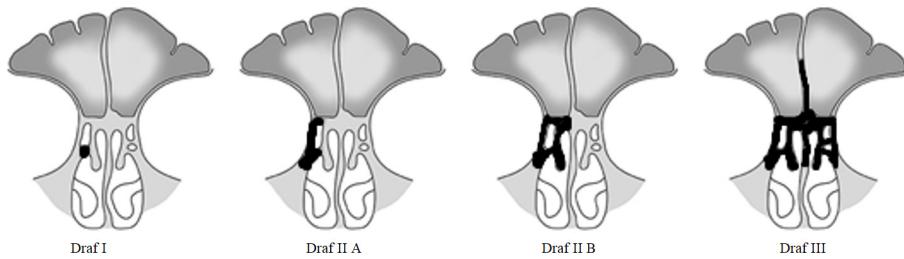


Рис. 3. Схематическое изображение операций по Draf на лобной пазухе  
Fig. 3. Schematic representation of Draf surgery on the frontal sinus

Кроме того, исследователи обратили внимание на высокое сходство операции «срединного» дренирования, описанной W. Draf, и эндоназальной модификации операции Lothrop, причем различие заключалось лишь в использовании микроскопа и эпизодическом применении наружного доступа. В 1995 г. M. May и B. Schaitkin разработали аналогичную классификацию назофронтального доступа (NFA – nasofrontal approach), основанную на классификации Draf. Авторы описали 4 вида хирургических вмешательств на ЛП [16]. NFA I предполагает удаление передних верхних решетчатых клеток, чтобы визуализировать перешеек ЛП (frontal isthmus) и, при необходимости, удалить пораженные ткани в носолобном кармане, не затрагивая соусьье или дно лобной пазухи. При NFA II дно ЛП удаляется между орбитой и средней носовой раковиной путем высверливания или кюретирования, чтобы расширить перешеек лобной пазухи. Процедура NFA III предполагает более обширное удаление кости дна лобной пазухи между орбитой и носовой перегородкой. NFA IV аналогична срединному дренированию ЛП, описанному W. Draf.

Переняв новую предложенную NFA классификацию, описанные W. Draf операции были названы по автору: Draf I, Draf II A, B, Draf III (рис. 3) [17]. Классификация операций на ЛП по Draf, будучи первой описанной, получила международное признание, несмотря на то, что позже выявлены некоторые слабые места и пробелы в этой концепции. Авторы отмечали, что в классификации по Draf недостаточно учитывались анатомические особенности передних решетчатых клеток и лобной пазухи, из-за чего в литературе есть различия интерпретации операции Draf. В частности, больше всего несоответствий возникало вокруг интерпретации операций по Draf I и Draf II A, которые отличались также в публикациях самого W. Draf.

Для лучшего понимания анатомии лобной пазухи были введены новые анатомические термины. Целью этой систематизации было желание упростить хирургические доступы, но на самом деле, в большинстве случаев они еще больше затрудняли ориентирование в индивидуальных анатомических особенностях ЛП. Так, термин «соусьье» означает дренажную зону между лобной воронкой сверху (frontal infundibulum) и лобным карманом снизу (frontal recess). В отличие от верхнече-

люстной или клиновидной пазух, ЛП, по мнению R. Landsberg, M. Friedman, не имеет настоящего соусьья. Как хорошо видно на сагиттальных срезах, так называемое лобное соусьье на самом деле является самым узким диаметром, или «талией», в сообщении между решетчатой и лобных пазух [18]. Но в Международной классификации анатомии лобной пазухи (IFAC) 2016 лобное соусьье определяется как самая узкая область переходной зоны от лобной пазухи к лобному карману, передний край которой образован самым выступающим краем клювом лобной пазухи, а задний – основанием черепа (лучше всего видно на сагиттальной компьютерной томографии). Далее, латеральной границей лобного соусьья является бумажная пластиинка, а медиальной – восходящее продолжение вертикальной ламели средней раковины и латеральной стенки обонятельной ямки [10]. Остается неясным определение соусьья при наличии вступающих решетчатых клеток в лобную пазуху.

Таким образом, в своей первой статье 1991 г. W. Draf описывает дренаж I типа как удаление передних и средних решетчатых клеток ниже основания черепа [6], а в книге 2005 г., посвященной ЛП, уже появляется операция Draf I, подразумевающая этмоидэктомию с удалением всех клеточных перемычек в области лобного кармана, нижняя часть лобной воронки и ее слизистая оболочка остаются нетронутыми; при модификации Draf II A после этмоидэктомии проводится резекция дна лобной пазухи между бумажной пластиинкой и средней носовой раковиной [19]. По мнению R. Weber et al. (2009), цель операции по Draf I заключается в удалении обструктивного заболевания ниже лобного соусьья, при этом удаляются передневерхние решетчатые клетки, препятствующие оттоку из ЛП, без вмешательства, собственно, на соусьье ЛП. В то время как модификация Draf II A, по мнению авторов, подразумевает удаление решетчатых клеток, выступающих в лобную пазуху (подобно так называемому «очищению скорлупы яйца», описанному Stammberger и Kuhn) [4, 20]. Авторы называют эти этапы как «удаление дна лобной пазухи между бумажной пластиинкой и средней раковиной». Очевидно, что противоречие в интерпретации методик заключается в том, что удаление клеток решетчатого лабиринта, выступающих в лобную пазуху, никак не связано с процессом удаления дна ЛП,

поскольку дно пазухи образовано другими структурами – лобными отростками верхней челюсти, лобной остью и верхними отделами перегородки носа [21]. Ниже будут рассмотрены и другие разногласия в понимании эндоскопических операций по Draf. В книге C. Georgalas, W. Fokkens модификация Draf I описывается как удаление решетчатой буллы и крючковидного отростка, а Draf IIА – как удаление клетки Agger nasi и клеток лобного кармана [22]. Abuzeid W. M. et al. (2017) интерпретируют операцию Draf I как одностороннее расширение пути оттока в области лобного кармана без удаления дна лобной пазухи [23]. В руководстве по эндоскопической синусохирургии Herzallah описывают, что целью операции Draf I является удаление клеток вокруг лобного кармана и обнаружение соустья лобной пазухи. При этом крыша самой верхней супрабуллярной клетки и клетки Agger nasi остается нетронутой. А лобная синусостомия по Draf IIА подразумевает удаление крыши этих клеток, эта методика может также включать дальнейшее расширение пути оттока из лобной пазухи путем кюретирования толстой кости в области лобного клюва [24].

По поводу объема операции по Draf IIВ в литературе нет противоречий, она соответствует оригинальному описанию самого W. Draf. Он предлагал расширенное дренирование ЛП после удаления клеток решетчатого лабиринта и расширения соустья лобной пазухи за счет удаления дна лобной пазухи между бумажной пластинкой и перегородкой носа, кпереди от обонятельной ямки [3].

Позднее были предложены модификации операций по Draf I и Draf II. В частности, R. J. Wormald (2002) описал метод эндоскопической фронтотомии с формированием аксилярного лоскута, при котором удаляется часть плеча средней носовой раковины [25]. Предложен метод «Carolyn's Window», при котором проводится удаление плеча средней носовой раковины, лобного отростка верхней челюсти, клетки Agger Nasi, носового отростка лобной кости высокоскоростной бормашиной, таким образом создается возможность доступа к ЛП под контролем 0 градусной оптики [26].

Ряд авторов предложили расширить классификацию операций на ЛП по Draf. Так, J. A. Eloy et al. разработали такие модификации, как геми-операция Lothrop (Eloy IIС), которая включает ипсилатеральный Draf IIВ и передне-верхнее септальное окно для создания доступа к латеральному углублению ипсилатеральной лобной пазухи через контраплатеральную половину носа. Модифицированная мини-операция Lothrop (Eloy IID) заключается в проведении операции по Draf IIВ на противоположной стороне, с удалением межпазушной перегородки, этот доступ используется, когда невозможен доступ к пазухе с ипсилатеральной стороны, из-за различной патологии: например, травмы орбиты, остеонеогенез, офтальмопатия

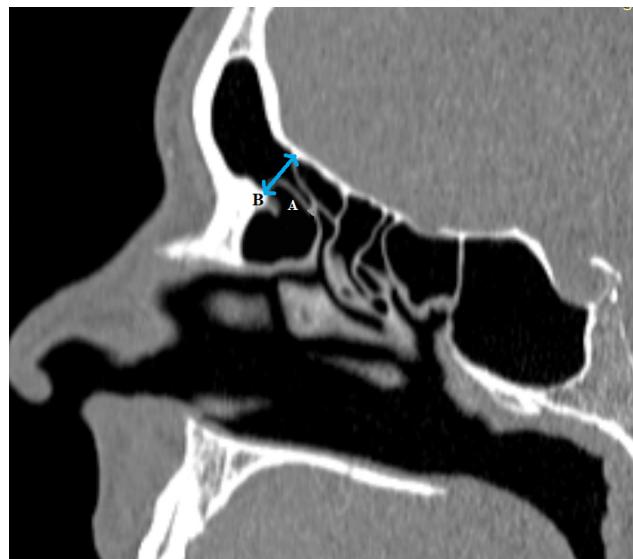


Рис. 4. Компьютерная томография околоносовых пазух, сагиттальный срез: А – сообщение между решетчатой и лобной пазухой; В – соустье лобной пазухи согласно IFAC

Fig. 4. Computed tomography of the paranasal sinuses, sagittal section: A – communication between the ethmoid and frontal sinus; B – frontal sinus ostium according to IFAC

Грейвса. Модифицированная субтотальная операция Lothrop (или Eloy IIЕ), заключается в проведении операции Draf IIВ на ипсилатеральной стороне с формированием верхнего септального окна и затем удалением межпазушной перегородки, эта операция используется для доступа к переднему основанию черепа и для лечения сложных заболеваний лобной пазухи, для которых требуется доступ с двух сторон к задней стенке лобной пазухи [27 – 29].

При более распространенных фронтальных синуситах предложена операция по Draf III или модифицированная операция Lothrop, смыслом которой является объединение лобных пазух путем последовательной резекции всех передних решетчатых клеток, передней части средних носовых раковин, дна лобных пазух с обеих сторон, а также прилегающих отделов носовой перегородки и межпазушной перегородки [30]. Для выполнения операции по Draf III классический подход является «изнутри кнаружи» (inside-out), при котором после стандартного вскрытия лобной пазухи дрелью вы сверлишь дно пазухи, кпереди, в области носолобного выступа, затем медиально – в сторону противоположной пазухи. Границами резекции являются наружная надкостница лобных отростков верхней челюсти. Латеральные границы – медиальная стенка орбит, а задние – первые обонятельные волокна с обеих сторон.

Так, на начальных этапах при периоде наблюдения от 1 до 3 лет успешность операции составляла от 68 % до 77 %, как сообщают разные источники [31, 32]. Вместе с тем, как и при более щадящих операциях, после операции по Draf III сохраняется проблема рубцового стеноза и формирования

неоостеогенеза [33, 34]. Для снижения рубцевания использовались попытки применения тампонады и различных стентов с глюокортикоидами [35]. Но как показали в своем исследовании W. Banhiran et al. (2006), краткосрочное стентирование не снижает частоту послеоперационного стеноза сформированного соусьья после операции по Draf III [36].

Поэтому продолжились исследования в этом направлении. Различными авторами стали применяться трансплантаты из слизистой оболочки и вакуляризованные лоскуты. Так, в 2012 г. B. Conger et al. использовали свободные трансплантаты, взятые из верхней части перегородки, которые в дальнейшем помещались поверх высверленной носолобной ости [37]. В рандомизированном исследовании E. Illing et al. (2016), в которое было включено 96 пациентов, операция по Draf III с использованием свободных слизистых лоскутов была успешной у 97 % пациентов в течение всего периода наблюдения, при этом средний срок наблюдения составил 34 месяца [38]. Успешной операция считалась, если после операции сформированное соусьье имело площадь более 50 % от интраоперационного переднее-заднего размера. Последующие исследования других групп ринохирургов также подтвердили успех метода пересадки свободных лоскутов из слизистой оболочки [39, 40]. S. Seyedhadi et al. (2013) описали использование вакуляризованного слизисто-надкостничного назосептального лоскута для покрытия задней стенки сформированного соусья лобной пазухи на задней ножке у пациентов, перенесших операции по Draf III, при этом ни у одного пациента не наблюдалось его сужения более чем на 50 % через 3 месяца после операции [41]. A. AlQahtani et al. (2014) в рамках лабораторного исследования предложили назосептальный лоскут с двойной вакуляризацией для профилактики рестеноза после операции по Draf III [42].

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи в хирургии ЛП по Draf III «изнутри кнаружи», выполнение этой операции сопровождалось рядом ограничений из-за технических сложностей, требующих высокой квалификации хирурга. Среди них: необходимость использования интраоперационной навигационной системы, угловых инструментов и оптики, низкая пневматизация ЛП и рубцовый стеноз лобного кармана также ограничивали показания к применению этой методики.

В 2015 г. австралийские специалисты A. Knisely, H. Barham и их коллеги предложили метод высверливания «снаружи внутрь» (*outside-in*), при котором сначала удаляется носолобный выступ, после чего идентифицируется лобный карман. Этот подход существенно снижает время операции, позволяет применять эндоскоп 0° на протяжении почти всей операции и использовать бор с минимальным изгибом, что обеспечивает возможность форми-

рования операционного соусья максимального размера [43, 44]. Для определения передней границы высверливания в 2017 г. E. Cardenas et al., и К. Э. Клименко и др. в 2022 г. предложили метод использования штыковидного пинцета, позволяющий спроектировать положения передней стенки лобной пазухи в полости носа [45].

Предложенные W. Draf эндоскопические эндоазальные операции на ЛП в ее различных модификациях показывают хороший отдаленный результат. Вместе с тем, несмотря на успехи в хирургии ЛП, до сих пор нет четких показаний, какой объем операции применять при различных анатомических вариантах ЛП и ее различной патологии. Так, W. Fokkens и et al. отмечают, что для каждой конкретной техники имеются относительные показания их применения. Про операцию Draf I авторы пишут, что она показана, когда имеются лишь незначительные патологические изменения в ЛП и у пациента нет неблагоприятных прогностических факторов риска, таких как непереносимость аспирина и астма, которые ассоциируются с изменениями слизистой оболочки и возможным неблагоприятным исходом после операции [17]. Операция по Draf II A показана при вторичной эндоскопической синусохирургии при хроническом фронтальном синусите или при первичной эндоскопической операции на ОНП у пациентов с аспириновой триадой, полипозом, при мукоцеле лобной пазухи, а также у пациентов с осложненным острым фронтальным синуситом (при внутричерепных, орбитальных или кожных осложнениях). А операция по Draf II B показана при ограниченных/односторонних доброкачественных опухолях лобной пазухи (в частности, при инвертированной папилломе, мукоцеле и т. д.) [22]. Хотя на сегодняшний день все еще продолжаются дискуссии на предмет этой концепции.

Считается, что основными показаниями к выполнению расширенной фронтотомии по Draf III являются: рецидивирующий хронический фронтит с выраженным остеитом в области лобного кармана; рецидивы после предыдущих операций на ЛП; невозможность применения функциональных методов восстановления дренажного пути лобной пазухи; полипозный риносинусит, не поддающийся контролю стандартными хирургическими и консервативными методами лечения; агрессивные формы фронтального синусита, сопровождающиеся деструкцией стенок лобной пазухи и дилатационным расширением ее границ; доброкачественные образования лобной пазухи (например, остеомы, мукоцеле лобной пазухи с интракраниальным распространением); также операция по Draf III может быть рассмотрена в качестве первичного хирургического вмешательства при таких тяжелых заболеваниях, как первичная мукосилиарная дискинезия, муковисцидоз и синдром Картагенера [46, 47].

С целью оценки совершенствования хирургических навыков при выполнении операций на лобных пазухах группой авторов – ведущих специалистов в области эндоскопической ринохирургии в 2016 г. одновременно с Международной классификацией анатомии лобной пазухи IFAC была предложена классификация различных эндоскопических операций на лобных пазухах – EFSS (Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery) [10]. Согласно этой классификации, уровни 0 – 3 соответствуют операциям на лобном кармане, при которых удаляют лобно-решетчатые клетки, уровни 4 – 6 – вмешательствам, включающим удаление кости для расширения соусьья. Авторы подчеркивают, что полное удаление решетчатых клеток из лобного кармана представляет собой критически важный этап хирургии лобной пазухи, в том числе и тех, которые распространяются в лобную пазуху. Они отмечают, что неполное удаление этих клеток может способствовать развитию рубцевания и поддержанию воспалительного процесса в ЛП. В подтверждение этой точки зрения A. G. Chiu и W. C. Vaughan (2004) приводят данные исследования, где было выполнено 717 эндоскопических фронтотомий с успешными результатами: 92 % при первичных случаях и 86,6 % в ревизионных [48]. Авторы считают, что альтернативой такому объему вмешательства может быть только проведение модифицированной операции Lothrop [49].

В отечественной литературе на сегодняшний день имеются лишь единичные публикации на эту тему [50 – 55]. Например, С. А. Карпищенко и др. в статье 2016 г. показали, что эндоскопическая эндоназальная фронтотомия у 105 пациентов с различными патологиями, такими как остеомы ЛП, хронические фронтальные синуситы, полипозные изменения, злокачественные новообразования, была успешной [56]. В своем исследовании К. Э. Клименко, Ю. Ю. Русецкий и др. (2022) продемонстрировали эффективность Draf III в лечении тяжелых форм хронического фронтального синусита. Оценка данных шкалы SNOT-22 показала достоверное улучшение через 6 и 12 месяцев после операции, а также достоверное улучшение показателей шкалы Lund – Mackay до и через 6 месяцев после вмешательства [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ литературы свидетельствует о значительном интересе ринохирургов всего мира к вопросам, связанным с хирургией лобной пазухи. Современные эндоскопические методы хирургического вмешательства на ЛП включают различные виды операций. Эндоскопически эндоназально можно проводить от минимальных операций с удалением клеток решетчатого лабиринта, которые заполняют лобный карман или проникают в лобную пазуху, в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей,

до расширенных вмешательств, предполагающих высыпывание дна ЛП, их объединение путем удаления межпазушной перегородки в пределах анатомических границ.

Однако, несмотря на прогресс в технологиях и большое внимание ринохирургов к лобным пазухам, проблема устойчивого фронтального синусита остается нерешенной в связи со стенозированием соусьья. Она продолжает быть актуальной даже при использовании современных эндоскопических методов.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Messerklinger W. On the drainage of the normal frontal sinus of man // Acta Otolaryngologica. – 1967. – Vol. 63, № 2. – P. 176–181. <https://doi.org/10.3109/00016486709128748>.
2. Stammberger H., Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 1990. – Vol. 247, № 2. – P. 63–76. <https://doi.org/10.1007/BF00183169>.
3. Kennedy D. W., Zinreich S. J., Rosenbaum A. E., Johns M. E. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation // Archives of Otolaryngology. – 1985. – Vol. 111, № 9. – P. 576–582.
4. Stammberger H. “Uncapping the Egg”: The Endoscopic Approach to Frontal Recess and Sinuses. – Tuttlingen: Karl Storz, 2004. – P. 15–17.
5. Stammberger H. R., Kennedy D. W. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature // Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology. – 1995. – Suppl. № 167. – P. 7–16.
6. Draf W. Endonasal micro-endoscopic frontal sinus surgery: The fulda concept // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 1991. – Vol. 2, № 4. – P. 234–240. [https://doi.org/10.1016/S1043-1810\(10\)80087-9](https://doi.org/10.1016/S1043-1810(10)80087-9).
7. Wigand M. E., Hosemann W. Microsurgical treatment of recurrent nasal polyposis // Rhinology. – 1989. – Suppl. 8. – P. 25–29.
8. Kuhn F. Chronic Frontal Sinusitis: The Endoscopic Frontal Recess Approach // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 222–229. [https://doi.org/10.1016/s1043-1810\(96\)80037-6](https://doi.org/10.1016/s1043-1810(96)80037-6).

9. Wormald P., Chan S. Surgical Techniques for the Removal of Frontal Recess Cells Obstructing the Frontal Ostium // American Journal of Rhinology. – 2003. – Vol. 17, № 4. – P. 221–226.
10. Wormald P. J., Hoseman W., Callejas C. et al. The International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery (EFSS) // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2016. – Vol. 6, № 7. – P. 677–696. – <https://doi.org/10.1002/alr.21738>.
11. Citardi M. J., Javer A. R., Kuhn F. A. Revision endoscopic frontal sinusotomy with mucoperiosteal flap advancement: the frontal sinus rescue procedure // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2001. – Vol. 34, № 1. – P. 123–132. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(05\)70300-5](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(05)70300-5).
12. Chan Y., Melroy C. T., Kuhn C. A. et al. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 6. – P. 1229–1232.
13. Ramadan H. H. History of frontal sinus surgery // Kountakis S., Senior B., Draf W. The frontal sinus. – Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2005. <https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6>.
14. Close L. G. Endoscopic Lothrop procedure: when should it be considered? // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 67–69.
15. Gross W. E., Gross C. W., Becker D. et al. Modified transnasal endoscopic Lothrop procedure as an alternative to frontal sinus obliteration // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 1995. – Vol. 113, № 4. – P. 427–434.
16. May M., Schaitkin B. Frontal sinus surgery: endonasal drainage instead of an external osteoplastic approach // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 1995. – Vol. 6. – P. 184–192.
17. Draf W., Weber R., Keerl R. et al. Aspects of frontal sinus surgery. Part I: Endonasal frontal sinus drainage for inflammatory sinus disease // HNO. – 1995. – Vol. 43. – P. 352–357.
18. Landsberg R., Friedman M. A computer-assisted anatomical study of the nasofrontal region // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, № 12. – P. 2125–2130. <https://doi.org/10.1097/00005537-200112000-00008>.
19. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf // Kountakis S. E., Senior B. A., Draf W. (eds.) The Frontal Sinus. – Berlin; Heidelberg: Springer, 2005. – [https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6\\_24](https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6_24).
20. Weber R., Draf W., Kratzsch B. et al. Modern concepts of frontal sinus surgery // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, № 1. – P. 137–146. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00024>.
21. Close L. G., Lee N. K., Leach J. L., Manning S. C. Endoscopic resection of the intranasal frontal sinus floor // Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. – 1994. – Vol. 103, № 12. – P. 952–958. <https://doi.org/10.1177/000348949410301205>.
22. Georgalas C., Fokkens W. Approaches to the Frontal Sinus // Georgalas C., Fokkens W. Rhinology and Skull Base Surgery: From the Lab to the Operating Room: An Evidence-Based Approach. – Pan Arab Journal of Rhinology. – 2015. – Vol. 5. – 378 p.
23. Abuzeid W. M., Vakil M., Lin J. et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis // International Forum of Allergy & Rhinology. – 2018. – Vol. 8, № 5. – P. 605–613. <https://doi.org/10.1002/alr.22055>.
24. Herzallah I. R. Frontal Sinusotomy // Casiano R. R. Endoscopic Sinonasal Dissection Guide. – European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2012. – Vol. 269. – <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1996-5>.
25. Wormald P. J. The axillary flap approach to the frontal recess // Laryngoscope. – 2002. – Vol. 112, № 3. – P. 494–499. – <https://doi.org/10.1097/00005537-200203000-00016>.
26. Seresirikachorn K., Sit A., Png L. H. et al. Carolyn's Window Approach to Unilateral Frontal Sinus Surgery // Laryngoscope. – 2023. – Vol. 133, № 10. – P. 2496–2501. – <https://doi.org/10.1002/lary.30569>.
27. Eloy J. A., Friedel M. E., Murray K. P., Liu J. K. Modified hemi-Lothrop procedure for supraorbital frontal sinus access: a cadaveric feasibility study // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2011. – Vol. 145, № 3. – P. 489–493. <https://doi.org/10.1177/0194599811404510>.
28. Eloy J. A., Friedel M. E., Kuperan A. B. et al. Modified mini-Lothrop/extended Draf IIB procedure for contralateral frontal sinus disease: a case series // Int Forum Allergy Rhinol. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 321–324. <https://doi.org/10.1002/alr.21033>.
29. Eloy J. A., Mady L. J., Kanumuri V. V. et al. Modified subtotal-Lothrop procedure for extended frontal sinus and anterior skull-base access: a case series // Int Forum Allergy Rhinol. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 517–521. <https://doi.org/10.1002/alr.21296>.
30. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf // Kountakis S. E., Senior B. A., Draf W. (eds.) The Frontal Sinus. – Berlin: Springer, 2005. – P. 219–232. <https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6>.
31. Schlosser R. J., Zachmann G., Harrison S., Gross C. W. The endoscopic modified Lothrop: long-term follow-up on 44 patients // Am J Rhinol. – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 103–108.
32. Schulze S. L., Loehrl T. A., Smith T. L. Outcomes of the modified endoscopic Lothrop procedure // Am J Rhinol. – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 269–273.
33. Ting J. Y., Wu A., Metson R. Frontal sinus drillout (modified Lothrop procedure): long-term results in 204 patients // Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124. – P. 1066–1070. <https://doi.org/10.1002/lary.24422>.
34. Tran K. N., Beule A. G., Singal D., Wormald P. J. Frontal ostium restenosis after the endoscopic modified Lothrop procedure // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117. – P. 1457–1462. – <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31806865be>.
35. Beule A. G., Scharf C., Biebler K. E. et al. Effects of topically applied dexamethasone on mucosal wound healing using a drug-releasing stent // Laryngoscope. – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 2073–2077. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181820896>.
36. Banhiran W., Sargi Z., Collins W. et al. Long-term effect of stenting after an endoscopic modified Lothrop procedure // Am J Rhinol. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 595–599. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2912>.
37. Conger B. T. Jr., Riley K., Woodworth B. A. The Draf III mucosal grafting technique: a prospective study // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2012. – Vol. 146, № 4. – P. 664–668. – <https://doi.org/10.1177/0194599811432423>.
38. Illing E. A., Cho D. Y., Riley K. O., Woodworth B. A. Draf III mucosal graft technique: long-term results // Int Forum Allergy Rhinol. – 2016. – Vol. 6, № 5. – P. 514–517. <https://doi.org/10.1002/alr.21708>.
39. Naidoo Y., Bassiouni A., Keen M., Wormald P. J. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review // Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124. – P. 43–49.
40. Hildenbrand T., Wormald P. J., Weber R. K. Endoscopic frontal sinus drainage Draf type III with mucosal transplants // Am J Rhinol Allergy. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 148–151.
41. Seyedhadi S., Mojtaba M. A., Shahin B., Hoseinali K. The Draf III septal flap technique: a preliminary report // Am J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 34. – P. 399–402.

42. AlQahtani A., Bignami M., Terranova P. et al. Newly designed double-vascularized nasoseptal flap to prevent restenosis after endoscopic modified Lothrop procedure (Draf III): Laboratory investigation // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2014. – Vol. 271. – P. 2951–2955. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-2961-2>.
43. Knisely A., Barham H. P., Harvey R. J., Sacks R. Outside-In Frontal Drill-Out: How I Do It // Am J Rhinol Allergy. – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 397–400. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4175>.
44. Varghese G., Sahadevan A. Comparison of the Modified Version of DRAF III to the Conventional DRAF III: A 5 Year Study // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2019. – Vol. 71, № 3. – P. 334–340. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01628-8>.
45. Cardenas E., Kaen A., Alobid I., Bernal-Sprekelsen M. Frontal sinus and Draf Approaches // Bernal-Sprekelsen M. et al. Endoscopic Approaches to the Paranasal Sinuses and Skull Base. – 2017. <https://doi.org/10.1055/b-0037-143510>.
46. Lal D., Hwang P. H. Frontal Sinus Surgery. A Systematic Approach. – Cham: Springer, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97022-6>.
47. Noller M., Fischer J. L., Gudis D. A., Riley C. A. The Draf III procedure: A review of indications and techniques // World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1002/wjoh.26>.
48. Chiu A. G., Vaughan W. C. Revision endoscopic frontal sinus surgery with surgical navigation // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130, № 3. – P. 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.11.005>.
49. Otto K. J., DelGaudio J. M. Operative findings in the frontal recess at time of revision surgery // Am J Otolaryngol. – 2010. – Vol. 31, № 3. – P. 175–180.
50. Клименко К. Э., Русланский Ю. Ю., Кудряшов С. Е. Расширенная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух при осложненном аллергическом грибковом риносинусите // Российская ринология. – 2022. – Т. 30, № 2. – С. 117–123.
51. Клименко К. Э., Товмасян А. С., Мосин В. В. и др. Эффективность расширенной эндоназальной эндоскопической фронтотомии при многократно оперированном хроническом полипозно-гнойном пансиуните, осложненном формированием свища передней стенки лобной пазухи // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 2. – С. 29–33. <https://doi.org/10.17116/otorino20228702129>.
52. Гайдуков С. С., Воронов А. В., Голубев А. Ю. и др. Применение расширенной эндоскопической фронтотомии у пациентки с рецидивирующими мукозеф лобной пазухи // Российская оториноларингология. – 2022. – Т. 21, № 4(119). – С. 98–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-98-102>.
53. Сопко О. Н., Карпищенко С. А., Осиненко Е. В., Ляпина Е. Н. Возможности электромагнитной навигационной системы в эндоскопической хирургии остеом лобных пазух // Лучевая диагностика и терапия. – 2014. – № 4. – С. 74–79. EDN TDPBRT.
54. Карпищенко С. А., Александров А. Н., Болознева Е. В. и др. Тактика эндоскопического эндоназального оперативного лечения при патологии фронтального синуса // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 96–100. EDN YLEODB.
55. Карпищенко С. А., Верещагина О. Е., Болознева Е. В., Бибик П. Р. Профилактика стенозирования лобного кармана после эндоскопической трансназальной операции на лобной пазухе и эндоскопической септопластики при острой и хронической патологии лобных пазух // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 54–59. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501154>. EDN QJXRVT.
56. Карпищенко С. А., Болознева Е. В. Эндоскопические оперативные вмешательства на лобных пазухах // Врач. – 2016. – № 2. – С. 44–45.

## REFERENCES

- Messerklinger W. On the drainage of the normal frontal sinus of man // Acta Otolaryngologica. 1967;63(2):176–181. <https://doi.org/10.3109/00016486709128748>.
- Stammberger H., Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 1990;247(2):63–76. <https://doi.org/10.1007/BF00183169>.
- Kennedy D. W., Zinreich S. J., Rosenbaum A. E., Johns M. E. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation // Archives of Otolaryngology. 1985; 111(9):576–582.
- Stammberger H. “Uncapping the Egg”: The Endoscopic Approach to Frontal Recess and Sinuses. Tuttlingen: Karl Storz, 2004:15–17.
- Stammberger H. R., Kennedy D. W. Paranasal sinuses: anatomic terminology and nomenclature // Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 1995;Suppl. № 167:7–16.
- Draf W. Endonasal micro-endoscopic frontal sinus surgery: The fulda concept // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1991;2(4):234–240. [https://doi.org/10.1016/S1043-1810\(10\)80087-9](https://doi.org/10.1016/S1043-1810(10)80087-9).
- Wigand M. E., Hosemann W. Microsurgical treatment of recurrent nasal polyposis // Rhinology. 1989;Suppl. 8:25–29.
- Kuhn F. Chronic Frontal Sinusitis: The Endoscopic Frontal Recess Approach // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1996;7(3):222–229. [https://doi.org/10.1016/s1043-1810\(96\)80037-6](https://doi.org/10.1016/s1043-1810(96)80037-6).
- Wormald P., Chan S. Surgical Techniques for the Removal of Frontal Recess Cells Obstructing the Frontal Ostium // American Journal of Rhinology. 2003;17(4):221–226.
- Wormald P. J., Hoseman W., Callejas C. et al. The International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and Classification of the Extent of Endoscopic Frontal Sinus Surgery (EFSS) // International Forum of Allergy & Rhinology. 2016;6(7):677–696. <https://doi.org/10.1002/alr.21738>.
- Citardi M. J., Javer A. R., Kuhn F. A. Revision endoscopic frontal sinusotomy with mucoperiosteal flap advancement: the frontal sinus rescue procedure // Otolaryngologic Clinics of North America. 2001;34(1):123–132. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(05\)70300-5](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(05)70300-5).
- Chan Y., Melroy C. T., Kuhn C. A. et al. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy // Laryngoscope. 2009;119(6):1229–1232.
- Ramadan H. H. History of frontal sinus surgery // Kountakis S., Senior B., Draf W. The frontal sinus. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2005. <https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6>.
- Close L. G. Endoscopic Lothrop procedure: when should it be considered? // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2005;13(1):67–69.
- Gross W. E., Gross C. W., Becker D. et al. Modified transnasal endoscopic Lothrop procedure as an alternative to frontal sinus obliteration // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1995;113(4):427–434.
- May M., Schaitkin B. Frontal sinus surgery: endonasal drainage instead of an external osteoplastic approach // Operative Techniques in Otolaryngology – Head and Neck Surgery. 1995;6:184–192.
- Draf W., Weber R., Keerl R. et al. Aspects of frontal sinus surgery. Part I: Endonasal frontal sinus drainage for inflammatory sinus disease // HNO. 1995;43:352–357.

18. Landsberg R., Friedman M. A computer-assisted anatomical study of the nasofrontal region // Laryngoscope. 2001;111(12):2125–2130. <https://doi.org/10.1097/00005537-200112000-00008>.
19. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf // Kountakis S. E., Senior B. A., Draf W. (eds.) The Frontal Sinus. Berlin; Heidelberg: Springer, 2005. [https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6\\_24](https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6_24).
20. Weber R., Draf W., Kratzsch B. et al. Modern concepts of frontal sinus surgery // Laryngoscope. 2001;111(1):137–146. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00024>.
21. Close L. G., Lee N. K., Leach J. L., Manning S. C. Endoscopic resection of the intranasal frontal sinus floor // Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 1994;103(12):952–958. <https://doi.org/10.1177/000348949410301205>.
22. Georgalas C., Fokkens W. Approaches to the Frontal Sinus // Georgalas C., Fokkens W. Rhinology and Skull Base Surgery: From the Lab to the Operating Room: An Evidence-Based Approach. Pan Arab Journal of Rhinology. 2015;5:378.
23. Abuzeid W. M., Vakil M., Lin J. et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis // International Forum of Allergy & Rhinology. 2018;8(5):605–613. <https://doi.org/10.1002/alr.22055>.
24. Herzallah I. R. Frontal Sinusotomy // Casiano R. R. Endoscopic Sinonasal Dissection Guide. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2012;269. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1996-5>.
25. Wormald P. J. The axillary flap approach to the frontal recess // Laryngoscope. 2002;112(3):494–499. <https://doi.org/10.1097/00005537-200203000-00016>.
26. Seresirikachorn K., Sit A., Png L. H. et al. Carolyn's Window Approach to Unilateral Frontal Sinus Surgery // Laryngoscope. 2023;133(10):2496–2501. <https://doi.org/10.1002/lary.30569>.
27. Eloy J. A., Friedel M. E., Murray K. P., Liu J. K. Modified hemi-Lothrop procedure for supraorbital frontal sinus access: a cadaveric feasibility study // Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;145(3):489–493. <https://doi.org/10.1177/0194599811404510>.
28. Eloy J. A., Friedel M. E., Kuperan A. B. et al. Modified mini-Lothrop/extended Draf IIIB procedure for contralateral frontal sinus disease: a case series // Int Forum Allergy Rhinol. 2012;2(4):321–324. <https://doi.org/10.1002/alr.21033>.
29. Eloy J. A., Mady L. J., Kanumuri V. V. et al. Modified subtotal-Lothrop procedure for extended frontal sinus and anterior skull-base access: a case series // Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4(6):517–521. <https://doi.org/10.1002/alr.21296>.
30. Draf W. Endonasal Frontal Sinus Drainage Type I–III According to Draf // Kountakis S. E., Senior B. A., Draf W. (eds.) The Frontal Sinus. Berlin: Springer, 2005:219–232. <https://doi.org/10.1007/3-540-27607-6>.
31. Schlosser R. J., Zachmann G., Harrison S., Gross C. W. The endoscopic modified Lothrop: long-term follow-up on 44 patients // Am J Rhinol. 2002;16(2):103–108.
32. Schulze S. L., Loehrl T. A., Smith T. L. Outcomes of the modified endoscopic Lothrop procedure // Am J Rhinol. 2002;16(5):269–273.
33. Ting J. Y., Wu A., Metson R. Frontal sinus drillout (modified Lothrop procedure): long-term results in 204 patients // Laryngoscope. 2014;124:1066–1070. <https://doi.org/10.1002/lary.24422>.
34. Tran K. N., Beule A. G., Singal D., Wormald P. J. Frontal ostium restenosis after the endoscopic modified Lothrop procedure // Laryngoscope. 2007;117:1457–1462. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31806865be>.
35. Beule A. G., Scharf C., Biebler K. E. et al. Effects of topically applied dexamethasone on mucosal wound healing using a drug-releasing stent // Laryngoscope. 2008;118(11):2073–2077. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3181820896>.
36. Banhiran W., Sargi Z., Collins W. et al. Long-term effect of stenting after an endoscopic modified Lothrop procedure // Am J Rhinol. 2006;20(6):595–599. <https://doi.org/10.2500/ajr.2006.20.2912>.
37. Conger B. T. Jr, Riley K., Woodworth B. A. The Draf III mucosal grafting technique: a prospective study // Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;146(4):664–668. <https://doi.org/10.1177/0194599811432423>.
38. Illing E. A., Cho D. Y., Riley K. O., Woodworth B. A. Draf III mucosal graft technique: long-term results // Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6(5):514–517. <https://doi.org/10.1002/alr.21708>.
39. Naidoo Y., Bassiouni A., Keen M., Wormald P. J. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review // Laryngoscope. 2014;124:43–49.
40. Hildenbrand T., Wormald P. J., Weber R. K. Endoscopic frontal sinus drainage Draf type III with mucosal transplants // Am J Rhinol Allergy. 2012;26(2):148–151.
41. Seyedhadi S., Mojtaba M. A., Shahin B., Hoseinali K. The Draf III septal flap technique: a preliminary report // Am J Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;34:399–402.
42. AlQahtani A., Bignami M., Terranova P. et al. Newly designed double-vascularized nasoseptal flap to prevent restenosis after endoscopic modified Lothrop procedure (Draf III): Laboratory investigation // Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271:2951–2955. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-2961-2>.
43. Knisely A., Barham H. P., Harvey R. J., Sacks R. Outside-In Frontal Drill-Out: How I Do It // Am J Rhinol Allergy. 2015;29(5):397–400. <https://doi.org/10.2500/ajra.2015.29.4175>.
44. Varghese G., Sahadevan A. Comparison of the Modified Version of DRAF III to the Conventional DRAF III: A 5 Year Study // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;71(3):334–340. <https://doi.org/10.1007/s12070-019-01628-8>.
45. Cardenas E., Kaen A., Alobid I., Bernal-Sprekelsen M. Frontal sinus and Draf Approaches // Bernal-Sprekelsen M. et al. Endoscopic Approaches to the Paranasal Sinuses and Skull Base. 2017. <https://doi.org/10.1055/b-0037-143510>.
46. Lal D., Hwang P. H. Frontal Sinus Surgery. A Systematic Approach. Cham: Springer, 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-97022-6>.
47. Noller M., Fischer J. L., Gudis D. A., Riley C. A. The Draf III procedure: A review of indications and techniques // World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2022;8(1):1–7. <https://doi.org/10.1002/wjo2.6>.
48. Chiu A. G., Vaughan W. C. Revision endoscopic frontal sinus surgery with surgical navigation // Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(3):312–318. <https://doi.org/10.1016/j.jotohns.2003.11.005>.
49. Otto K. J., DelGaudio J. M. Operative findings in the frontal recess at time of revision surgery // Am J Otolaryngol. 2010;31(3):175–180.
50. Klimenko K. E., Rusetsky Y. Y., Kudryashov S. E. Extended endoscopic surgery of paranasal sinuses in complicated allergic fungal rhinosinusitis // Russian Rhinology. 2022;30(2):117–123. (In Russ.).
51. Klimenko K. E., Tovmasyan A. S., Mosin V. V. et al. Effectiveness of extended endonasal endoscopic frontotomy in repeatedly operated chronic polyposis purulent pansinusitis complicated by the formation of fistula of the anterior wall of the frontal sinus // Vestnik Otorhinolaryngologii. 2022;87(2):29–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228702129>.

52. Gaidukov S. S., Voronov A. V., Golubev A. Y. et al. Application of extended endoscopic frontotomy in a patient with recurrent mucocele of the frontal sinus // Russian Otorhinolaryngology. 2022;21(4):98–102. (In Russ.).
53. Sopko O. N., Karpischenko S. A., Osipenko E. V., Lyapina E. N. Opportunities of electromagnetic navigation system in endoscopic surgery of osteomas of frontal sinuses // Radiation Diagnostics and Therapy. 2014;(4):74–79. EDN TDPBRT. (In Russ.).
54. Karpischenko S. A., Aleksandrov A. N., Bolozneva E. V. et al. Tactics of endoscopic endonasal surgical treatment in frontal sinus pathology // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2018;24(3):96–100. EDN YLEODB. (In Russ.).
55. Karpischenko S. A., Vereshchagina O. E., Bolozneva E. V., Bibik P. R. Prevention of frontal pocket stenosis after endoscopic transnasal surgery on the frontal sinus and endoscopic septoplasty for acute and chronic pathology of frontal sinuses // Vestnik Otorhinolaryngologii. 2020;85(1):54–59. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501154>. EDN QJXRVT. (In Russ.).
56. Karpischenko S., Bolozneva E. Endoscopic surgical interventions on frontal sinuses // Vrach. 2016;(2):44–45. (In Russ.).

### Информация об авторах

**Мунтян Валерия Викторовна**, аспирант кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5866-8324; **Нерсесян Марина Владиславовна**, д-р мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-2719-5031; **Попадюк Валентин Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, декан Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, зав. кафедрой оториноларингологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патрика Лумумбы (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-3309-4683.

### Information about authors

**Muntean Valeria V.**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5866-8324; **Nersesyan Marina V.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-2719-5031; **Popadyuk Valentin I.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-3309-4683.



Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© ⓘ Коллектив авторов, 2025

УДК 616-006-085 : 547.87

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>

**И. С. Чернов<sup>1\*</sup>, Е. А. Попова<sup>1</sup>, А. В. Протас<sup>1</sup>, О. Е. Молчанов<sup>2</sup>, В. В. Шаройко<sup>1,3</sup>, К. Н. Семенов<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова 197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7 – 9

## ИНГИБИТОРЫ ФОСФОИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗ (РІЗК) НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Поступила в редакцию 31.07.2025 г.; принятая к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

Фосфоинозитол-3-киназы (РІЗК) могут рассматриваться в качестве мишней для таргетной терапии злокачественных новообразований. 1,3,5-триазиновый цикл является перспективным скелетом при разработке противоопухолевых агентов, действующих на различные биологические мишени опухолевых клеток. В настоящем обзоре рассматриваются производные 1,3,5-триазина (*s*-триазина) с высокой ингибирующей активностью в отношении РІЗК. В том числе обобщены данные по основным структурным фрагментам, играющим ключевую роль в образовании взаимодействий биологически активных соединений с сайтами РІЗК. Показана перспективность направления, связанного с разработкой бифункциональных агентов, одновременно воздействующих на две биологические мишени одного или разных сигнальных путей.

**Ключевые слова:** 1,3,5-триазин, фосфоинозитол-3-киназы (РІЗК), ингибирующая активность, таргетные противоопухолевые препараты

**Для цитирования:** Чернов И. С., Попова Е. А., Протас А. В., Молчанов О. Е., Шаройко В. В., Семенов К. Н. Ингибиторы фосфоинозитол-3-киназ (РІЗК) на основе производных 1,3,5-триазина для таргетной противоопухолевой терапии. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):42 – 52. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>.

\*Автор для связи: Иван Сергеевич Чернов, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: chernovvana@gmail.com.

**Ivan S. Chernov<sup>1\*</sup>, Elena A. Popova<sup>1</sup>, Aleksandra V. Protas<sup>1</sup>, Oleg E. Molchanov<sup>2</sup>, Vladimir V. Sharoyko<sup>1,3</sup>, Konstantin N. Semenov<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies

70, Leningradskaya str., Saint Petersburg, Pesochny settlement, Russia, 197758

<sup>3</sup> St. Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034

## PHOSPHOINOSITOL-3-KINASE (PI3K) INHIBITORS BASED ON 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES FOR TARGETED ANTITUMOR THERAPY

Received 31.07.2025; accepted 03.10.2025

Phosphoinositol-3-kinases (PI3K) may be considered as targets for targeted therapy of tumors. The 1,3,5-triazine core is considered the promising scaffold in antitumor drug development, that affect to various targets in tumor cells. This review ex-

amines 1,3,5-triazine derivatives (*s*-triazine) with strong inhibitory activity against PI3K kinases. Moreover, the key structural fragments that play a crucial role in binding to the active sites of PI3K are summarized. The prospects of developing bifunctional agents, which simultaneously affect two or more targets within the same or different signaling pathways, are also discussed.

**Keywords:** 1,3,5-triazine, phosphoinositide-3-kinases (PI3K), inhibitory activity, targeted antitumor drugs

**For citation:** Chernov I. S., Popova E. A., Protas A. V., Molchanov O. E., Sharoyko V. V., Semenov K. N. Phosphoinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors based on 1,3,5-triazine derivatives for targeted antitumor therapy. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):42–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-42-52>.

\*Corresponding author: Ivan S. Chernov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: chernovana@gmail.com.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время интенсивно разрабатывается и внедряется новое поколение противоопухолевых средств, получивших наименование «таргетных», воздействующих на различные сигнальные пути [1–4]. К таргетным противоопухолевым препаратам относят лекарственные средства, которые блокируют рост и распространение злокачественной опухоли за счет взаимодействия со специфическими молекулами, участвующими в процессах, обеспечивающих опухолевый рост и прогрессию опухоли [2, 5]. Фосфоинозитол-3-киназный путь является одним из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека [6]. Он участвует в регуляции таких процессов, как апоптоз и пролиферация клеток [5]. Гиперактивация фосфоинозитол-3-киназного пути зачастую участвует в развитии онкологических заболеваний. Более 50 % всех солидных опухолей имеют генные мутации, делеции или амплификации, которые приводят к гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [7]. В этой связи фосфоинозитол-3-киназы (PI3K) вызывают повышенный интерес как мишени для таргетной противоопухолевой терапии. Современные ингибиторы PI3K, такие как идеалисиб, дувелисиб, апелисиб, дактолисиб, а также те, которые находятся в стадии клинических исследований (XL-765, XL-147, GDC0941, MK-2206, VQD-002 и др.), в основном, представляют собой производные пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений, которые конкурируют с АТФ за связывание с активным сайтом ферmenta [8]. В настоящем обзоре обобщены данные последних достижений в области разработки азотсодержащих шестичленных гетероциклов – производных 1,3,5-триазина (*s*-триазина) – с высокой ингибирующей активностью в отношении PI3K.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ И ВИДЫ ИНГИБИТОРОВ РІЗК

Один из важнейших сигнальных путей в эукариотических клетках, который играет значительную роль в контроле клеточного цикла, представлен системой PI3K/AKT/mTOR, функция которой изменяется во время возникновения и прогрессирования опухоли [9]. При различных формах рака наблюдается чрезмерная активация этого пути, приводящая к снижению апоптоза и усилению пролиферации клеток [10]. Семейство

фосфоинозитол-3-киназ (PI3K) относится к группе цитозольных гетеродимерных липидных киназ, которые отвечают за перенос фосфатной группы от АТФ на различные субстраты. PI3K фосфорилируют фосфоинозитолы по 3'-ОН-гидроксильной группе с образованием фосфоинозитол-3-фосфатов [11]. На основе субстратной специфичности и гомологии последовательностей были идентифицированы три различных класса PI3K. Среди них активность PI3K класса I, по-видимому, имеет существенное значение во время онкогенеза. PI3K класса I в соответствии с механизмом их активации подразделяются на две группы: класс Ia и класс Ib. Класс Ia PI3K, в свою очередь, включает p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  и p110 $\delta$  подтипы, которые передают сигналы от многочисленных рецепторных тирозин-киназ (PTK). Класс Ib PI3K включает p110 $\gamma$  подтип и управляет рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR) [9].

Активация PI3K класса I способствует их транслокации к плазматической мембране, где они катализируют фосфорилирование фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата [PtdIns (4,5)P2 или PIP2], что приводит к образованию важного вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата [PtdIns(3,4,5)P3 или PIP3]. PIP3 способствует рекрутингу к мембранным-сигнальным комплексам эффекторных белков, содержащих РН-домены (Pleckstrin Homology) [9, 12]. Так, данный процесс вызывает мембранный транслокацию 3-фосфоинозитол-зависимой протеинкиназы-1 (PDK1), которая связывается с доменом РН PIP3, запуская каскад синтеза вторичных мессенджеров [13]. Опухолевый супрессор PTEN (гомолог фосфатазы и тензина) отрицательно регулирует этот сигнальный путь, изменяя баланс PIP2/PIP3 в сторону неактивной формы PIP2. Это подавляет активность AKT, PDK1 и других белков, зависимых от PIP3, тем самым блокируя передачу сигнала через путь PI3K/AKT/mTOR [14].

Исследования показывают, что ген PIK3CA, кодирующий p110 $\alpha$ , часто мутирует у онкологических пациентов, а резистентность к лечению тесно связана с p110 $\alpha$  [15]. В связи с тем, что гиперактивация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR способствует прогрессированию различных форм рака [11, 16], целенаправленное ингибирование компонентов данной системы является одной из стратегий при разработке новых таргетных препаратов на основе малых молекул [17].

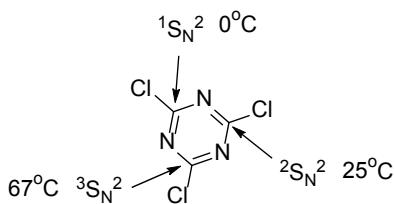


Рис. 1. Температурные условия замещения атомов хлора в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазине (цианурхлориде)

Fig. 1. Temperature conditions of substitution of chlorine atoms in 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (cyanuric chloride)

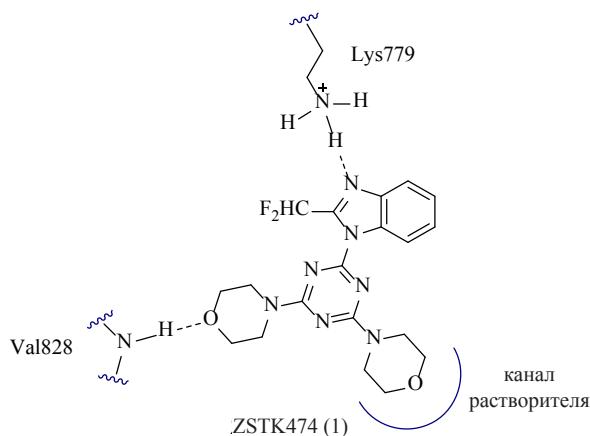


Рис. 2. Структура ингибитора ZSTK474 (1) и область взаимодействия его с PI3Kδ

Fig. 2. Structure of ZSTK474 (1) inhibitor and its area of interaction with PI3K $\delta$

Современные ингибиторы PI3K можно разделить на три основных класса [9].

- Ингибиторы пан-PI3K.

Ингибиторы пан-PI3K являются конкурентными ингибиторами АТФ и нацелены на все четыре изоформы класса I [10]. С одной стороны, их одновременная блокада является эффективным подходом к ограничению пролиферации и выживания опухолевых клеток. С другой стороны, было показано, что неселективное ингибирование всего пути приводит к существенным нежелательным реакциям.

- Селективные ингибиторы  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  изоформ PI3K.

Для снижения риска возникновения нежелательных явлений, включая иммуносупрессию и нарушение толерантности к глюкозе, были разработаны конкурентные ингибиторы АТФ, селективные для каждой из изоформ PI3K класса I. По сравнению с ингибиторами пан-PI3Ki, изоформ-селективные ингибиторы PI3K демонстрируют повышенную эффективность и лучший профиль безопасности [18].

- Ингибиторы бифункционального действия.

Перспективным направлением медицинской химии является разработка противоопухолевых агентов, оказывающих влияние одновременно на две биологические мишени. Это могут быть ферменты внутри одного сигнального пути, например,

PAM (PI3K/mTOR). Так, как было отмечено выше, для увеличения эффективности противоопухолевой терапии применяют ингибиторы PI3K класса I, поскольку именно их активирующая мутация PIK3CA выявляется при развитии нескольких видов рака человека, включая колоректальный рак, рак молочной железы, легких, желудка, предстательной железы, рак шейки матки и др. [19]. В свою очередь, разработано несколько ингибиторов mTOR (эверолимус, темсиролимус и др.). Однако применение ингибиторов mTOR может приводить к развитию резистентности в результате активации негативной регуляции через АКТ, снижая эффективность лечения [20]. Вместе с тем, исследования показали, что бифункциональные ингибиторы PI3K/mTOR проявляют высокую активность с меньшей лекарственной устойчивостью у онкологических пациентов [21]. Также стоит отметить, что ведутся разработки бифункциональных targetных препаратов, действующих на ферменты разных сигнальных путей, например, PAM и RRME [22].

## ИНГИБИТОРЫ РІЗК НА ОСНОВЕ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ

В медицинской химии 1,3,5-триазиновый цикл рассматривается как весьма удобный скаффолд, вводя в структуру которого различные заместители, можно получать соединения с различными видами биологической активности [23–32]. Для синтеза 2,4,6-замещенных производных 1,3,5-триазина в качестве прекурсора часто применяют 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазин (цианурхлорид) (рис. 1). К преимуществам цианурхлорида относят возможность введения в данный гетероцикл различных заместителей посредством последовательного нуклеофильного замещения атомов хлора, варьируя температурный режим реакции. Так, первый атом хлора селективно замещается при 0 °C, второй – при температуре 25 °C, а третий – при нагревании реакционной массы до 65–67 °C (рис. 1) [33, 34].

На настоящий момент описаны различные производные 1,3,5-триазина, показавшие высокую ингибирующую активность в отношении PI3K. Некоторые из них находятся на различных стадиях клинических исследований (например, ZSTK474, ST-162, ST-168), или уже используются в качестве лекарственных средств (гедатолисиб, бимираплисиб) [32]. Как упоминалось выше, большинство ингибиторов PI3K связываются с АТФ-связывающим карманом белка, который включает три основные области: аффинный карман, участок связывания шарнира и канал растворителя [35]. Известные ингибиторы PI3K часто содержат в своей структуре один или два морфолиновых цикла для обеспечения необходимых взаимодействий с шарнирной областью. Также успешным оказалось введение в структуру 1,3,5-триазина бензимидазольного

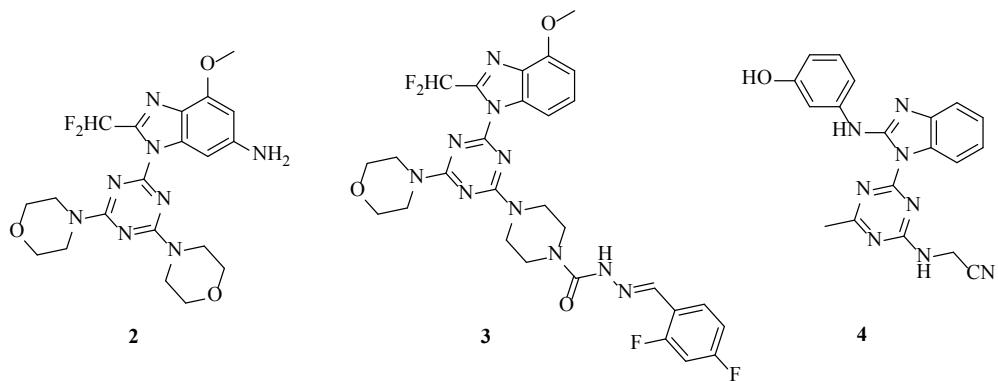


Рис. 3. Структуры ингибиторов PI3K на основе производных 1,3,5-триазина, содержащих бензимидазольный фрагмент в качестве заместителя

Fig. 3. The structures of PI3K inhibitors based on derivates of 1,3,5-triazine, that consist benzimidazole moiety as a substituent

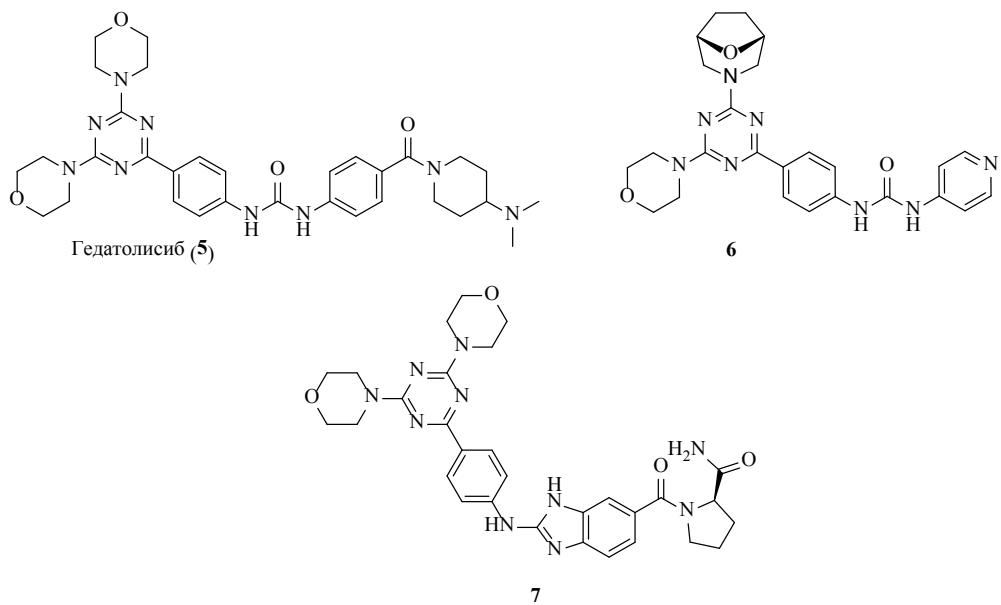


Рис. 4. Структуры гедатолисиба и его аналогов  
Fig. 4. The structures of gedatolysib and its analogues

фрагмента в качестве заместителя. Например, 1,3,5-триазин ZSTK474 (1) является ингибитором PI3K пан-класса и ингибирует p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\gamma$  и p110 $\delta$  с IC<sub>50</sub> 16,0, 44,0, 5,0 и 49,0 нМ соответственно (рис. 2) [36, 37].

В работе Y. Wang et al. (2022) [35] методом молекулярного докинга показано, что в со-кристаллической структуре соединения ZSTK474 (1) с PI3K $\delta$  один из морфолинов в ZSTK474 (1) образует водородную связь с амидной группой Val828 основной цепи шарнирной области, а атом азота бензимидазола участвует в образовании водородной связи с ионизированной аминогруппой в боковой цепи Lys779 (рис. 2).

В дальнейшем с целью улучшения характеристик проводилась модификация структуры соединения ZSTK474 (1) за счет введения заместителей в бензимидазольный фрагмент. Так, в работе G. W. Rewcastle et al. (2011) [36] описан синтез ряда производных 1,3,5-триазина, среди которых соединение

2 (рис. 3) показало самую высокую ингибитирующую активность с IC<sub>50</sub> = 0,22 нМ в отношении p110 $\alpha$ .

Y. Wang et al. (2023) описали соединение 3 (рис. 3), в котором помимо одного морфолинового цикла был введен N-замещенный пиперазиновый фрагмент [38]. Соединение 3 проявило значительную ингибитирующую активность в отношении PI3K $\alpha$  с IC<sub>50</sub> = 0,32 нМ.

В работе A. L. Smith et al. (2012) получен 2,4,6-тризамещенный 1,3,5-триазин 4, не содержащий морфолиновых циклов (рис. 3), однако обладающий двойной ингибитирующей активностью как в отношении PI3K $\alpha$  (IC<sub>50</sub> = 2,0 нМ), так и mTOR (IC<sub>50</sub> = 7,0 нМ) [39].

A. M. Venkatesan et al. (2010) получили ингибитор на основе диморфолина содержащего 1,3,5-триазина 5 (Gedatolisb, PKI587) с бифункциональной ингибитирующей активностью в отношении PI3K и mTOR (рис. 4) [40]. Соединение 5 показало

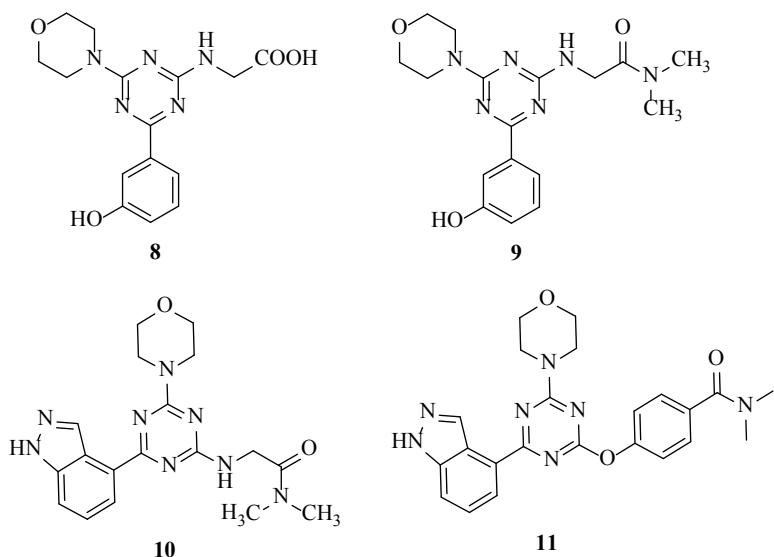


Рис. 5. Структуры ингибиторов PI3К на основе морфолин-s-триазнов с фенольными и индазольными заместителями

Fig. 5. The structures of PI3K inhibitors based on morpholine-s-triazines with phenolic and indazole substituents

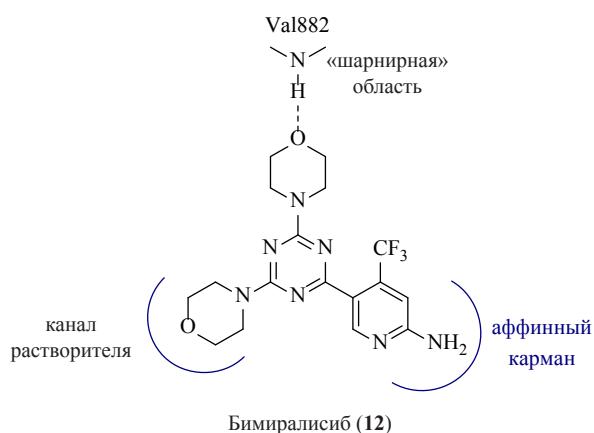


Рис. 6. Структура бимиралисиба (12) и область взаимодействия с PI3К

Fig. 6. Structure of bimiralisib (12) and its area of interaction with PI3K

высокие значения ингибирования в отношении PI3Кα и mTOR с  $IC_{50} = 0,4$  и  $1,6$  нМ соответственно. Соединение 5 прошло клинические исследования и используется в противоопухолевой терапии под коммерческим названием гедатолисиб [41]. В дальнейшем была проведена модификация структуры гедатолисиба посредством замены одного из морфолиновых циклов на 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октановый фрагмент. Таким образом, было получено соединение 6 с высокой эффективностью (PI3Кα  $IC_{50} = 8,0$  нМ; mTOR  $IC_{50} = 0,4$  нМ) и возможностью перорального применения (рис. 4) [42].

Т. Т. Wu et al. (2020) получена серия 1,3,5-триазинов, из которых соединение 7 (рис. 4) показало активность, сопоставимую с действием гедатолисиба (PI3Кα  $IC_{50} = 7,30 \pm 1,3$  нМ; mTOR  $IC_{50} = 5,6 \pm 1,4$  нМ) [43].

Компания Sphaera Pharma при исследовании ингибиторов PI3К класса I выявила наиболее перспективное соединение 8 на основе морфолин-s-триазинового скаффолда ( $IC_{50} = 0,9$  мкМ в отношении PI3Кα) (рис. 5) [31, 44]. Последующая модификация соединения 8 посредством замены фенольной группы на иные фрагменты привела к полной потере активности, что подчеркнуло важность наличия донорного фрагмента, участвующего в образовании водородной связи для проявления веществом ингибирующей активности в отношении PI3К [31]. Модификация структуры соединения 8 за счет замены карбоксильной группы глицинового фрагмента на амидную, метиламидную и диметиламидную группы привело к получению веществ, также проявляющих значительное ингибирующее действие в отношении PI3Кα, среди которых наилучшие данные были получены для соединения 9 ( $IC_{50} = 0,5$  мкМ в отношении PI3Кα) (рис. 5). Несмотря на важность фенольного заместителя, было принято решение сконцентрироваться на его замене, поскольку присутствие данного фрагмента зачастую приводит к неудовлетворительным свойствам, а именно: абсорбции, распределения, метаболизма, выведения и фармакокинетики (ADME/PK) [45]. Альтернативой стал фрагмент индазола в соединении 10 ( $IC_{50} = 1,1$  мкМ в отношении PI3Кα) (рис. 5). Дальнейшая оптимизация привела к замене 2-амино-N,N-диметилацетамида на 3-оксо-N,N-диметилбензамид, в результате чего было получено высокоактивное соединение 11 ( $IC_{50} = 60,0$  нМ; PI3Кα) (рис. 5) с пероральной биодоступностью [46]. Кроме того, соединение 11 продемонстрировало отличную метаболическую стабильность и отсутствие ингибирования hERG-каналов.

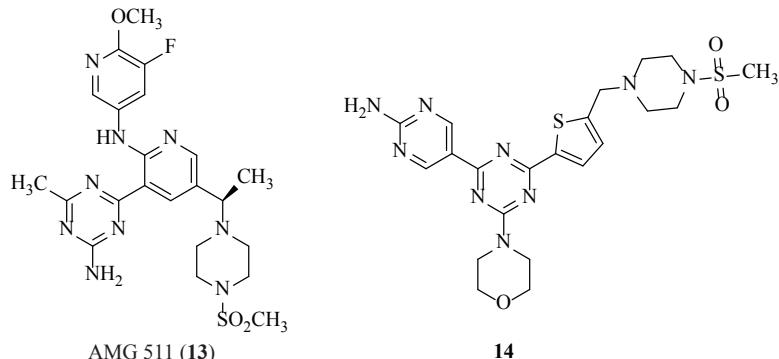


Рис. 7. Структуры производных 1,3,5-триазина, содержащие N-(метилсульфонил) пиперазиновые фрагменты

Fig. 7. The structures of 1,3,5-triazine derivatives containing N-(methylsulfonyl) piperazine fragments

Бимиралисив (PQR309) (12) (рис. 6) двойной ингибитор PI3K/mTOR, в основе которого также находится 1,3,5-триазин, содержащий два морфолиновых цикла, а также фрагмент 4-(трифторметил)пиридин-2-амина. Показано, что бимиралисив (12), активный в отношении PI3K $\alpha$  и mTOR ( $\text{IC}_{50}=33,0 \text{ нМ}$  и  $89,0 \text{ нМ}$  соответственно), способен проникать через гематоэнцефалический барьер и может использоваться перорально. Данный препарат доказал свою эффективность при лечении лимфомы как в режиме монотерапии, так и при комбинированном лечении [35, 47]. Более того, на второй фазе клинических исследований соединение 12 показало минимальные побочные действия и высокую эффективность в отношении саркомы Юинга, колоректального рака, рака молочной железы, яичников, бартолиновой железы и легких, мезотелиомы, карциномы эндометрия, опухолей головы и шеи и рака шейки матки [48]. Несмотря на весьма умеренную активность в отношении киназы mTOR, данное обстоятельство не рассматривается как недостаток бимиралисиба (12) и не повлияло на возможность его использования в терапевтической практике в связи с тем, что постоянная передача сигналов mTOR может приводить к резистентности ингибирования PI3K. Кроме того, получены данные, свидетельствующие о том, что селективное ингибирование mTORC1 инициирует положительные обратные связи, приводящие к гиперактивации PI3K [49, 50].

Согласно данным молекулярного докинга, один из морфолиновых циклов бимиралисиба (12), подобно ингибитору ZSTK474 (1), вовлечен в образование водородной связи с амидной группой Val882 основной цепи шарнирной области; фрагмент 4-(трифторметил)пиридин-2-амина располагается в аффинном кармане (рис. 6) [35].

Описаны производные 1,3,5-триазина, обладающие ингибирующей активностью в отношении PI3K, содержащие в своей структуре N-(метилсульфонил)пиперазиновые фрагменты. Так, 1,3,5-триазин AMG 511 (13) (рис. 7), дошедший

до стадий клинических исследований, относится к ингибиторам PI3K пан-класса I [37]. Соединение 13 также содержит замещенный пиридиновый цикл. 1,3,5-триазин AMG 511 (13) продемонстрировал значительную противоопухолевую активность *in vivo*, обусловленную блокированием пути PI3K ( $\text{EC}_{50}=228 \text{ нг/мл}$  на модели карциномы печени мыши).

Описаны и другие успешные примеры производных 1,3,5-триазина, содержащие N-(метилсульфонил)пиперазиновые фрагменты. Так, B. Zhang et al. (2020) получили серию соединений, из которых 1,3,5-триазин 14, содержащий в том числе морфолиновый цикл, 2-аминопиримидиновый и тиофеновый фрагменты (рис. 7), показал лучшие результаты в отношении PI3K $\alpha$  и mTOR с  $\text{IC}_{50}=7,0$  и  $48,0 \text{ нМ}$  соответственно [51].

Сигнальный путь RRME (Ras/RAF/MEK/ERK) представляет собой еще один важный механизм, который нарушается в результате генетических мутаций в генах RAS, RAF или MEK, что приводит к усиленной пролиферации клеток и активному ангиогенезу [52]. Например, соматическая миссенс-мутация гена BRAF ассоциируется с развитием различных видов рака у человека. Наиболее распространенной формой мутации является BRAF V600E, которая, как установлено, остается постоянно активной в клетках карциномы [53]. H. Y. Wang et al. (2018) показали возможность получения бифункциональных соединений на основе морфолино-s-триазинового скваффолда, действующих на пути PAM и RRME [22]. При разработке новых бифункциональных ингибиторов за основу были взяты основные структурные фрагменты хорошо зарекомендовавших себя ингибиторов PI3K (VS-5584 (15)) и (BRAF RAF709 (16)) (рис. 8). В результате «объединения» фрагментов, образующих ключевые взаимодействия с соответствующими сайтами связывания киназ, получен ряд замещенных s-триазинов, из которых лучшим оказалось соединение 17 ( $\text{IC}_{50}=15,1 \text{ нМ}$  в отношении PI3K $\alpha$ ;  $\text{IC}_{50}=118,0 \text{ нМ}$  в отношении BRAF<sup>V600E</sup>) (рис. 8).

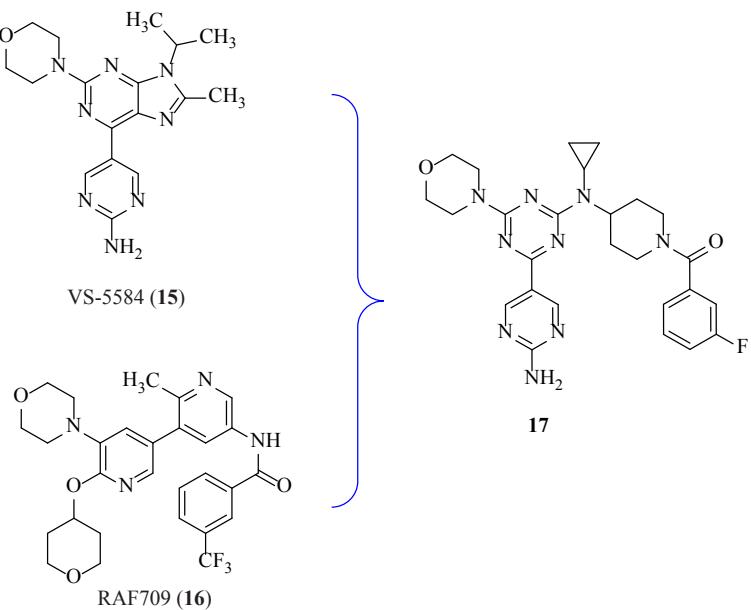


Рис. 8. Стратегия дизайна бифункционального ингибитора PI3K и BRAF (17)

Fig. 8. The strategy for designing a bifunctional inhibitor of PI3K and BRAF (17)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная тактика лечения рака основывается на применении таргетных препаратов, селективно действующих на определенные биологические мишени, сигнальные пути и др. Фосфоинозитол-3-киназный сигнальный путь является одним из универсальных сигнальных механизмов, присущих большинству клеток организма человека, и играет ключевую роль в регуляции таких процессов, как метаболизм и пролиферация. Нарушения в работе данного сигнального пути часто ассоциируются с развитием различных онкологических заболеваний. Повышенная активность PI3K/AKT-сигнального каскада способствует неконтролируемому делению клеток, подавлению апоптоза и формированию лекарственной устойчивости, что делает его важной мишенью для разработки современных таргетных противоопухолевых агентов. 1,3,5-триазиновый цикл является перспективным скваффолдом при разработке препаратов, обладающих ингибирующей активностью в отношении PI3K. При варьировании заместителей в триазиновом цикле хорошо зарекомендовала себя конструкция s-триазин — морфолин, именно она встречается в большинстве ингибиторов с высокой активностью. На примере таких препаратов, как бимираписиб и гедатолисиб, показана перспективность разработки таргетных препаратов двойного действия, которые позволяют осуществлять блокирование сигнального пути PI3K/AKT/mTOR путем ингибирования активности PI3K и серин/ треониновой киназы mTOR.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдаены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhong L., Li Y., Xiong L. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.
2. Корман Д. Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. – М. : Практическая медицина, 2014. – С. 333.
3. Lee S. Y., Oh S. C. Changing strategies for target therapy in gastric cancer // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 1179–1189. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I3.1179>.
4. Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art // Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 29, № 5. – P. 316–324. <https://doi.org/10.1016/J.CLO.2017.02.009>.
5. Min H. Y., Lee H. Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment // Experimental and Molecular Medicine. – 2022. – Vol. 54. – P. 1670–1694. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3>.
6. Yu M., Chen J., Xu Z. et al. Development and safety of PI3K inhibitors in cancer // Archives of Toxicology. – 2023. –

- Vol. 97. – P. 635–650. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03440-4>.
7. Liu P., Cheng H., Roberts T. M., Zhao J. J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2009. – Vol. 8. – P. 627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.
  8. Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. et al. PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2021. – Vol. 20. – P. 741–769. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00209-1>.
  9. Occhiuzzi M. A., Lico G., Iolele G. et al. Recent advances in PI3K/PKB/mTOR inhibitors as new anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2023. – Vol. 246. – P. 114971. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114971>.
  10. Sirico M., D'Angelo A., Gianni C. et al. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy // *Cancers.* – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. 703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>.
  11. Mansour M., Lasheen D., Gaber H., Abouzid K. Elaborating piperazinyl-furopyrimidine based scaffolds as phosphoinositol-3-kinase enzyme alpha (PI3K $\alpha$ ) inhibitors to combat pancreatic cancer // *RSC Advances.* – 2020. – Vol. 10. – P. 32103–32112. <https://doi.org/10.1039/D0RA06428A>.
  12. Naeem M., Iqbal M. O., Khan H. et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27, № 11. – P. 3412. <https://doi.org/10.3390/molecules27113412>.
  13. Xian Q., Zhu D. The Involvement of WDHD1 in the Occurrence of Esophageal Cancer as a Downstream Target of PI3K/AKT Pathway // *Journal of Oncology.* – 2022. – Vol. 2022. – 871188. <https://doi.org/10.1155/2022/5871188>.
  14. Di Blasio L., Gagliardi P. A., Puliafito A., Primo L. Serine/threonine kinase 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) as a key regulator of cell migration and cancer dissemination // *Cancers.* – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 25. <https://doi.org/10.3390/cancers9030025>.
  15. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers // *Science.* – 2004. – Vol. 304, № 5670. – P. 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>.
  16. Glaviano A., Foo A., Lam H. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer // *Molecular Cancer.* – 2023. – Vol. 22. – P. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.
  17. Asati V., Mahapatra D. K., Bharti S. K. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2016. – Vol. 109. – P. 314–341. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.012>.
  18. Ellis H., Ma C. X. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy // *Current Oncology Reports.* – 2019. – Vol. 21. – P. 110. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0846-7>.
  19. Castel P., Toska E., Engelman J. A., Scaltriti M. The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy // *Nature Cancer.* – 2021. – Vol. 2. – P. 587–597. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00218-4>.
  20. Faes S., Demartines N., Dormond O. Resistance to mTORC1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Kinase Mutations to Intratumoral Heterogeneity of Kinase Activity // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1726078. <https://doi.org/10.1155/2017/1726078>.
  21. Fan Q. W., Knight Z. A., Goldenberg D. D. et al. A dual PI3 kinase/mTOR inhibitor reveals emergent efficacy in glioma // *Cancer Cell.* – 2006. – Vol. 9, № 5. – P. 341–349. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.029>.
  22. Wang H. Y., Shen Y., Zhang H. et al. Discovery of 2-(aminopyrimidin-5-yl)-4-(morpholin-4-yl)-6- substituted triazine as PI3K and BRAF dual inhibitor // *Future Medicinal Chemistry.* – 2018. – Vol. 10, № 20. – P. 2445–2455. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0145>.
  23. Dai Q., Sun Q., Ouyang X. et al. Antitumor Activity of s-Triazine Derivatives: A Systematic Review // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28, № 11. – P. 4278. <https://doi.org/10.3390/molecules28114278>.
  24. Rathod B., Pawar S., Puri S. et al. Recent Advancements and Developments in the Biological Importance of 1,3,5-Triazines // *ChemistrySelect.* – 2024. – Vol. 9, № 12. – e202303655. <https://doi.org/10.1002/slct.202303655>.
  25. Dong G., Jiang Y., Zhang F. et al. Recent updates on 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-triazine hybrids (2017–present): The anticancer activity, structure–activity relationships, and mechanisms of action // *Archiv der Pharmazie.* – 2023. – Vol. 356, № 3. – 2200479. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200479>.
  26. Dubey P., Pathak D. P., Ali F. et al. In-vitro Evaluation of Triazine Scaffold for Anticancer Drug Development: A Review // *Current Drug Discovery Technologies.* – 2023. – Vol. 21, № 2. – 2200479. <https://doi.org/10.2174/157016382066230717161610>.
  27. Gangasani J. K., Yarasi S., Naidu V. G. M., Vaidya J. R. Triazine based chemical entities for anticancer activity // *Physical Sciences Reviews.* – 2023. – Vol. 8, № 10. – P. 3545–3575. <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0005>.
  28. Maliszewski D., Drozdowska D. Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds // *Pharmaceuticals.* – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 221. <https://doi.org/10.3390/ph15020221>.
  29. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2015. – Vol. 102. – P. 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.037>.
  30. Liu B. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines // *Medicinal Chemistry.* – 2015. – Vol. 5, № 3. – P. 131–148. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000255>.
  31. Lim H. Y., Dolzhenko A. V. 1,3,5-Triazine as a promising scaffold in the development of therapeutic agents against breast cancer // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2024. – Vol. 276. – 116680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116680>.
  32. Ali M. I., Naseer M. M. Recent biological applications of heterocyclic hybrids containing s-triazine scaffold // *RSC Advances.* – 2023. – Vol. 13. – P. 30462–30490. <https://doi.org/10.1039/d3ra05953g>.
  33. Karataş Ö., Ceylan Y., Koc Z. 2,4,6-Tris(p-aminoanilino)-1,3,5-triazine: Synthesis and Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Analysis // *Sakarya University Journal of Science.* – 2022. – Vol. 26. – P. 1170–1179. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1135112>.
  34. Sonawane R. P., Sikellar V., Sasikal S. 1,3,5-Triazines // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.* – 2022. – Vol. 9. – P. 181–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00018-4>.
  35. Wang Y., Tortorella M. Molecular design of dual inhibitors of PI3K and potential molecular target of cancer for its treatment: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2022. – Vol. 228. – P. 114039. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114039>.
  36. Rewcastle G. W., Gamage S. A., Flanagan J. U. et al. Synthesis and biological evaluation of novel analogues of the pan class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1 H -benzimidazole (ZSTK474) // *Journal of Me-*

- dicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54, № 20. – P. 7105–7126. <https://doi.org/10.1021/jm200688y>.
37. Yaguchi S. I., Fukui Y., Koshimizu I. et al. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, № 8. – P. 545–556. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj133>.
38. Wang Y., Liu Y., Ge T. et al. Based on 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474), design, synthesis and biological evaluation of novel PI3K $\alpha$  selective inhibitors // Bioorganic Chemistry. – 2023. – Vol. 130. – P. 106211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106211>.
39. Smith A. L., D'Angelo N. D., Bo Y. Y. et al. Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 5188–5219. <https://doi.org/10.1021/jm300184s>.
40. Venkatesan A. M., Dehnhardt C. M., Delos Santos E. et al. Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'-Triphosphate Competitive Phosphatidylinositol-3-kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitor // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 2636–2645. <https://doi.org/10.1021/jm901830p>.
41. Rossetti S., Broege A., Sen A. et al. Gedatolisib shows superior potency and efficacy versus single-node PI3K/AKT/mTOR inhibitors in breast cancer models // NPJ Breast Cancer. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 40. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00648-0>.
42. Venkatesan A. M., Chen Z., dos Santos O. et al. PKI-179: An orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – Vol. 20, № 19. – P. 5869–5873. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.104>.
43. Wu T. T., Guo Q. Q., Chen Z. L. et al. Design, synthesis and bioevaluation of novel substituted triazines as potential dual PI3K/mTOR inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 204. – P. 112637. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112637>.
44. Andrs M., Korabecny J., Jun D. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: Importance of the morpholine ring // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 58, № 1. – P. 41–71. <https://doi.org/10.1021/jm501026z>.
45. Doogue M. P., Polasek T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics // Therapeutic Advances in Drug Safety. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>.
46. Dugar S., Hollinger F. P., Mahajan D. et al. Discovery of Novel and Orally Bioavailable Inhibitors of PI3 Kinase Based on Indazole Substituted Morpholino-Triazines // ACS Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 6, № 12. – P. 1190–1194. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00322>.
47. Collins G. P., Eyre T. A., Schmitz-Rohmer D. et al. A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of the Dual mTORC1/2 and PI3K Inhibitor Bimiralisib (PQR309) in Relapsed, Refractory Lymphoma // HemaSphere. – 2021. – Vol. 5, № 11. – P. e656. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000656>.
48. Yang K., Tang X., Xu F. et al. PI3K/mTORC1/2 inhibitor PQR309 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells // Oncology Reports. – 2020. – Vol. 43, № 3. – 773–782. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7472>.
49. Rozengurt E., Soares H. P., Sinnott-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by pi3k/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: An unintended consequence leading to drug resistance // Molecular Cancer Therapeutics. – 2014. – Vol. 13, № 11. – P. 2477–2488. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0330>.
50. Gremke N., Besong I., Stroh A. et al. Targeting PI3K inhibitor resistance in breast cancer with metabolic drugs // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2025. – Vol. 10, № 1. – P. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02180-4>.
51. Zhang B., Zhang Q., Xiao Z. et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 2-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine derivatives as potential dual PI3K $\alpha$ /mTOR inhibitors // Bioorganic Chemistry. – 2020. – Vol. 95. – 103525. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103525>.
52. Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. The RAF proteins take centre stage // Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2004. – Vol. 5. – P. 875–885. <https://doi.org/10.1038/nrm1498>.
53. Davies H., Bignell G. R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.

## REFERENCES

- Zhong L., Li Y., Xiong L. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2021;6(1):201. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>.
- Korman D. B. Targets and mechanisms of action of antitumor drugs. Moscow, Practical medicine, 2014. 333 p. (In Russ.).
- Lee S. Y., Oh S. C. Changing strategies for target therapy in gastric cancer // World Journal of Gastroenterology. 2016;22(3):1179–1189. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I3.1179>.
- Valerio L., Pieruzzi L., Giani C. et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art // Clinical Oncology. 2017;29(5):316–324. <https://doi.org/10.1016/J.CLON.2017.02.009>.
- Min H. Y., Lee H. Y. Molecular targeted therapy for anticancer treatment // Experimental and Molecular Medicine. 2022;54:1670–1694. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00864-3>.
- Yu M., Chen J., Xu Z. et al. Development and safety of PI3K inhibitors in cancer // Archives of Toxicology. 2023;97:635–650. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03440-4>.
- Liu P., Cheng H., Roberts T. M., Zhao J. J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. Nature Reviews Drug Discovery. 2009;8:627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.
- Vanhaesebroeck B., Perry M. W. D., Brown J. R. et al. PI3K inhibitors are finally coming of age. Nature Reviews Drug Discovery. 2021;20:741–769. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00209-1>.
- Occhiuzzi M. A., Lico G., Ioele G. et al. Recent advances in PI3K/PKB/mTOR inhibitors as new anticancer agents // European Journal of Medicinal Chemistry. 2023;246:114971. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114971>.
- Sirico M., D'Angelo A., Gianni C. et al. Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy // Cancers. 2023;15(3):703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>.
- Mansour M., Lasheen D., Gaber H., Abouzid K. Elaborating piperazinyl-furopyrimidine based scaffolds as phosphoinositol-3-kinase enzyme alpha (PI3K $\alpha$ ) inhibitors to combat pancreatic cancer // RSC Advances. 2020;10:32103–32112. <https://doi.org/10.1039/D0RA06428A>.
- Naeem M., Iqbal M. O., Khan H. et al. A Review of Twenty Years of Research on the Regulation of Signaling Pathways by Natural Products in Breast Cancer // Mol-

- cules. 2022;27(11):3412. <https://doi.org/10.3390/molecules27113412>.
13. Xian Q., Zhu D. The Involvement of WDHD1 in the Occurrence of Esophageal Cancer as a Downstream Target of PI3K/AKT Pathway // Journal of Oncology. 2022;2022:871188. <https://doi.org/10.1155/2022/5871188>.
14. Di Blasio L., Gagliardi P. A., Puliafito A., Primo L. Serine/threonine kinase 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) as a key regulator of cell migration and cancer dissemination // Cancers. 2017;9(3):25. <https://doi.org/10.3390/cancers9030025>.
15. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High Frequency of Mutations of the PIK3CA Gene in Human Cancers // Science. 2004;304(5670):554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>.
16. Glaviano A., Foo A., Lam H. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer // Molecular Cancer. 2023;22:138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>.
17. Asati V., Mahapatra D. K., Bharti S. K. PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways inhibitors as anticancer agents: Structural and pharmacological perspectives // European Journal of Medicinal Chemistry. 2016;109:314–341. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.012>.
18. Ellis H., Ma C. X. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy // Current Oncology Reports. 2019;21:110. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0846-7>.
19. Castel P., Toska E., Engelman J. A., Scaltriti M. The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy // Nature Cancer. 2021;2:587–597. <https://doi.org/10.1038/s43018-021-00218-4>.
20. Faes S., Demartines N., Dormond O. Resistance to mTORC1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Kinase Mutations to Intratumoral Heterogeneity of Kinase Activity // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017;2017:1726078. <https://doi.org/10.1155/2017/1726078>.
21. Fan Q. W., Knight Z. A., Goldenberg D. D. et al. A dual PI3 kinase/mTOR inhibitor reveals emergent efficacy in glioma // Cancer Cell. 2006;9(5):341–349. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.03.029>.
22. Wang H. Y., Shen Y., Zhang H. et al. Discovery of 2-(aminopyrimidin-5-yl)-4-(morpholin-4-yl)-6- substituted triazine as PI3K and BRAF dual inhibitor // Future Medicinal Chemistry. 2018;10(20):2445–2455. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0145>.
23. Dai Q., Sun Q., Ouyang X. et al. Antitumor Activity of s-Triazine Derivatives: A Systematic Review // Molecules. 2023;28(11):4278. <https://doi.org/10.3390/molecules28114278>.
24. Rathod B., Pawar S., Puri S. et al. Recent Advancements and Developments in the Biological Importance of 1,3,5-Triazines // ChemistrySelect. 2024;9(12):e202303655. <https://doi.org/10.1002/slct.202303655>.
25. Dong G., Jiang Y., Zhang F. et al. Recent updates on 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,3,5-triazine hybrids (2017–present): The anticancer activity, structure–activity relationships, and mechanisms of action // Archiv der Pharmazie. 2023; 356(3):2200479. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200479>.
26. Dubey P., Pathak D. P., Ali F. et al. In-vitro Evaluation of Triazine Scaffold for Anticancer Drug Development: A Review // Current Drug Discovery Technologies. 2023; 21(2):2200479. <https://doi.org/10.2174/1570163820666230717161610>.
27. Gangasani J. K., Yarasi S., Naidu V. G. M., Vaidya J. R. Triazine based chemical entities for anticancer activity // Physical Sciences Reviews. 2023;8(10):3545–3575. <https://doi.org/10.1515/psr-2022-0005>.
28. Maliszewski D., Drozdowska D. Recent Advances in the Biological Activity of s-Triazine Core Compounds // Pharmaceuticals. 2022;15(2):221. <https://doi.org/10.3390/ph15020221>.
29. Singla P., Luxami V., Paul K. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior // European Journal of Medicinal Chemistry. 2015;102:39–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.037>.
30. Liu B. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines // Medicinal Chemistry. 2015;5(3):131–148. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000255>.
31. Lim H. Y., Dolzhenko A. V. 1,3,5-Triazine as a promising scaffold in the development of therapeutic agents against breast cancer // European Journal of Medicinal Chemistry. 2024;276:116680. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116680>.
32. Ali M. I., Naseer M. M. Recent biological applications of heterocyclic hybrids containing s-triazine scaffold // RSC Advances. 2023;13:30462–30490. <https://doi.org/10.1039/d3ra05953g>.
33. Karataş Ö., Ceylan Y., Koc Z. 2,4,6-Tris(p-aminoanilino)-1,3,5-triazine: Synthesis and Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Analysis // Sakarya University Journal of Science. 2022;26:1170–1179. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1135112>.
34. Sonawane R. P., Sikarwar V., Sasimal S. 1,3,5-Triazines // Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV. 2022;9:181–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818655-8.00018-4>.
35. Wang Y., Tortorella M. Molecular design of dual inhibitors of PI3K and potential molecular target of cancer for its treatment: A review // European Journal of Medicinal Chemistry. 2022;228:114039. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114039>.
36. Rewcastle G. W., Gamage S. A., Flanagan J. U. et al. Synthesis and biological evaluation of novel analogues of the pan class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholiny)-1,3,5-triazin-2-yl]-1 H -benzimidazole (ZSTK474) // Journal of Medicinal Chemistry. 2011;54(20):7105–7126. <https://doi.org/10.1021/jm200688y>.
37. Yaguchi S. I., Fukui Y., Koshimizu I. et al. Antitumor activity of ZSTK474, a new phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor // Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(8):545–556. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj133>.
38. Wang Y., Liu Y., Ge T. et al. Based on 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholiny)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474), design, synthesis and biological evaluation of novel PI3K $\alpha$  selective inhibitors // Bioorganic Chemistry. 2023;130:106211. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106211>.
39. Smith A. L., D'Angelo N. D., Bo Y. Y. et al. Structure-Based Design of a Novel Series of Potent, Selective Inhibitors of the Class I Phosphatidylinositol 3-Kinases // Journal of Medicinal Chemistry. 2012;55(11):5188–5219. <https://doi.org/10.1021/jm300184s>.
40. Venkatesan A. M., Dehnhardt C. M., Delos Santos E. et al. Bis(morpholino-1,3,5-triazine) Derivatives: Potent Adenosine 5'-Triphosphate Competitive Phosphatidylinositol-3-kinase/Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors: Discovery of Compound 26 (PKI-587), a Highly Efficacious Dual Inhibitor // Journal of Medicinal Chemistry. 2010;53(6):2636–2645. <https://doi.org/10.1021/jm901830p>.
41. Rossetti S., Broege A., Sen A. et al. Gedatolisib shows superior potency and efficacy versus single-node PI3K/AKT/mTOR inhibitors in breast cancer models // NPJ Breast Cancer. 2024;10(1):40. <https://doi.org/10.1038/s41523-024-00648-0>.
42. Venkatesan A. M., Chen Z., dos Santos O. et al. PKI-179: An orally efficacious dual phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor //

- Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010;20(19):5869–5873. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.07.104>.
43. Wu T. T., Guo Q. Q., Chen Z. L. et al. Design, synthesis and bioevaluation of novel substituted triazines as potential dual PI3K/mTOR inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. 2020;204:112637. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112637>.
44. Andrs M., Korabecny J., Jun D. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phosphatidylinositol 3-kinase-related kinase (PIKK) inhibitors: Importance of the morpholine ring // Journal of Medicinal Chemistry. 2015;58(1):41–71. <https://doi.org/10.1021/jm501026z>.
45. Doogue M. P., Polasek T. M. The ABCD of clinical pharmacokinetics // Therapeutic Advances in Drug Safety. 2013;4(1):5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>.
46. Dugar S., Hollinger F. P., Mahajan D. et al. Discovery of Novel and Orally Bioavailable Inhibitors of PI3 Kinase Based on Indazole Substituted Morpholino-Triazines // ACS Medicinal Chemistry Letters. 2015;6(12):1190–1194. <https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00322>.
47. Collins G. P., Eye T. A., Schmitz-Rohmer D. et al. A Phase II Study to Assess the Safety and Efficacy of the Dual mTORC1/2 and PI3K Inhibitor Bimiralisib (PQR309) in Relapsed, Refractory Lymphoma // HemaSphere. 2021;5(11):e656. <https://doi.org/10.1097/HSP.0000000000000656>.
48. Yang K., Tang X., Xu F. et al. PI3K/mTORC1/2 inhibitor PQR309 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells // Oncology Reports. 2020;43(3):773–782. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7472>.
49. Rozengurt E., Soares H. P., Sinnet-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by pi3k/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: An unintended consequence leading to drug resistance // Molecular Cancer Therapeutics. 2014;13(11):2477–2488. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0330>.
50. Gremke N., Besong I., Stroh A. et al. Targeting PI3K inhibitor resistance in breast cancer with metabolic drugs // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2025;10(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02180-4>.
51. Zhang B., Zhang Q., Xiao Z. et al. Design, synthesis and biological evaluation of substituted 2-(thiophen-2-yl)-1,3,5-triazine derivatives as potential dual PI3K $\alpha$ /mTOR inhibitors // Bioorganic Chemistry. 2020;95:103525. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103525>.
52. Wellbrock C., Karasarides M., Marais R. The RAF proteins take centre stage // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2004;5:875–885. <https://doi.org/10.1038/nrm1498>.
53. Davies H., Bignell G. R., Cox C. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. 2002;417:949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.

## Информация об авторах

**Чернов Иван Сергеевич**, аспирант кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-8950-884X; **Попова Елена Александровна**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6513-6983; **Протас Александра Владимировна**, кандидат химических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Семенов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), профессор кафедры химии твердого тела Института химии, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044.

## Information about authors

**Chernov Ivan S.**, Postgraduate Student of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-8950-884X; **Popova Elena A.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6513-6983; **Protas Aleksandra V.**, Cand. of Sci. (Chem.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-1920-9360; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, A. M. Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Professor of the Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044.



Оригинальные работы / Original papers

© ① Коллектив авторов, 2025

УДК 616.432-006.55-089-073.756.8

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-53-60>

**М. Ю. Курнухина\*, В. Ю. Черебилло, А. Е. Борисов, Г. В. Гаврилов, В. Н. Очколяс**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ МР-ОЦЕНКОЙ КОНСИСТЕНЦИИ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КАРТИНОЙ ПРИ ТРАНССФЕНОИДАЛЬНОМ УДАЛЕНИИ

Поступила в редакцию 15.05.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Цель** — выявить предоперационные нейровизуализационные параметры, прогнозирующие консистенцию adenomы гипофиза интраоперационно и определяющие дальнейшую тактику лечения.

**Методы и материалы.** Проведено клиническое исследование 75 больных с гистологически подтвержденным диагнозом adenomы гипофиза. Средний возраст  $51,3 \pm 14,8$  лет, медиана составила 52 (37/65) года. Предоперационно постановка диагноза основывалась на клинико-лабораторных данных, результатах нейровизуализационных методов исследования. В исследовании осуществлен анализ нейровизуализационных предикторов консистенции adenомы в дооперационном периоде, с последующим подтверждением интраоперационно. Интраоперационная интерпретация плотности опухоли основывалась на классификации M. J. Rutkowski (2020).

**Результаты.** Для всех исследуемых пациентов был применен транссфеноидальный доступ с эндоскопической ассистенцией. Радикальное удаление выполнено в 89,3 % случаев ( $N = 67$ ), субтотальное удаление — у 10,7 % ( $N = 8$ ). У всех субтотально оперированных пациентов через 3–6 месяцев при контроле МРТ наблюдался продолженный рост опухоли, что у ряда пациентов потребовало в дальнейшем выполнения повторного транссфеноидального удаления процедива (у 9,4 %), а в 1,3 % — транскраниального удаления (через латеральный супраорбитальный доступ). Корреляции с гистологическими подтипами опухоли и уровнем Ki-67 не отмечено. При анализе интраоперационно преимущественно встречалась мягкая консистенция adenомы гипофиза (74,7 %), средняя и плотная консистенция — реже (10,7 и 13,3 % соответственно). T1-изотенсивный сигнал может являться предиктором интраоперационно более мягкой плотности adenomы гипофиза ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,02$ ). Гиперинтенсивность T2-сигнала только в сочетании с повышенными значениями маркеров гипокоагуляции (ПТВ и МНО) может свидетельствовать о мягкой плотности adenомы гипофиза ( $p < 0,04$ ).

**Выводы.** Прогнозирование консистенции опухоли на предоперационном этапе является важным фактором в планировании хирургической тактики, но не единственным. Прогноз плотной структуры опухоли в сочетании с оценкой ее инвазивности — латероселлярного роста в кавернозный синус (Knosp 3–4), супраселлярным распространением в структуры гипоталамуса, желудочковую систему (Hardy 3–4), могут предоперационно свидетельствовать о высокой вероятности продолженного роста, целесообразности транскраниального удаления опухоли, сроках контрольных дообследований, необходимости радиохирургического лечения.

**Ключевые слова:** adenомы гипофиза, консистенция adenомы, предоперационная оценка, МР-оценка, транссфеноидальная хирургия

**Для цитирования:** Курнухина М. Ю., Черебилло В. Ю., Борисов А. Е., Гаврилов Г. В., Очколяс В. Н. Корреляция между предоперационной МР-оценкой консистенции adenомы гипофиза и интраоперационной картиной при транссфеноидальном удалении. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):53–60. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-53-60>.

\* **Автор для связи:** Мария Юрьевна Курнухина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: al-mary@mail.ru.

**Mariya Yu. Kurnukhina\*, Vladislav Yu. Cherebillo, Alexandr E. Borisov, Gaspar V. Gavrilov, Vladislav N. Ochkolyas**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

## CORRELATION BETWEEN THE PREOPERATIVE MR-ASSESSMENT OF THE PITUITARY ADENOMA'S CONSISTENCY AND THE INTRAOPERATIVE CONDITION DURING TRANSSPHENOIDAL REMOVAL

Received 15.05.2025; accepted 03.10.2025

**The objective** was to identify preoperative neuroimaging parameters that predict the consistency of pituitary adenoma intraoperatively and determine further treatment tactics.

**Material and methods.** A clinical study of 75 patients with a histologically confirmed diagnosis of pituitary adenoma was conducted. The average age was  $51.3 \pm 14.8$  years, the median was 52 (37/65) years. Preoperative diagnosis was based on clinical and laboratory data, the results of neuroimaging research methods. The study analyzed neuroimaging predictors of adenoma consistency in the preoperative period, with subsequent confirmation intraoperatively. Intraoperative interpretation of tumor density was based on the classification of Rutkowski M.J. (2020).

**Results.** Transsphenoidal access with endoscopic assistance was used for all the studied patients. Radical removal was performed in 89.3 % of cases (N = 67), subtotal removal in 10.7 % (N = 8). In all subtotal operated patients, after 3 – 6 months, continued tumor growth was observed in MRI monitoring, which in a number of patients required repeated transsphenoidal removal of the sac (in 9.4 %), and in 1.3 % – transcranial removal (through lateral supraorbital access). There was no correlation with histological subtypes of the tumor and the level of ki-67. During the intraoperative analysis, the soft consistency of pituitary adenoma was predominantly found (74.7 %), medium and dense consistency was less common (10.7 and 13.3 %, respectively). T1-isotensive signal may be a predictor of intraoperatively milder pituitary adenoma density ( $r = 0.383$ ;  $p = 0.02$ ). Hyperintensity of the T2 signal only in combination with elevated values of hypocoagulation markers (PTT and INR) may indicate a soft density of pituitary adenoma ( $p < 0.04$ ).

**Conclusions.** Predicting tumor consistency at the preoperative stage is an important factor in planning surgical tactics, but not the only one. The prognosis of a dense tumor structure combined with an assessment of its invasiveness – laterosellar growth into the cavernous sinus (Knosp 3 – 4), suprasellar spread into the structures of the hypothalamus, ventricular system (Hardy 3 – 4), may preoperatively indicate a high probability of continued growth, the expediency of transcranial removal of the tumor, the timing of follow-up examinations, the need for radiosurgical treatment.

**Keywords:** pituitary adenomas, adenoma consistency, preoperative assessment, MR assessment, transsphenoidal surgery

**For citation:** Kurnukhina M. Yu., Cherebillo V. Yu., Borisov A. E., Gavrilov G. V., Ochkolyas V. N. Correlation between the preoperative MR-assessment of the pituitary adenoma's consistency and the intraoperative condition during transsphenoidal removal. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):53 – 60. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-53-60>.

\* Corresponding author: Mariya Yu. Kurnukhina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: al-mary@mail.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Аденомы гипофиза являются одними из наиболее частых доброкачественных внутричерепных новообразований, на долю которых приходится примерно 15 – 20 % опухолей головного мозга [1, 2]. Частота встречаемости данных образований составляет 68 – 115 случаев на 100 тыс. человек [3, 4].

Аденомы гипофиза отличает не только доброкачественность их природы, но и преимущественно медленнопрогрессирующее течение опухолевого роста. Продолженный рост аденомы сопровождается неврологическими, офтальмологическими, эндокринными нарушениями, что зачастую является причиной обращения пациентов за медицинской помощью [5 – 7].

Применение хирургического метода лечения у данных пациентов является значимой проблемой современной нейрохирургии в связи с вовлечением в патологический процесс важнейших анатомических структур, что обуславливает сложность радикального удаления аденомы при минимальном количестве осложнений [5, 7].

Согласно современным данным мировой литературы факторами, определяющими выбор хирургического доступа для удаления аденомы гипофиза, степень радикальности хирургии, являются размер опухоли, инвазивность и ее консистенция [8 – 13].

В настоящее время транссфеноидальный доступ является «золотым стандартом» для удаления большинства опухолей гипофиза [14].

Высокая частота продолженного роста аденом гипофиза в послеоперационном периоде часто обусловлена инвазией в кавернозный синус, что создает затруднения тотального удаления стандартным транссфеноидальным доступом (в 40 % случаев) [7, 14 – 15].

В большинстве случаев аденомы гипофиза – это опухоли мягкой консистенции, что облегчает их удаление, увеличивает радикальность резекции, возможность применения транссфеноидального доступа. Однако по данным мировой литературы у 10 – 15 % пациентов опухоли имеют плотную консистенцию [12, 16 – 17].

Зачастую сложность тотального удаления таким хирургическим доступом обосновывается более

плотной консистенцией новообразования у ка-вернозного синуса и невозможности ее визуализации [16].

Таким образом, к ведущему морфологическому фактору, влияющему на хирургическую тактику, выбор хирургического доступа, тотальность удаления, относят именно консистенцию аденомы гипофиза.

Стремление к улучшению результатов хирургического лечения привело к возрастанию исследований, посвященных изучению плотности опухоли еще на предоперационном этапе, путем анализа клинических, лабораторных и нейровизуализационных параметров.

Подвергая детальному анализу результаты различных мировых исследований, посвященных факторам прогнозирования плотности опухоли, обнаружено, что оценка консистенции опухоли по МР-данным носит противоречивый характер [2, 18–23].

**Цель** настоящего исследования – выявить предоперационные нейровизуализационные параметры, прогнозирующие консистенцию аденомы гипофиза и определяющие дальнейшую тактику лечения.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В настоящее исследование было включено 75 больных (28 мужчин – 37,3%; 47 женщин – 62,7%; гендерное соотношение – 1:1,68), с гистологически подтвержденным диагнозом аденомы гипофиза. Средний возраст  $51,3 \pm 14,8$  лет, медиана составила 52 (37/65) года.

Предоперационно постановка диагноза основывалась на клинико-лабораторных данных, результатах нейровизуализационных методов исследования.

Среди лабораторных данных были изучены изменения параметров гормональной активности (путем оценки значений пролактина, кортизола, ТТГ, Т4, АКТГ, ИФР-1, СТГ, ЛГ, ФСГ, эстрadiола) и коагулограммы.

Из нейровизуализационных методов исследований использована МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием 1,5–3 Тесла, с оценкой режимов T1, T2.

В исследовании осуществлен анализ нейровизуализационных предикторов консистенции аденомы в дооперационном периоде, с последующим подтверждением интраоперационно.

Интраоперационная интерпретация плотности опухоли основывалась на одной из современных классификаций, предложенной M. J. Rutkowski et al. в 2020 г. [17]. Согласно данной классификации выделяют 5 степеней плотности аденомы гипофиза: Grade I – кистозная консистенция (опухоль представлена жидкостным содержимым);

Grade II – мягкая консистенция (аденома легко удаляется аспиратором);

Grade III – средняя консистенция (частично удаляется аспиратором, дополнительно требуется высабливание или механическое удаление; легко выходит из супраселлярного пространства);

Grade IV – плотная консистенция (не удаляется аспиратором, высабливанием или механическим воздействием; опухоль с трудом выходит из супраселлярного пространства; требуется экстракапсулярная техника);

Grade V – кальфицированная аденома (чрезвычайно твердая опухоль; не поддается удалению кюреткой, требуется иссечение или удаление цельным блоком).

Интраоперационно выполнена оценка такой морфологической характеристики, как васкуляризация опухоли (слабо-/ средне-/ обильноваскуляризирующая аденома).

Степень радикальности операции оценивалась интраоперационно, с последующим подтверждением через 3–6 месяцев после оперативного лечения по данным контрольной МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием.

Результаты исследования были оценены в программе SPSS Statistics 27.0 на нормальность распределения тестом Колмогорова – Смирнова и подвергнуты статистическому анализу с помощью параметрических и непараметрических методов: для качественных переменных –  $\chi^2$  Пирсона; для количественных – W-критерий Уилкоксона и Т-критерий Стьюдента. В исследовании выполнены корреляционные анализы (r) Спирмена (в случае ненормального распределения переменных) и Пирсона (при нормальном распределении переменных). Дополнительно применен мультифакторный дисперсионный анализ (MANOVA). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний; p) принимали – 0,05 [24].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для всех исследуемых пациентов был применен транссфеноидальный доступ с эндоскопической ассистенцией. Радикальное удаление выполнено в 89,3% случаев ( $N=67$ ), субтотальное удаление – у 10,7% ( $N=8$ ). У всех субтотально оперированных пациентов через 3–6 месяцев при контроле МРТ наблюдался продолженный рост опухоли, что у ряда пациентов потребовало в дальнейшем выполнения повторного транссфеноидального удаления процедива (у 9,4%), а в 1,3% – транскраниального удаления (через латеральный супраорбитальный доступ). Корреляции с гистологическими подтипами опухоли и уровнем ki-67 не отмечено.

Согласно интраоперационной оценке плотности аденомы гипофиза по M. J. Rutkowski et al. (2020), среди исследуемых пациентов встречались 4 степени консистенции: Grade I – 1,3%, Grade II – 74,7%, Grade III – 10,7%, Grade IV – 13,3%. Таким образом, преимущественно встречается мягкая консистенция аденомы гипофиза (74,7%), средняя и плотная консистенция – реже (10,7% и 13,3% соответственно). Значимая статистическая

Таблица 1

## Взаимосвязь предоперационных данных режимов МРТ и интраоперационной плотности аденомы гипофиза

Table 1

## The relationship between preoperative data of MRI modes and intraoperative pituitary adenoma density

Плотность опухоли	Режим МРТ							
	Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV	
	r	p	r	p	r	p	r	p
T1 гипер	0,282	0,139	-0,159	0,361	-0,169	0,332	0,393	0,119
T1 изо	0,487	0,258	0,383	0,02*	-0,193	0,267	-0,314	0,066
T1 гипо	0,174	0,126	-0,253	0,143	0,384	0,123	-0,077	0,858
T2 гипер	0,387	0,144	0,086	0,663	-0,302	0,119	0,236	0,227
T2 изо	0,634	0,366	-0,086	0,663	0,302	0,119	-0,236	0,227

\* p&lt;0,05 – статистически значимое различие.

Таблица 2

## Взаимосвязь предоперационных данных режимов МРТ и лабораторных значений гормонов

Table 2

## The relationship between preoperative data of MRI modes and laboratory hormone values

Секреция	Режим МРТ									
	ТТГ		СТГ		ИФР		Кортизол		АКТГ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
T1 гипер	-0,094	0,67	0,224	0,317	0,201	0,439	-0,161	0,551	0,114	0,605
T1 изо	0,4	0,855	-0,134	0,552	-0,24	0,345	-0,483	0,058	-0,096	0,662
T1 гипо	0,064	0,773	-0,097	0,669	0,102	0,697	0,617	0,011*	-0,014	0,95
T2 гипер	-0,087	0,722	-0,066	0,769	-0,15	0,606	-0,055	0,851	-0,227	0,365
T2 изо	0,087	0,722	0,066	0,769	0,151	0,606	0,055	0,851	0,227	0,365

\* p&lt;0,05 – статистически значимое различие.

взаимосвязь плотности опухоли с частотой продолженного роста не обнаружена ( $p>0,05$ ).

При анализе взаимосвязи консистенции аденомы гипофиза с различными МР-режимами (табл. 1): у пациентов с T1-изотенсивным сигналом интраоперационно обнаружена более мягкая плотность аденомы гипофиза ( $r=383$ ;  $p=0,02$ ). Взаимосвязь плотности аденомы гипофиза и предоперационных параметров T2-режимов не была обнаружена ( $p>0,05$ ).

Интраоперационно были отмечены различные степени васкуляризации опухоли: слабоваскуляризованными опухоли были у 25,3 % пациентов, средневаскуляризованными – 66,7 %, обильноваскуляризованными – 6,7 %.

Взаимосвязи с интенсивностью МР-сигнала по предоперационной МРТ и васкуляризацией новообразования обнаружено не было ( $p>0,05$ ).

При оценке гормональной активности у исследуемых пациентов преимущественно наблюдались несекретирующие аденомы – 70,7 %. СТГ-секретирующей аденомой обладали 20 % пациентов, АКТГ-секретирующей – 9,3 %. Несмотря на отсутствие значимой корреляции параметров раз-

личных МР-режимов с типом секреции ( $p>0,05$ ), выявлена связь значений кортизола и T1-режимом МРТ. Более высокие значения кортизола (табл. 2) были обнаружены у пациентов с гипоинтенсивным сигналом T1 ( $r=0,617$ ;  $p=0,011$ ).

Анализ лабораторных изменений коагулограммы с режимами МРТ привел к выявлению следующих значимых взаимосвязей: среди пациентов с T2-ВИ гиперинтенсивным сигналом отмечались более высокие значения протромбинового времени ( $r=0,562$ ;  $p=0,005$ ) и МНО ( $r=0,59$ ;  $p=0,004$ ).

При дополнительном сопоставлении показателей коагулограммы и интраоперационной плотности опухоли обнаружено: при более высоких предоперационных значениях ПТВ и МНО интраоперационно фиксировались более мягкие аденомы гипофиза ( $p<0,05$ ).

Это подтверждает значимость различных звеньев гемостаза в росте опухоли, инвазии, неоангиогенезе. Опухолевые клетки могут непосредственно продуцировать различные прокоагулянты, которые активируют свертывание крови. Активируется прокоагулянтное звено системы гемостаза за счет образования рецептора фактора V,

Таблица 3

## Взаимосвязь предоперационных данных режимов МРТ и интраоперационной плотности аденомы гипофиза

Table 3

## The relationship between preoperative data of MRI modes and intraoperative pituitary adenoma density

Коагулограмма/ плотность	Grade I		Grade II		Grade III		Grade IV	
	г	р	г	р	г	р	г	р
ПТВ	0,035	0,794	0,472	<0,001*	0,312	0,016	-0,329	0,011*
ПТИ	-0,13	0,39	0,167	0,167	-	-	-0,442	0,030
МНО	0,119	0,373	0,484	<0,001*	-0,09	0,503	-0,251	0,048

\* p<0,05 – статистически значимое различие.

ускоряющего формирование протромбиназного комплекса. Клетки опухоли синтезируют прокоагулянт, сходный с фактором XIII (усиливает прочность фибрина).

Локальное отложение фибринна образует матрицу для роста опухоли и ангиогенеза.

Таким образом, гиперинтенсивный Т2-сигнал косвенно может свидетельствовать о повышенной гипокоагуляции аденомы гипофиза и, соответственно, о ее мягкой консистенции.

Таким образом, по данным нашего исследования – гиперинтенсивность Т2-сигнала лишь только в сочетании с повышенными значениями маркеров гипокоагуляции (ПТВ и МНО) может являться «предиктором» мягкой аденомы гипофиза.

Прогнозирование консистенции опухоли на предоперационном этапе является важным фактором в планировании хирургической тактики, но не единственным. Прогноз плотной структуры опухоли в сочетании с оценкой ее инвазивности – латероселлярного роста в кавернозный синус (Knosp 3–4), супраселлярным распространением в структуры гипоталамуса, желудочковую систему (Hardy 3–4), могут предоперационно свидетельствовать о высокой вероятности продолженного роста, целесообразности транскраниального удаления опухоли, сроках контрольных дообследований, необходимости радиохирургического лечения.

Исследование подобной комплексной оценки является перспективным и требует детального изучения.

В литературе описано множество попыток выявления плотности опухоли с помощью оценки различных МР-режимов, изменений при выполнении МРТ хиазмально-селлярной области с динамическим контрастированием.

Одни из первых исследований использования магнитно-резонансной томографии для определения консистенции аденом гипофиза были опубликованы R. B. Snow et al. в 1986 г. В его научном труде было высказано мнение, что изоинтенсивный сигнал опухоли на МР-изображениях в режиме Т2-ВИ характерен для фиброзных аденом [25].

Однако выводы последующих исследователей неоднозначны, и зачастую противоречат друг другу.

Так, B. Bahuleyan et al. (2006), Omar M. Mahmoud et al. (2011), Lu Yipinga et al. (2016) не обнаружили корреляций плотности опухоли с различными МРТ. Тем не менее, недостатком данных исследований являлись достаточно небольшие группы исследования [26–27].

A. K. Thotakuraa et al. (2017) изучая плотность опухоли у 100 пациентов с аденомой гипофиза также пришли к выводу достоверно предсказать консистенцию на основе МР-изображений в режиме Т2-ВИ [12].

В еще более современных же исследованиях X.-Y. Chen et al. (2020) при анализе 191 пациента доказал корреляцию соотношения интенсивности сигналов опухоли и ножки мозжечка на Т2-взвешенном изображении (коэффициент ТСТІ) [28].

D. Nie et al. (2022) описали, что наличие «мозаичного знака» на МР-изображениях в режиме Т2-ВИ может свидетельствовать о мягкой консистенции аденомы [29].

Противоречивость исследований, стремления нейрохирургов выявления плотности образований хиазмально-селлярной области привели к появлению нового метода нейровизуализации – МР-эластометрии гипофиза.

M. A. Green et al., S. A. Kruse et al. в 2008 г. впервые описали метод МР-эластометрии как динамический метод, основанный на МРТ и позволяющий определять распространение механически индуцированных S-волн (сдвиговых волн) через ткань гипофиза для расчета плотности новообразований [30–31].

В последние годы МР-эластометрия хиазмально-селлярной области получает все большее распространение в мире и является перспективным, клинически значимым нейровизуализационным методом исследования [32–33]. В настоящее время отсутствуют крупные клинические исследования, позволяющие доказать эффективность МР-эластометрии гипофиза как ключевого метода диагностики на предоперационном этапе для выбора хирургического доступа и дальнейшей тактики лечения.

Таким образом, существует необходимость в изучении эффективности и целесообразности применения МР-эластометрии гипофиза, а также внедрения результатов исследования в клиническую практику.

## ВЫВОДЫ

1. Т1-изотенсивный сигнал может являться предиктором интраоперационно более мягкой плотности аденомы гипофиза ( $r=0,383$ ;  $p=0,02$ ).

2. Гиперинтенсивность Т2-сигнала только в сочетании с повышенными значениями маркеров гипокоагуляции (ПТВ и МНО) может свидетельствовать о мягкой плотности аденомы гипофиза ( $p<0,04$ ).

Таким образом, прогнозирование консистенции опухоли на предоперационном этапе является важным фактором в планировании хирургической тактики, но не единственным. Прогноз плотной структуры опухоли в сочетании с оценкой ее инвазивности – латероселлярного роста в кавернозный синус (Knosp 3–4), супраселлярным распространением в структуры гипоталамуса, желудочковую систему (Hardy 3–4), могут предоперационно свидетельствовать о высокой вероятности продолженного роста, целесообразности транскраниального удаления опухоли, сроках контрольных дообследований, необходимости радиохирургического лечения.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ostrom Q. T., Cioffi G., Waite K. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018 // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23. – P. iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.
2. Cancela A. A., Berrocal R. V., Pian H. et al. Clinical relevance of tumor consistency in pituitary adenoma // Hormones (Athens). – 2021. – Vol. 20, № 3. – P. 463–473. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00302-5>.
3. Jin G., Hao S., Xie J. et al. Collision tumors of the sella: coexistence of pituitary adenoma and craniopharyngioma in the sellar region // World Journal of Surgical Oncology. – 2013. – Vol. 7, № 11. – P. 178. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-178>.
4. Banskota S., Adamson D. C. Pituitary Adenomas: From Diagnosis to Therapeutics // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 494. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050494>.
5. Калинин П. Л., Кадашев Б. А., Фомичев Д. В. и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 1. – С. 95–107. <https://doi.org/10.17116/neiro201780795-107>.
6. Molitch M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 5. – P. 516–524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>.
7. Cappabianca P., Cavallo L. M., Colao A. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures // Minimally Invasive Neurosurgery. – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 193–200. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36197>.
8. Pappy A. L., Savinkina A., Bicknese C. et al. Predictive modeling for pituitary adenomas: single center experience in 501 consecutive patients // Pituitary. – 2019. – Vol. 22, № 5. – P. 520–531. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00982-8>.
9. Lv L., Yin S., Zhou P. et al. Clinical and Pathologic Characteristics Predicted the Postoperative Recurrence and Progression of Pituitary Adenoma: A Retrospective Study with 10 Years Follow-Up // World Neurosurgery. – 2018. – Vol. 118. – P. e428–e435. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.210>.
10. Ko C. C., Chen T. Y., Lim S. W. et al. Prediction of recurrence in solid nonfunctioning pituitary macroadenomas: additional benefits of diffusion-weighted MR imaging // Journal of Neurosurgery. – 2019. – Vol. 132, № 2. – P. 351–359. <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181783>.
11. Черебилло В. Ю., Курнухина М. Ю. Исследование качества жизни больных с аденомами гипофиза в до- и послеоперационном периодах // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 2. – С. 11–16. <https://doi.org/10.17116/neiro20198302111>.
12. Thotakura A. K., Patibandla M. R., Panigrahi M. K., Mahadevan A. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? // Neurochirurgie. – 2017. – Vol. 63, № 6. – P. 453–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.06.003>.
13. Черебилло В. Ю., Курнухина М. Ю., Гусев А. А., Пузаков Н. С. Степень инвазии аденомы гипофиза в кавернозный синус как один из факторов, влияющий на качество жизни и интеллектуально-мнестическую функцию в до- и послеоперационные периоды // Голова и шея. Российский журнал. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 16–21. <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.2.16-21>.
14. Toader C., Bratu B. G., Mohan A. G. et al. Comparison of transcranial and transsphenoidal approaches in intra and suprasellar pituitary adenomas – systematic review // Acta Endocrinologica (Buchar). – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. 228–233. <https://doi.org/10.4183/aeb.2023.228>.
15. Kitano M., Taneda M. Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. Technical note // Journal of Neurosurgery. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 999–1004. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.6.0999>.
16. Mortini P., Albano L., Barzaghi L. R., Losa M. Pituitary Surgery // La Presse Médicale. – 2021. – Vol. 50, № 4. – P. 104079. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104079>.
17. Rutkowski M. J., Chang K. E., Cardinal T. et al. Development and clinical validation of a grading system for pituitary adenoma consistency // Journal of Neurosurgery. – 2020. – Vol. 134, № 6. – P. 1800–1807. <https://doi.org/10.3171/2020.4.jns.134.6.1800>.
18. Snow R. B., Johnson C. E., Morgello S. et al. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 26, № 5. – P. 801–3. <https://doi.org/10.1097/00006123-199005000-00011>.
19. Schur S., Lasry O., Tewfik Marc A., Di Maio S. Assessing the association of tumor consistency and gland ma-

- nipulation on hormonal outcomes and delayed hyponatremia in pituitary macroadenoma surgery // Interdisciplinary Neurosurgery. – 2020. – Vol. 20. – P. 100628. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2019.100628>.
20. Cappelletti M., Ruggeri A. G., Spizzichino L. et al. Fibrous pituitary macroadenomas: predictive role of preoperative radiologic investigations for proper surgical planning in a cohort of 66 patients // World Neurosurgery. – 2019. – Vol. 121. – P. e449–e457. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.137>.
21. Rutland J. W., Loewenstein J., Ranti D. et al. Analysis of 7-tesla diffusion-weighted imaging in the prediction of pituitary macroadenoma consistency // Journal of Neurosurgery. – 2021. – Vol. 134, № 3. – P. 771–779. <https://doi.org/10.3171/2019.12.jns192940>.
22. Yiping L., Ji X., Daoying G., Bo Y. Prediction of the consistency of pituitary adenoma: A comparative study on diffusion-weighted imaging and pathological results // Journal of Neuroradiology. – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 186–94. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>.
23. Smith K. A., Leever J. D., Chamoun R. B. Prediction of Consistency of Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging // Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. – 2015. – Vol. 76, № 5. – P. 340–3. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549005>.
24. Наследов А. IBM SPSS Statistics 20 и Amos: Профессиональный статистический анализ данных. Практическое руководство. – СПб: Питер, 2013, 416 с.
25. Snow R. B., Lavyne M. H., Lee B. C. et al. Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: the usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach // Neurosurgery. – 1986. – Vol. 19, № 1. – P. 59–64. <https://doi.org/10.1227/00006123-198607000-00008>.
26. Bahuleyan B., Raghuram L., Rajsekhar V., Chacko A. G. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas // The British Journal of Neurosurgery. – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 324–6. <https://doi.org/10.1080/02688690601000717>.
27. Mahmoud O. M., Tominaga A., Amatya V. J. et al. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas // The European Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 80, № 2. – P. 412–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.05.023>.
28. Chen X. Y., Ding C. Y., You H. H. et al. Relationship Between Pituitary Adenoma Consistency and Extent of Resection Based on Tumor/Cerebellar Peduncle T2-Weighted Imaging Intensity (TCTI) Ratio of the Point on Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) Corresponding to the Residual Point on Postoperative MRI // Medical Science Monitor. – 2020. – Vol. 26. – P. e919565. <https://doi.org/10.12659/MSM.919565>.
29. Nie D., Fang Q., Cheng J. et al. The intestinal flora of patients with GHPA affects the growth and the expression of PD-L1 of tumor // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2022. – Vol. 71, № 5. – P. 1233–1245. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03080-6>.
30. Green M. A., Bilston L. E., Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography // NMR in Biomedicine. – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 755–64. <https://doi.org/10.1002/nbm.1254>.
31. Kruse S. A., Rose G. H., Glaser K. J. et al. Magnetic resonance elastography of the brain // Neuroimage. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 231–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.030>.
32. Курнухина М. Ю., Черебилю В. Ю., Гаврилов Г. В. и др. Аденома или холестеатома: трудности предоперационной нейровизуализации образований хиазмально-сellarной области (редкий клинический случай и обзор литературы) // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2025. – № 4. <https://doi.org/10.33920/med-01-2504-05>.
33. Cohen-Cohen S., Helal A., Yin Z. et al. Predicting pituitary adenoma consistency with preoperative magnetic resonance elastography // Journal of Neurosurgery. – 2021. – Vol. 136, № 5. – P. 1356–1363. <https://doi.org/10.3171/2021.6>.

## REFERENCES

- Ostrom Q. T., Cioffi G., Waite K. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018 // Neuro-Oncology. 2021;23:iii1–iii105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab200>.
- Cancela A. A., Berrocal R. V., Pian H. et al. Clinical relevance of tumor consistency in pituitary adenoma // Hormones (Athens). 2021;20(3):463–473. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00302-5>.
- Jin G., Hao S., Xie J. et al. Collision tumors of the sella: coexistence of pituitary adenoma and craniopharyngioma in the sellar region // World Journal of Surgical Oncology. 2013;7(11):178. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-178>.
- Banskota S., Adamson D. C. Pituitary Adenomas: From Diagnosis to Therapeutics // Biomedicines. 2021;9(5):494. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050494>.
- Kalinin P. L., Kadashev B. A., Fomichev D. V. et al. Surgical treatment for pituitary adenomas // Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2017;81(1):95–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.1055/s-2002-36197>.
- Molitch M. E. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review // JAMA. 2017;317(5):516–524. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19699>.
- Cappabianca P., Cavallo L. M., Colao A. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures // Minimally Invasive Neurosurgery. 2002;45(4):193–200. <https://doi.org/10.1055/s-2002-36197>.
- Pappy A. L., Savinkina A., Bicknese C. et al. Predictive modeling for pituitary adenomas: single center experience in 501 consecutive patients // Pituitary. 2019;22(5):520–531. <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00982-8>.
- Lv L., Yin S., Zhou P. et al. Clinical and Pathologic Characteristics Predicted the Postoperative Recurrence and Progression of Pituitary Adenoma: A Retrospective Study with 10 Years Follow-Up // World Neurosurgery. 2018;118:e428–e435. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.210>.
- Ko C. C., Chen T. Y., Lim S. W. et al. Prediction of recurrence in solid nonfunctioning pituitary macroadenomas: additional benefits of diffusion-weighted MR imaging // Journal of Neurosurgery. 2019;132(2):351–359. <https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181783>.
- Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Yu. Quality of life in patients with pituitary adenomas in the pre- and postoperative period // Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2019;83(2):11–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20198302111>.
- Thotakura A. K., Patibandla M. R., Panigrahi M. K., Mahadevan A. Is it really possible to predict the consistency of a pituitary adenoma preoperatively? // Neurochirurgie. 2017;63(6):453–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2017.06.003>.
- Cherebillo V. Yu., Kurnukhina M. Y., Gusev A. A., Puzakov N. S. The degree of invasion of the pituitary adenoma into the cavernous sinus as one of the factors affecting the quality of life and intellectual-mnemonic function before and after resection // Head and neck. Russian Journal. 2020;8(2):16–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.25792/HN.2020.8.2.16-21>.
- Toader C., Bratu B. G., Mohan A. G. et al. Comparison of transcranial and transsphenoidal approaches in intra and suprasellar pituitary adenomas – systematic review // Acta

- Endocrinologica (Buchar). 2023;19(2):228–233. <https://doi.org/10.4183/aeb.2023.228>.
15. Kitano M., Taneda M. Extended transsphenoidal approach with submucosal posterior ethmoidectomy for parasellar tumors. Technical note // Journal of Neurosurgery. 2001;94(6):999–1004. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.6.0999>.
16. Mortini P., Albano L., Barzaghi L. R., Losa M. Pituitary Surgery // La Presse Médicale. 2021;50(4):104079. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104079>.
17. Rutkowski M. J., Chang K. E., Cardinal T. et al. Development and clinical validation of a grading system for pituitary adenoma consistency // Journal of Neurosurgery. 2020;134(6):1800–1807. <https://doi.org/10.3171/2020.4>.
18. Snow R. B., Johnson C. E., Morgello S. et al. Is magnetic resonance imaging useful in guiding the operative approach to large pituitary tumors? // Neurosurgery. 1990;26(5):801–3. <https://doi.org/10.1097/00006123-199005000-00011>.
19. Schur S., Lasry O., Tewfik Marc A., Di Maio S. Assessing the association of tumor consistency and gland manipulation on hormonal outcomes and delayed hyponatremia in pituitary macroadenoma surgery // Interdisciplinary Neurosurgery. 2020;20:100628. <https://doi.org/10.1016/j.inat.2019.100628>.
20. Cappelletti M., Ruggeri A. G., Spizzichino L. et al. Fibrous pituitary macroadenomas: predictive role of preoperative radiologic investigations for proper surgical planning in a cohort of 66 patients // World Neurosurgery. 2019;121:e449–e457. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.137>.
21. Rutland J. W., Loewenstein J., Ranti D. et al. Analysis of 7-tesla diffusion-weighted imaging in the prediction of pituitary macroadenoma consistency // Journal of Neurosurgery. – 2021;134(3):771–779. <https://doi.org/10.3171/2019.12.jns192940>.
22. Yiping L., Ji X., Daoying G., Bo Y. Prediction of the consistency of pituitary adenoma: A comparative study on diffusion-weighted imaging and pathological results // Journal of Neuroradiology. 2016;43(3):186–94. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>.
23. Smith K. A., Leever J. D., Chamoun R. B. Prediction of Consistency of Pituitary Adenomas by Magnetic Resonance Imaging // Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. – 2015;76(5):340–3. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1549005>.
24. Nasledov A. IBM SPSS Statistics 20 and Amos: Professional statistical analysis of data. Practical guidance. St. Petersburg: Peter, 2013;416. (In Russ.).
25. Snow R. B., Lavyne M. H., Lee B. C. et al. Craniotomy versus transsphenoidal excision of large pituitary tumors: the usefulness of magnetic resonance imaging in guiding the operative approach // Neurosurgery. 1986;19(1):59–64. <https://doi.org/10.1227/00006123-198607000-00008>.
26. Bahuleyan B., Raghuram L., Rajsekhar V., Chacko A. G. To assess the ability of MRI to predict consistency of pituitary macroadenomas // The British Journal of Neurosurgery. 2006;20(5):324–6. <https://doi.org/10.1080/0268690601000717>.
27. Mahmoud O. M., Tominaga A., Amatya V. J. et al. Role of PROPELLER diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient in the evaluation of pituitary adenomas // The European Journal of Radiology. 2011;80(2):412–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.05.023>.
28. Chen X. Y., Ding C. Y., You H. H. et al. Relationship Between Pituitary Adenoma Consistency and Extent of Resection Based on Tumor/Cerebellar Peduncle T2-Weighted Imaging Intensity (TCTI) Ratio of the Point on Preoperative Magnetic Resonance Imaging (MRI) Corresponding to the Residual Point on Postoperative MRI // Medical Science Monitor. 2020;26:e919565. <https://doi.org/10.12659/MSM.919565>.
29. Nie D., Fang Q., Cheng J. et al. The intestinal flora of patients with GHPA affects the growth and the expression of PD-L1 of tumor // Cancer Immunology, Immunotherapy. 2022;71(5):1233–1245. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-03080-6>.
30. Green M. A., Bilston L. E., Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography // NMR in Biomedicine. 2008;21(7):755–64. <https://doi.org/10.1002/nbm.1254>.
31. Kruse S. A., Rose G. H., Glaser K. J. et al. Magnetic resonance elastography of the brain // Neuroimage. 2008;39(1):231–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.030>.
32. Kurnukhina M. Y., Cherebillo V. Y., Gavrilov G. V. et al. Adenoma or cholesteatoma: difficulties in preoperative neuroimaging of formations chiasmal-cellular region (a rare clinical case and literature review) // Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2025;4. (In Russ.). <https://doi.org/10.33920/med-01-2504-05>.
33. Cohen-Cohen S., Helal A., Yin Z. et al. Predicting pituitary adenoma consistency with preoperative magnetic resonance elastography // Journal of Neurosurgery. 2021;136(5):1356–1363. <https://doi.org/10.3171/2021.6>.

## Информация об авторах

**Курнухина Мария Юрьевна**, кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0254-4066; **Черебилло Владислав Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Борисов Александр Евгеньевич**, аспирант, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-6207-671X; **Гаврилов Гаспар Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель нейрохирургического отделения № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8594-1533; **Очколяс Владислав Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-5982-2664.

## Information about authors

**Kurnukhina Mariya Yu.**, Cand. of Sci. (Med), Neurosurgeon, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0254-4066; **Cherebillo Vladislav Yu.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6803-9954; **Borisov Alexandre E.**, Postgraduate Student, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-6207-671X; **Gavrilov Gaspar V.**, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Head of Neurosurgical Department № 2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8594-1533; **Ochkolyas Vladislav N.**, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-5982-2664.



Оригинальные работы / Original papers

© ① Коллектив авторов, 2025

УДК 616-006 : 616.61-036.12 (470.23-2)

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-61-67>

**И. А. Палтышев\*, М. А. Беляев, К. Н. Вовин, А. А. Захаренко, С. Ф. Багненко**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Поступила в редакцию 06.04.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Онкологические больные с хронической болезнью почек 5-й стадии (ХБП 5-й ст.) составляют отдельную, сложную группу пациентов. Проведение таким больным диагностики и специализированного онкологического лечения зачастую сопряжено с рядом трудностей и рисков. Однако до сих пор нет данных о частоте возникновения и преимущественной локализации злокачественных опухолей у пациентов с ХБП на российской популяции.

**Цель** — определить частоту выявления солидной онкопатологии у лиц с ХБП 5-й ст. на примере популяции г. Санкт-Петербурга.

**Методы и материалы.** В 2019 г. население Санкт-Петербурга составило 5 328 890 человек. Число новых случаев солидных злокачественных новообразований заболеваний (ЗНО) в 2019 г. составило 20028 человек. Число пациентов, состоявших на 31.12.2018 г. в нефрологическом реестре Санкт-Петербурга было 2958 человек с ХБП 5-й ст.

**Результаты.** При сопоставлении баз с впервые выявленной онкопатологией в 2019 г. и базы учета нефрологических пациентов Санкт-Петербурга установлено, что солидные ЗНО диагностированы у 37 пациентов, страдавших ХБП 5-й ст. Чаще всего локализациями ЗНО при ХБП 5-й ст. были: рак легкого, желудка, предстательной железы, матки.

**Выводы.** Риск развития солидной ЗНО при ХБП 5-й ст. был значимо выше — отношение шансов (ОШ) составило 3,353.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гемодиализ, заболеваемость, канцерогенез, рак желудка, рак яичников

**Для цитирования:** Палтышев И. А., Беляев М. А., Вовин К. Н., Захаренко А. А., Багненко С. Ф. Структура заболеваемости и риск возникновения онкологической патологии у пациентов с хронической болезнью почек на примере популяции Санкт-Петербурга. Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):61–67. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-61-67>.

\* Автор для связи: Илья Александрович Палтышев, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: Eexss@mail.ru.

**Ilya A. Paltyshев\*, Mikhail A. Belyaev, Kirill K. Vovin, Aleksandr A. Zakharenko,  
Sergey F. Bagnenko**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## THE STRUCTURE OF MORBIDITY AND THE RISK OF ONCOLOGICAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE USING THE EXAMPLE OF THE POPULATION OF SAINT PETERSBURG

Received 06.04.2025; accepted 03.10.2025

**Introduction.** Cancer patients with chronic kidney disease stage 5 on dialysis (CKD 5D) constitute a separate, complex group of patients. Conducting diagnostics and specialized oncological treatment for such patients is often associated with a

number of difficulties and risks. However, there is still no data on the incidence and predominant localization of malignant tumors in patients with CKD in the Russian population.

**The objective** was to determine the frequency of detection of solid oncopathology in people with CKD 5D using the example of the population of St. Petersburg.

**Methods and materials.** In 2019, the population of Saint Petersburg was 532,890 people. The number of new cases of solid malignant neoplasms (MNP) of diseases in 2019 amounted to 20,028 people. The number of patients registered on 31.12.2018 in the nephrological registry of Saint Petersburg was 2,958 people with CKD 5D.

**Results.** When comparing the databases with the first oncopathology in 2019 and the database of nephrological patients in Saint Petersburg, it was revealed that solid MNP were diagnosed in 37 patients suffering from CKD 5D. Most often, the localization of solid MNP with CKD 5D patients were: lung, stomach, prostate, and uterine cancers.

**Conclusions.** The risk of developing solid MNP in patients with ESRD was significantly higher — the odds ratio (OR) was 3.353.

**Keywords:** chronic kidney disease, hemodialysis, morbidity, carcinogenesis, gastric cancer, ovarian cancer

**For citation:** Pal'tyshev I. A., Belyaev M. A., Vovin K. K., Zakharenko A. A., Baginenko S. F. The structure of morbidity and the risk of oncological pathology in patients with chronic kidney disease using the example of the population of Saint Petersburg. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-61-67>.

\* Corresponding author: Ilya A. Pal'tyshev, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Eexss@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Ежегодная заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) в мире составляет более 14 млн случаев в год [1]. В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 624 835 новых случаев ЗНО (из них 283 179 у мужчин и 341 656 у женщин), что на 7,6 % выше, чем в 2021 г. (2021 г. – 580 415) [2]. Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в различных регионах мира составляет около 13,4 % с тенденцией к ее ежегодному приросту [3, 4].

Анализ литературы показал, что при ХБП риск выявления ЗНО значительно выше, чем у пациентов с нормальной почечной функцией [5–7]. Снижение скорости клубочковой фильтрации и азотемия являются независимыми факторами канцерогенеза [8]. Наличие почечной дисфункции при оказании специализированного онкологического лечения вызывает значительные трудности: проведение плановых томографических исследований с внутривенным контрастированием, выполнение инвазивных исследований в диализные дни при ХБП 5д ст., проведение системной химиотерапии, в том числе без редукции доз препаратов и т. д. [9].

В 1975 г. впервые опубликованы данные о том, что в период прогрессирующей уремии у больных с ХБП 5д ст. чаще регистрируется выявление онкологических заболеваний. У 646 пациентов с ХБП 5д ст. выявлено увеличение частоты ЗНО в период прогрессирующей уремии: 10 опухолей у 9 пациентов (3 молочной железы, 2 почки, 1 лейкемия, 1 легкое, 1 инсулинома, 1 щитовидная железа, 1 шейка матки). Несомненно, эти данные превышают средние показатели заболеваемости ЗНО по сравнению с ожидаемым числом в общей популяции [10].

Увеличение солидной онкопатологии при ХБП связывают с рядом факторов: постоянным воспалительным и окислительным стрессом с повреждением клеточных компонентов и структуры ДНК; скомпрометированным иммунным ответом вследствие иммуносупрессивной терапии после

трансплантации почки, хроническим повреждением слизистых на фоне уремии, как следствие, постоянное хроническое воспаление. В частности, риск инфицирования вирусными гепатитами у пациентов на гемодиализе чаще, что приводит к гепатоцеллюлярному раку [11, 12].

В 2019 г. проведено популяционное исследование, где представлены данные 2 групп: сравнения — пациенты с додиализными формами ХБП, контрольная — с нормальной почечной функцией. Всего включено 471758 человек с ХБП и без. Чаще выявляли ЗНО мочеполовой системы OR = 1,97 и гемобластозы OR = 1,53. Реже в группе с ХБП выявляли риск ЗНО желудочно-кишечного тракта OR = 0,89. Опухоли грудной клетки головы и шеи встречались одинаково в обеих группах [13].

В 44 % случаев ХБП возникает на фоне сахарного диабета (СД) 1 или 2 типа. Риск развития колоректального рака (КРР) выявляли чаще у пациентов с ХБП + / СД + (OR = 1,63). При наличии только одного из этих заболеваний риск снижался, но все же оставался выше, чем в общей популяции СД (OR = 1,31), ХБП (OR = 1,34). Таким образом, СД и ХБП являются значимыми факторами риска КРР. Увеличение частоты КРР достоверно связано с ХБП независимо от СД [14].

В ретроспективном исследовании, в которое было включено 35443 пациентов с додиализными стадиями ХБП, продемонстрированы схожие результаты. Риск развития онкопатологии органов ЖКТ при ХБП наблюдали чаще, чем в общей популяции: рак ПЖЖ (OR = 2,21), ГЦР (OR = 2,01), КРР (OR = 1,6), рак желудка (OR = 1,25). Рак тонкой кишки и пищевода в этой группе наблюдался реже, чем в общей популяции: OR = 0,79 и 0,88 соответственно [14].

В исследовании 2018 г. выявили высокий риск появления рака абдоминальной локализации (OR — от 1,25 до 2,21) у больных с додиализной стадией ХБП [15].

Y.-C. Lee et al. (2018) установили высокий риск развития онкопатологии у пациентов с ХБП на фоне гемодиализа: гепатоцеллюлярная карцинома

(ОР – 2,88; 95 % ДИ, 1,52 – 5,48), рак почки (ОР – 4,50; 95 % ДИ, 1,26 – 16,04), рак мочевого пузыря (ОР – 14,53; 95 % ДИ, 7,44 – 28,37) и рак щитовидной железы (ОР – 3,22; 95 % ДИ, 1,34 – 7,76). Общий риск развития онкопатологии у дialisных пациентов составил 2,08 (ОР от 1,28 до 22,86) [16].

При анализе отечественной литературы представлены лишь единичные клинические случаи, описывающие успешное лечение онкологических пациентов на фоне ХБП, однако в них не отображается частота выявления и нозологические формы ЗНО в популяции, характерной для наших регионов [17 – 19].

Таким образом, частота выявления и нозологические формы ЗНО у пациентов с ХБП в популяции Российской Федерации остается неясной.

**Цель** – определить частоту выявления солидной онкопатологии у лиц с ХБП 5д ст. на примере популяции Санкт-Петербурга.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Алгоритм запросов и обработки материала заключались в следующем: из всех заболевших солидной ЗНО различных локализаций, выявленных в 2019 г., установить тех, кто состоял на учете, как пациент с почечной дисфункцией различной степени выраженности до 31.12.2018 г. Пациенты идентифицированы по фамилии, имени, отчеству и дате рождения, чтобы максимально исключить совпадения. На момент проведения исследования (по данным Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области) в Санкт-Петербурге проживало 5328890 человек.

По данным нефрологического реестра по Санкт-Петербургу, который ведется главным внештатным нефрологом с 2008 г., на 1 января 2019 г. в нем состояли 6004 больных, 3046 (50,7 %) пациентов додиализной стадии ХБП и 2958 (48,3 %) дialisных больных. Средний возраст больных составил 62 года (от 18 до 82 лет). Среднее время нахождения под наблюдением нефролога составило 8 лет.

Учитывая, что количество додиализных и дialisных стадий ХБП в реестре практически одинаковое, можно косвенно судить о том, что не все пациенты с ХБП 1 – 4 ст. в нем зарегистрированы. Часто при умеренном нарушении почечной функции пациенты не обращаются за медицинской помощью, так как явных клинических симптомов нет, и диагностируют это заболевание при комплексном обследовании или при обращении их по иному поводу. Поэтому в нашем ретроспективном исследовании данная группа не может быть объективно оценена. Для объективизации данных мы решили включить в исследование только пациентов с ХБП 5д ст.

По данным медицинского информационного аналитического центра (МИАЦ) Санкт-Петербурга в 2019 г. в Санкт-Петербурге зарегистрировано всего



Рис. 1. Распределение по локализации впервые выявленных онкологических заболеваний в Санкт-Петербурге в 2019 г., %

Fig. 1. Distribution by localization of first-time oncological diseases in Saint Petersburg in 2019, %

2008 первичных больных с солидной онкопатологией при различных локализациях процесса, что составляет 0,37 % от всего населения Санкт-Петербурга. Среди них: опухоли головного мозга выявлены в 500 (2,5 %) случаях, легких и плевры в 1538 (7,7 %), молочных желез 2905 (14,5 %), опухоли брюшины и забрюшинного пространства – 47 (0,2 %), печени и желчевыводящие протоки – 777 (3,9 %), поджелудочной железы – 703 (3,5 %), желудка 1160 (5,8 %), тонкой кишки – 89 (0,4 %), поперечной ободочной кишки – 1827 (9,1 %), почки – 733 (3,6 %), яичка – 60 (0,3 %), предстательной железы – 1425 (7,1 %), прямой кишки – 1037 (5,2 %), матки – 1332 (6,6 %), яичников 527 (2,6 %) и опухоли других локализаций у 5368 (26,8 %) пациентов (рис. 1).

Были сопоставлены пациенты из нефрологического реестра, получавшие заместительную почечную терапию (ХБП 5д ст.) и пациенты с впервые выявленными ЗНО в 2019 г. (МИАЦ с 01 января 2019 г. по 31 декабря 2019 г.).

Статистический анализ проводился с использованием пакета SPSS Statistics 22. Отношение рисков вычисляли методом перекрестной таблицы 2 на 2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были сопоставлены базы первичных онкологических больных в 2019 г. с базой больных, получающих программный дialis, состоявших на учете до 1 января 2019 г.

Среди 2958 пациентов с ХБП 5 ст. солидная онкопатология выявлена у 37 (1,25 %). 4 (10,8 %) из этих пациентов получали химиотерапевтическое

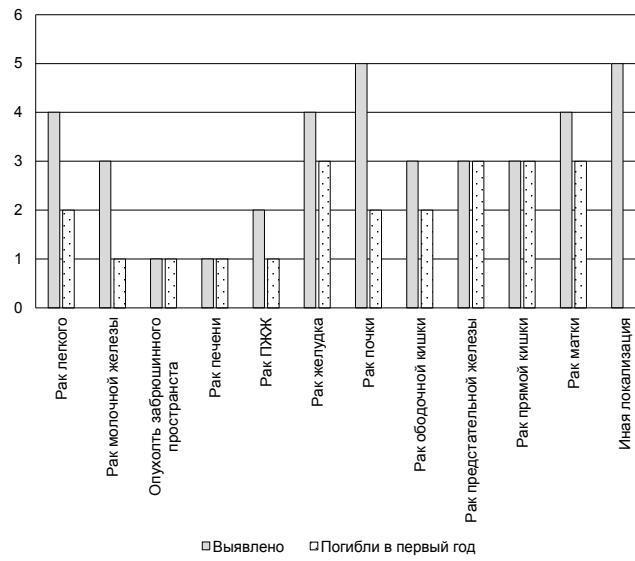


Рис. 2. Локализация опухолей, выявленных у пациентов с ХБП 5д ст. в 2019 г., %

Fig. 2. Localization of tumors detected in patients with CKD 5D in 2019, %

лечение, по 1 пациенту с раком легкого, поджелудочной железы, желудка, почки. 26 (70,3 %) пациентов скончались в течение 2019 г., причиной 24 (64,8 %) летальных исходов было злокачественное новообразование, остальные 2 (5,5 %) смерти по иным причинам.

Среди диагностированных злокачественных новообразований у больных с диализной стадией ХБП: у 5 (13,5 %) был рак почки, по 4 (10,8 %) случая рака желудка, матки и легкого, по 3 (8,1 %) случая рака молочной и предстательной железы, ободочной и прямой кишки, по 1 (2,7 %) случаю злокачественной опухоли забрюшинного пространства и печени, у 2 (5,4 %) рак поджелудочной железы. Больше половины пациентов скончались в течение года наблюдения (рис. 2).

Таким образом, наиболее часто у больных с ХБП 5 ст. диагностировали опухоли торакоабдоминальной локализаций и мочевыделительной системы (табл. 1).

Выполнен расчет отношения шансов (ОШ) появления опухолей различных локализаций при ХБП 5д ст. по стандартной методике. Методика расчета – это отношение двух дробей. В первой отношение группы пациентов с ХБП 5д ст.: числитель – выявлена опухоль, знаменатель – не выявлена. Вторая дробь – отношение количества пациентов с нормальной функцией: числитель – выявлена опухоль, знаменатель – не выявлена (табл. 2).

При наличии ХБП 5д ст. вероятность появления онкопатологии выше и ОШ составило 3,358 (стандартная ошибка (СО) 0,166).

Также был выполнен расчет ОШ для каждой локализации опухоли: наиболее вероятно возникно-

Таблица 1

Соотношение нозологических форм опухолей, выявленных у пациентов в 2019 г. в Санкт-Петербурге, к пациентам с ХБП 5д ст.

Table 1

The ratio of nosological forms of tumors detected in patients in 2019 in Saint Petersburg to patients with CKD 5D

Локализация опухоли	ХБП 5д	Всего
Головной мозг	0	500 (2,6 %)
Легкие	4 (10,8 %)	1538 (7,7 %)
Молочная железа	3(8,1 %)	2905 (14,5 %)
Брюшина и забрюшинное пространство	1(2,7 %)	47 (0,3 %)
Печень и протоки	1(2,7 %)	777 (3,9 %)
Поджелудочная железа	2(5,4 %)	703 (3,5 %)
Желудок	4(10,8 %)	1160 (5,8 %)
Тонкая кишка	0	89 (0,4 %)
Поперечно-ободочная кишка	3(8,1 %)	1827 (9,1 %)
Прямая кишка	3(8,1 %)	1037 (5,2 %)
Почка	5(13,5 %)	733 (3,6 %)
Яичко	0	60 (0,3 %)
Предстательная железа	3(8,1 %)	1425 (7,1 %)
Матка	4 (10,8 %)	1332 (6,6 %)
Яичник	0	527 (2,6 %)
Другая локализация	5 (13,5 %)	5368 (26,8 %)
Всего	37	20058

Таблица 2

## Пример расчета ОШ появления опухолей с ХБП 5д ст.

Table 2

## An example of calculating the odds ratio of tumors for patients with ESRD

	ХБП 5д	Нормальная функция	Всего
Опухоль выявлена	37	20028	20065
Опухоли нет	2921	5308862	5311783

вение опухолей почки (ОШ – 4,119; СО – 0,482), брюшины и забрюшинного пространства (ОШ – 11,809; СО – 1,024). Риск возникновения опухолей желудка (ОШ – 1,972; СО – 0,530), поджелудочной (ОШ – 1,571; СО – 0,728) и предстательной железы (ОШ – 1,152; СО – 0,603), прямой кишки (ОШ – 1,616; СО – 0,603) и матки (ОШ – 1,701; СО – 0,503) несколько выше общей популяции. Риск возникновения рака молочной железы, печени, ободочной кишки ниже, чем в общей популяции (ОШ от 0,520 до 0,879).

**ВЫВОДЫ**

Встречаемость онкологической патологии в группе дialisных пациентов значимо выше, ОШ составляет 3,358. Наиболее высокий риск развития опухолей почки и брюшины у пациентов с ХБП 5д ст., ОШ составляет 4,119 и 11,809 соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По проведенному анализу выявления ЗНО у пациентов с ХБП 5д ст. на примере популяции г. СПб можно сказать, что при наличии почечной дисфункции есть повышенный риск (ОШ – 3,358) вероятности появления онкопатологии. К сожалению, более половины таких пациентов не переживают первый год при выявлении ЗНО.

**Ограничения исследования.** Отсутствие в нашем исследовании распределений по стадиям онкологического процесса, возраста пациентов и наличия другой коморбидной патологии снижает достоверность результатов, но, учитывая ретроспективный характер, мы показали тенденцию к повышению риска возникновения онкопатологии у пациентов с ХБП 5д ст. Также не было получено данных об объемах проведенного системного лечения и количестве проведенных радикальных хирургических вмешательств, но эта цифра не является предметом обсуждения данной статьи.

В дальнейшем мы на примере собственных данных опубликуем свою статистику с исходами раннего послеоперационного периода и результатами общей и безрецидивной выживаемости.

**Конфликт интересов**

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

Authors declare no conflict of interest.

**Соответствие нормам этики**

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

**Compliance with ethical principles**

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

**Благодарности**

Авторы выражают благодарность в редактировании текста и консультативной работе с материалом начальнику отдела медицинской статистики опухолевых заболеваний СПб ГБУЗ МИАЦ – Хиже Валентину Васильевичу и Земченкову Александру Юрьевичу, главному внештатному специалисту – нефрологу Санкт-Петербурга в 2019 г.

**Acknowledgements**

The authors express their gratitude in the text editing and advisory work with the material to the Head of the Department of Medical Statistics of Tumor Diseases of the Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Medical Information and Analytical Center" – Khizhe Valentin Vasilievich and Zemchenkov Aleksandr Iurievich – the Chief Freelance Specialist-Nephrologist of Saint Petersburg in 2019.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Шахзадова А. О., Старинский В. В., Лисичникова И. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 5–13. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
- Lv J. C., Zhang L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1165. – P. 3–15. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1). PMID: 31399958.
- Румянцева Е. И. Хроническая болезнь почек как глобальная проблема для общественного здоровья: динамика заболеваемости и смертности // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – Т. 1–2. – С. 41–49. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.
- Hu M., Wang Q., Liu B. et al. Chronic Kidney Disease and Cancer: Inter-Relationships and Mechanisms // Front. Cell Dev. Biol. – 2022. – Vol. 10. – P. 868715. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.868715>.

6. Ciocan M., Chisavu L., Mihaescu A. et al. chronic kidney disease in cancer patients, the analysis of a large oncology database from Eastern Europe // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17. – e0265930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265930>.
7. Plaisier E., Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Vol. 15. – P. 886–888. <https://doi.org/10.2215/cjn.09000819>.
8. Yarandi N., Shirali A. C. Onconeurology: Core Curriculum 2023 // Am J Kidney Dis. – 2023. – Vol. 82, № 6. – P. 743–761. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.014>. PMID: 37855786.
9. Lees J. S., Elyan B. M. P., Herrmann S. M. et al. The ‘other’ big complication: how chronic kidney disease impacts on cancer risks and outcomes // Nephrol Dial Transplant. – 2023. – Vol. 38, № 5. – P. 1071–1079. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac011>. PMID: 35090037; PMCID: PMC10157781.
10. Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure // Lancet. – 1975. – Vol. 1, № 7912. – P. 883–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91684-0). PMID: 47534.
11. Janus N., Launay-Vacher V., Thyss A. et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 501–507. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds344>.
12. Lee J. E., Han S. H., Cho B. C. et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea // Journal of Korean medical science. – 2009. – Vol. 24 (Suppl 1). – P. S95–S101. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S95>.
13. Park S., Lee S., Kim Y. et al. Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group // Kidney research and clinical practice. – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 60–70. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0131>.
14. Oh H. J., Lee H. A., Moon C. et al. The Combined Impact of Chronic Kidney Disease and Diabetes on the Risk of Colorectal Cancer Depends on Sex: A Nationwide Population-Based Study // Yonsei medical journal. – 2020. – Vol. 61, № 6. – P. 506–514. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.6.506>.
15. Oh H. J., Lee H. A., Moon C. M., Ryu D. R. Incidence risk of various types of digestive cancers in patients with pre-dialytic chronic kidney disease: A nationwide population-based cohort study // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 11. – e0207756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207756>. PMID: 30458033; PMCID: PMC6245741.
16. Lee Y. C., Hung S. Y., Wang H. K. et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? // Cancer Med. – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 485–498. <https://doi.org/10.1002/cam4.1289>. PMID: 29356425; PMCID: PMC5806101.
17. Супрунович К. С., Палтышев И. А., Захаренко А. А. и др. Онкоефрология: острая болезнь почек после превентивной ileostomии у пациента с колоректальным раком // Нефрология. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 102–107. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107>.
18. Есян А. М., Аль-Шукри С., Мосоян М. С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 4. – С. 94–99. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99>.
19. Коваленко Н. В., Иванов А. И., Галеев Ш. Р. и др. Хирургическое лечение злокачественной опухоли желудка у пациента с хронической болезнью почек на программном гемодиализе // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 337–342. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>.
- ## REFERENCES
1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68, № 6:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
  2. Shakhzadova A. O., Starinsky V. V., Lisichnikova I. V. Cancer care to the population of Russia in 2022 // Siberian journal of oncology. 2023;22(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13>.
  3. Lv J. C., Zhang L. X. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease // Adv Exp Med Biol. 2019;1165:3–15. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1). PMID: 31399558.
  4. Rumyantseva E. I. Chronic kidney disease as a global public health problem: trends in morbidity and mortality // Health Care Standardization Problems. 2021;1–2:41–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.26347/1607-2502202101-02041-049>.
  5. Hu M., Wang Q., Liu B. et al. Chronic Kidney Disease and Cancer: Inter-Relationships and Mechanisms // Front. Cell Dev. Biol. 2022;10:868715. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.868715>.
  6. Ciocan M., Chisavu L., Mihaescu A. et al. chronic kidney disease in cancer patients, the analysis of a large oncology database from Eastern Europe // PLoS ONE. 2022;17:e0265930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265930>.
  7. Plaisier E., Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020;15:886–888. <https://doi.org/10.2215/cjn.09000819>.
  8. Yarandi N., Shirali A. C. Onconeurology: Core Curriculum 2023 // Am J Kidney Dis. 2023;82(6):743–761. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.014>. PMID: 37855786.
  9. Lees J. S., Elyan B. M. P., Herrmann S. M. et al. The ‘other’ big complication: how chronic kidney disease impacts on cancer risks and outcomes // Nephrol Dial Transplant. 2023;38(5):1071–1079. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac011>. PMID: 35090037; PMCID: PMC10157781.
  10. Matas A. J., Simmons R. L., Kjellstrand C. M. et al. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure // Lancet. 1975;1(7912):883–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91684-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91684-0). PMID: 47534.
  11. Janus N., Launay-Vacher V., Thyss A. et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2013;24(2):501–507. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds344>.
  12. Lee J. E., Han S. H., Cho B. C. et al. Cancer in patients on chronic dialysis in Korea // Journal of Korean medical science. 2009;24(Suppl 1):S95–S101. <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.S1.S95>.
  13. Park S., Lee S., Kim Y. et al. Risk of cancer in pre-dialysis chronic kidney disease: A nationwide population-based study with a matched control group // Kidney research and clinical practice. 2019;38(1):60–70. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.18.0131>.
  14. Oh H. J., Lee H. A., Moon C. et al. The Combined Impact of Chronic Kidney Disease and Diabetes on the Risk of Colorectal Cancer Depends on Sex: A Nationwide Population-Based Study // Yonsei medical journal. 2020;61(6):506–514. <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.6.506>.
  15. Oh H. J., Lee H. A., Moon C. M., Ryu D. R. Incidence risk of various types of digestive cancers in patients with

- pre-dialytic chronic kidney disease: A nationwide population-based cohort study // PLoS One. 2018;13(11):e0207756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207756>. PMID: 30458033; PMCID: PMC6245741.
16. Lee Y. C., Hung S. Y., Wang H. K. et al. Is there different risk of cancer among end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis? // Cancer Med. 2018;7(2):485–498. <https://doi.org/10.1002/cam4.1289>. PMID: 29356425; PMCID: PMC5806101.
17. Suprunovich K. S., Pal'tyshev I. A., Zakharenko A. A. et al. Onconeurology: acute kidney disease after preventive ileostomy in a patient with colorectal cancer // Nephrology (Saint-Petersburg). 2023;27(1):102–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2023-27-1-102-107>.
18. Yesayan A. M., Al-Shukri S., Mosoyan M. S. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to distant non-oncologic results // Nephrology (Saint-Petersburg). 2012;16(4):94–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99>.
19. Kovalenko N. V., Ivanov A. I., Galeev S. R. et al. Surgical Treatment of Gastric Malignancy in Chronic Kidney Disease Patient with Long-Term Haemodialysis // Creative surgery and oncology. 2021;11(4):337–342. (In Russ.). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-337-342>.

### Информация об авторах

**Палтышев Илья Александрович**, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения № 1, руководитель отделения детской хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5153-2061; **Беляев Михаил Алексеевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, руководитель отделения абдоминальной онкологии, заместитель главного врача клиник по онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0830-3797; SPIN: 8885-3644; **Вовин Кирилл Николаевич**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, хирург онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, доцент кафедры онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7425-8202; **Захаренко Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Багненко Сергей Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

### Information about authors

**Pal'tyshev Ilya A.**, Cand. of Sci. (Med), Oncologist of the Oncological Department № 1, Head of the Department of Pediatric Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5153-2061; **Belyaev Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Med), Research Fellow, Head of the Department of Abdominal Oncology, Deputy Chief Physician of Oncology Clinics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0830-3797; SPIN: 8885-3644; **Vovin Kirill N.**, Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Surgeon of the Oncological Department № 1, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Associate Professor of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7425-8202; **Zakharenko Aleksandr A.**, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Oncology of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



Оригинальные работы / Original papers

© ⓘ Коллектив авторов, 2025

УДК 616.33-006-089.81

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-68-77>

**М. М. Саадулаева\*, Я. В. Ручкина, А. Ю. Корольков, Е. В. Блинов, А. А. Смирнов**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА МИНИМАЛЬНОИНВАЗИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ ПОДСЛИЗИСТЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Поступила в редакцию 12.05.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Цель** — улучшение результатов лечения пациентов с подслизистыми новообразованиями желудка.

**Методы и материалы.** Проанализировано 70 случаев лечения пациентов с подслизистыми новообразованиями желудка, которые подверглись эндоскопическим и комбинированным вмешательствам.

**Результаты.** Во всех представленных случаях ПН были удалены, возникшие интраоперационные и ранние постоперационные осложнения были устранены при помощи эндоскопических методик и лапароскопического вмешательства. На основании полученного опыта определены критерии выбора методик удаления (эндоскопических и в комбинации с хирургическим вмешательством) на основании размера ПН, его локализации в желудке, а также наличия компрометированности слизистой над ПН. Рецидивов за время наблюдения не отмечено.

**Ключевые слова:** желудок, подслизистые новообразования желудка и кардии, подслизистая тоннельная эндоскопическая резекция, подслизистая эндоскопическая диссекция, полностенная резекция, комбинированное удаление

**Для цитирования:** Саадулаева М. М., Ручкина Я. В., Корольков А. Ю., Блинов Е. В., Смирнов А. А. Обоснование выбора минимальноинвазивных технологий в лечении подслизистых новообразований желудка. Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):68 – 77. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-68-77>.

\* Автор для связи: Марина Магомедовна Саадулаева, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: manya\_sadik@mail.ru.

**Marina M. Saadulaeva\*, Yana V. Ruchkina, Andrey Yu. Korolkov, Egor V. Blinov,  
Alexander A. Smirnov**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## JUSTIFICATION OF THE CHOICE OF MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF SUBMUCOSAL TUMORS OF THE STOMACH

Received 12.05.2025; accepted 03.10.2025

### Summary

**The objective** was to improve the treatment results in patients with submucosal tumors of the stomach.

**Methods and materials.** 70 cases of treatment of patients with submucosal tumors of the stomach who underwent endoscopic and combined interventions were analyzed.

**Results.** In all the presented cases, the ST was removed, and the intraoperative and early postoperative complications that occurred were eliminated using endoscopic techniques and laparoscopic intervention. Based on the experience gained, criteria for the selection of removal techniques (endoscopic and in combination with surgery) were determined based on the size of the ST, its location in the stomach, as well as the presence of compromised mucosa above the ST. No relapses were noted during follow-up.

**Keywords:** stomach, submucosal tumors of the stomach and cardia, submucosal tunnel endoscopic resection, submucosal endoscopic dissection, full-wall resection, combined removal

**For citation:** Saadulaeva M. M., Ruchkina Ya. V., Korolkov A. Yu., Blinov E. V., Smirnov A. A. Justification of the choice of minimally invasive technologies in the treatment of submucosal tumors of the stomach. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):68 – 77. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-68-77>.

\* Corresponding author: Marina M. Saadulaeva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: manya\_sadik@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Подслизистые новообразования (ПН) составляют до 5 % всех опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Данный вид опухолей может быть представлен и как пороками развития (эктопия поджелудочной железы, дупликационные кисты), так и различными опухолями мышечного, неврогенного, сосудистого и смешанного происхождения. При этом около 70 % ПН являются потенциально злокачественными, что является поводом постоянно совершенствовать их диагностику и способы хирургического лечения. Прогресс миниинвазивных технологий привел к разработке новых методик эндоскопического удаления неэпителиальных опухолей желудка. Однако существуют клинические случаи, когда исключительно эндоскопические методы неприменимы или возможно их применение как вспомогательного метода. Дискутабельным остается вопрос способа извлечения удаленных новообразований размером более 40 мм из тоннеля в желудок и далее через зоны нижнего и верхнего пищеводных сфинктеров в связи с существующим риском разрыва пищевода. Вероятный метод извлечения образований – фрагментирование (нежелательно по онкологическим принципам) с последующим извлечением через рот или лапароскопический доступ. Вопрос закрытия полностенного дефекта стенки желудка после удаления крупного ПН также дискутирует.

**Цель** – улучшить результаты лечения пациентов с ПН желудка путем определения критерии отбора пациентов для различных миниинвазивных методик.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Всего в плановом порядке пролечено 70 пациентов с ПН желудка, которые разделены на группы: контрольная 30 пациентов (вмешательства выполнены с 2015 по 2018 гг.) и основная группа, включающая 40 пациентов с ПН желудка (вмешательства выполнены с 2019 по 2023 гг.). На догоспитальном этапе в плане предоперационной подготовки всем пациентам из обеих групп выполнялись видеоэндоскопия (ВЭГДС) и эндосонография (ЭУС), компьютерная томография с контрастным усилением (КТ) и пневмогастрография по показаниям, стандартный лабораторный минимум. Базовыми критериями отбора пациентов на эндоскопическое удаление опухоли были размер новообразования, не превышающий 50 мм в наибольшем измерении, отсутствие распространен-



Рис. 1. Слои стенки желудка: 1-й эхослой – слизистая; 2-й эхослой – мышечная пластина слизистой; 3-й эхослой подслизистая основа; 4-й эхослой мышечная оболочка; 5-й эхослой серозная оболочка

Fig. 1. Layers of the stomach wall: 1<sup>st</sup> echosome is the mucous membrane; 2<sup>nd</sup> echosome is the muscular plate of the mucous membrane; 3<sup>rd</sup> echosome is the submucosal base; 4<sup>th</sup> echosome is the muscular membrane; 5<sup>th</sup> echosome is the serous membrane

ности процесса, отсутствие противопоказаний для выполнения вмешательства в связи с сопутствующей соматической патологией.

Для выбора методики эндоскопического удаления для контрольной группы использовалась рабочая классификация неэпителиальных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, предложенная Ю. Г. Старковым и др. (2017): учитывались особенности локализации образования в желудке и характер ее роста относительно стенки и просвета желудка, у образований миогенного происхождения оценивались характер принадлежности опухоли к мышечному слою и глубина локализации образования в мышце (рис. 1, 2).

Для контрольной группы пациентов диссекция в подслизистом слое выполнялась для удаления новообразования из поверхностных слоев стенки желудка (2-й и 3-й эхослои, рис. 2, а–в) с сохранением ее целостности, также метод применялся к группе новообразований миогенного происхождения (4 эхослой, рис. 2, в) с преимущественно подслизистой локализацией.

Полнослоистую и тоннельную резекцию применяли для новообразований, исходящих из собственно мышечного слоя, и перфорация стенки желудка зачастую являлась прогнозируемым этапом операции (рис. 2, г–е). Стоит отметить, что на выбор способа удаления существенно влияли особенности локализации образования в желудке. Так, тоннельную технологию использовали при расположении новообразований в кардиальном отделе желудка, в теле желудка на всем протяжении по задней стенке, и по большой и малой кривизнам и задней стенке антравального отдела. Методика полнослоистой резекции – в нижней трети (n/3) и средней трети (c/3) тела, и в антравальном отделе по передней стенке.

Всего было выполнено 30 эндоскопических вмешательств. Максимальный размер новообразования составлял 50 мм.

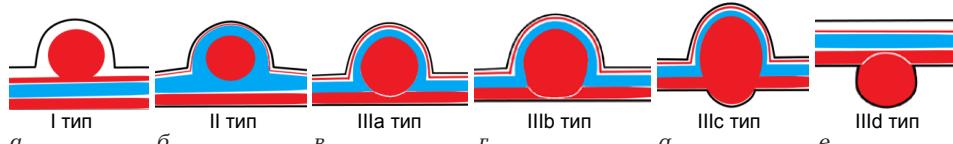


Рис. 2. Тип роста подслизистой опухоли относительно стенки и просвета желудка  
Fig. 2. The type of growth of the submucosal tumors relative to the wall and lumen of the stomach

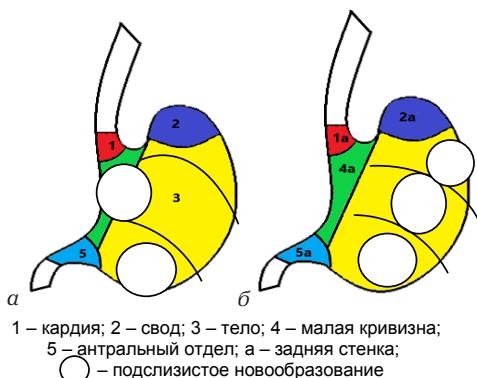


Рис. 3. Отделы желудка и локализация подслизистых новообразований желудка: а – передняя стенка; б – задняя стенка

Fig. 3. Divisions of the stomach and localization of submucosal tumors of the stomach: а – front wall; б – back wall

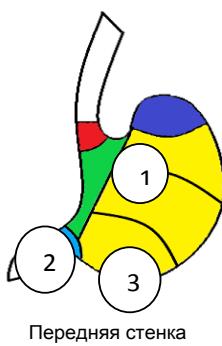


Рис. 4. Локализация ПН, при которых произошла конверсия доступа: 1 – при удалении новообразования в области угла Гиса произошло повреждение слизистой в связи с отсутствием слоя, закрыть полностью дефект эндоскопическим методом не удалось; 2 – лапароскопически выполнен контроль герметичности эндоскопического лигатурного шва в антральном отделе по малой кривизне; 3 – ПН диаметром 3 см не удалось извлечь через тоннель в просвет желудка, извлечено лапароскопически, дефект стенки также ушит при лапароскопии

Fig. 4. Localization of the ST, at which the access conversion occurred: 1 – when removing a neoplasm in the area of the Gis angle, mucosa was damaged due to the absence of a layer, it was not possible to close the full – wall defect using the endoscopic method; 2 – laparoscopically performed tightness control of the endoscopic ligature suture in the antrum along a small curvature; 3 - a 3cm diameter PN could not be extracted through a tunnel into the lumen of the stomach, laparoscopically removed, the defect The walls are also sutured during laparoscopy

В 16 случаях был выбран тоннельный метод удаления новообразований, однако в процессе выполнения вмешательства в 7 случаях произошло повреждение слизистого слоя стенки желудка, и вмешательство завершилось полностенной резекцией. На рис. 3 представлены локализации новообразований, при которых произошла смена метода эндоскопического вмешательства. При этом 4-м пациентам удалось завершить вмешательство эндоскопически, 3-м пациентам потребовалась конверсия доступа на лапароскопический с целью извлечения ПН или с целью закрытия полностенного дефекта стенки желудка (рис. 4).

Раннее послеоперационное осложнение после выполнения тоннельной резекции в ⅔ тела

желудка по задней стенке произошло в одном случае – через сутки после вмешательства в зоне резекции диагностирован некроз стенки, дефект ушит лапароскопически.

Локализация остальных новообразований, наибольшее количество из которых (5) располагалось в кардии, вмешательства прошли без технических особенностей и послеоперационных осложнений.

Исходно запланированная полностенная резекция выполнена 4 пациентам (локализация указана на рис. 5), в одном случае в связи с невозможностью закрыть дефект стенки желудка в антральном отделе эндоскопически выполнена конверсия доступа на лапароскопический.

Десяти пациентам новообразования удалены методом диссекции, размер не превышал 17 мм. Технические сложности вмешательства представлены на рис. 6.

Запатентованная нами методика петлевой тракции опухоли (Патент № 2023104756 «Способ эндоскопической интраоперационной тракции новообразований желудочно-кишечного тракта при помощи петли для полипэктомии») в процессе эндоскопического удаления, позволяющая значительно упростить выделение опухоли из подлежащих тканей, была использована в 8 случаях (рис. 7).

Стоить отметить, что по данным мировой литературы интраоперационные и в раннем послеоперационном периоде перфорация и кровотечение являются наиболее частыми нежелательными явлениями, процент которых может доходить до 20 %.

Полученные нами осложнения приведены в табл. 1.

Проанализировав полученные результаты вмешательств, мы, прежде всего, определили «сложные зоны» для эндоскопических вмешательств: свод желудка в сочетании с компрометированностью слизистой над образованием, задняя стенка всего тела желудка: именно в этих локализациях случалось наибольшее число осложнений, возникала необходимость смены метода эндоскопического вмешательства, необходимость в повторных вмешательствах или в конверсии доступа, и, как следствие, увеличению длительности вмешательства и сроков госпитализации.

Также определились с максимально допустимым размером новообразования для выполнения эндоскопических вмешательств, который составил 40 мм. Такой размер позволял извлечь новообразование через пищевод и ротовую полость без необходимости его фрагментации, также диаметр послеоперационного дефекта стенки желудка в случае полностенной резекции позволял герметично восстановить целостность стенки, используя лигатурный метод или клипсу OVESCO.

С учетом сделанных промежуточных выводов, с 2019 г. по 2023 г. мы пересмотрели подход к лечению пациентов с подслизистыми новообразованиями желудка и определили критерии отбора

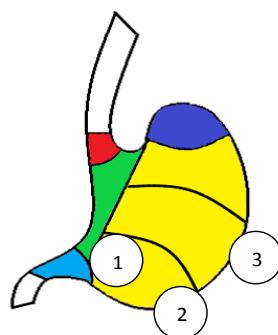


Рис. 5. Локализация ПН, удаленных методом полностенной резекции: 1 – дефект укрыт эндоскопической клипсой OVESCO; 2 – удалена опухоль диаметром 50 мм, извлечена фрагментами, при извлечении произошло повреждение слизистой пищевода, дефект ушил 3 эндоклипсами, дефект стенки желудка сведен 2 клипсами OVESCO; 3 – дефект стенки желудка сведен лигатурным методом

Fig. 5. Localization of submucosal tumor removed by full-wall resection: 1 – the defect was covered with an OVESCO endoscopic clip; 2 – a tumor with a diameter of 50 mm was removed, fragments were extracted, damage to the esophageal mucosa occurred during extraction, the defect was sutured with 3 endoclips, the defect in the stomach wall was reduced with 2 OVESCO clips; 3 – the defect of the stomach wall is reduced by the ligature method  
для пациентов основной группы, включившей 40 пациентов.

Диссекция выполнялась в случае наличия «тонкого мостика» из 4-го эхослоя стенки желудка к новообразованию в случае принадлежности новообразования ко 2-му или 3-му эхослою стенки желудка.

Методика эндоскопической полностенной резекции применялась в тех случаях, когда ПН имело размер не более 40 мм в наибольшем измерении, если имелся тесный контакт образования с серозным слоем стенки желудка или имелся язвенный дефект или рубец на вершине образования, в случае, если новообразование имело зауженное основание, и в случае, если ПН имело связь с 4-м слоем стенки желудка, но располагалось в сложной зоне для формирования тоннеля.

Тоннельная резекция выполнялась, если новообразование исходило из 4-го эхослоя стенки желудка и располагалось в кардии и в проксимальных отделах желудка, также на протяжении всей задней стенки желудка.

Учитывая возникшие осложнения в первой группе пациентов, потребовавшие конверсии доступа, мы приняли решение изменить подход к удалению ПН у части пациентов – выполнять комбинированное вмешательство, которое впервые предложил профессор S. Hirota (Япония) в 2016 г., и к 2019 г. метод зарекомендовал себя как эффективный. Суть методики заключалась в том, что производилось выделение подслизистого новообразования из окружающих тканей эндоскопическим способом (методом тоннельной резекции или полностенной резекции) с последующим ушиванием дефекта стенки желудка лапароскопически и извлечением ПН через доступ по Хассену, таким образом, лапароскопический этап

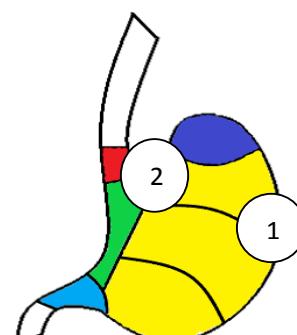
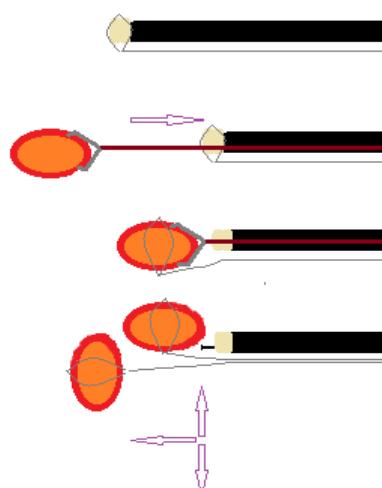


Рис. 6. Передняя стенка («сложные» зоны): 1 – осложнено кровотечением, удалось справиться эндоскопически лигатурным методом (позиционировать клипсу OVESCO эффективно не удалось); 2 – осложнено с разволнением послеоперационного дефекта мышечного слоя, который сведен клипсой OVESCO

Fig. 6. Front wall (complex zones): 1 – it was complicated by bleeding, it was possible to cope with the endoscopically ligated method (it was not possible to position the OVESCO clip effectively); 2 – it was complicated by the unfolding of the postoperative defect of the muscle layer, which is reduced by the OVESCO clip



На дистальный силиконовый колпачок снаружи фиксируется полипэктомическая петля;  
ПН захватывается биопсийными щипцами и подтягивается к колпачку;  
петля скользит и затягивается на ПН;  
свободная тракция ПН путем подтягивания петли в нужном направлении

Рис. 7. Методика петлевой тракции  
Fig. 7. The technique of loop traction

удаления стал использоваться как запланированный завершающий. Комбинированная методика выполнялась, если новообразование имело размеры  $\geq 40$  мм, если новообразование располагалось в «сложной» для эндоскопических методов удаления зоне, также критерием выбора являлось наличие рубцовых изменений или язв на слизистой оболочке на поверхности новообразования.

Методом диссекции ПО удалены 7 пациентам. Новообразования чаще всего располагались в антравальном отделе по передней стенке и малой кривизне, в одном случае располагалось в н/з тела по большой кривизне. Размер новообразований доходил до 40 мм. Из особенностей – в 3 случаях произошло разволнение мышечного слоя стенки желудка, что потребовало клипирования этих участков.

Таблица 1

**Осложнения при эндоскопических вмешательствах по поводу подслизистых новообразований желудка**

Table 1

**Complications of endoscopic procedures for submucosal tumors of the stomach**

Вид вмешательства	Локализация ПО в желудке	Причина смены хода операции	Окончательный вариант вмешательства
Тоннельная резекция	Задняя стенка	Повреждение слизистой над тоннелем	4 случай. Смена хода операции на полностенную резекцию или диссекцию 3 случая. Смена хода операции на лапароскопический
Полностенная резекция	Антравальный отдел передняя стенка	1. В связи с развитием кровотечения. 2. В связи с невозможностью укрыть дефект стенки желудка	1 случай. Смена хода операции на лапароскопический

Таблица 2

**Причины смены методики удаления ПН**

Table 2

**The reasons for the change in the method of removal of submucosal neoplasms**

Причина смены хода операции	Вариант примененного метода
1. Повреждение слизистой в процессе формирования тоннеля в «сложной зоне» (задняя стенка тела желудка)	Полностенная резекция (6 случаев)
1. Повреждение слизистой в процессе формирования тоннеля в «сложной зоне» (задняя стенка тела желудка). 2. Образования имели не протяженную связь с 4 слоем стенки желудка. 3. Фиброз в зоне формирования тоннеля	Диссекция (2 случая)
1. Развитие неконтролируемого кровотечения в тоннеле. 2. Невозможность извлечь новообразование размером 40 мм через нижний пищеводный сфинктер	Лапароскопический доступ в обоих случаях

Тоннельное удаление было применено к новообразованиям, располагавшимся в теле желудка по задней стенке и в кардии (22 случая). В табл. 2 представлены причины смены методики эндоскопического удаления ПН или конверсии доступа в связи с возникшими сложностями. Стоит отметить, что в отличие от контрольной группы причины конверсии доступа в основной группе были не связаны с установленными критериями отбора для комбинированного метода лечения, и были расценены как индивидуальные особенности организма пациентов.

Запланированная полностенная резекция выполнена 2 пациентам, без технических сложностей, дефекты стенки сведены в одном случае эндоскопической клипсой OVESCO, во втором — методом эндоклипс на лигатуре (на вторые сутки от вмешательства была выявлена несостоительность шва, ликвидирована наложением клипс OVESCO).

Мы опробовали комбинированную методику в 9 случаях, вмешательства прошли без особенностей. Размеры новообразований составляли от 25 мм и до 40 мм. Локализация новообразований: в своде, в антравальном отделе с переходом на стенку луковицы ДПК, в н/з тела желудка. Анализ представленной базы данных наблюдательного исследования проводился при помощи статистической программы IBM SPSS Statistic 26 с использованием дополнительной расчетной программы WinPepi.

Методика петлевой тракции была использована в 12 случаях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам оперативного лечения в каждой группе пациентов были проанализированы следующие показатели: общее время оперативного вмешательства, длительность койко-дня, частота послеоперационных осложнений, частота и причина интраоперационных конверсий, радикальность операции, сложность при извлечении новообразования из тоннеля и далее через пищевод и глотку, в том числе, выполнялась ли фрагментация новообразований.

Всего было пролечено 70 пациентов с ПН желудка.

Распределение в группах по полу и возрасту представлено в табл. 3. В обеих группах женщин было значительно больше, чем мужчин. Средний возраст в обеих группах — 55,1 лет.

Размеры удаленных ПН представлены на рис. 8.

Всем пациентам выполнено радикальное удаление опухоли, без признаков рецидива за время наблюдения сроком от 13 до 101 месяца.

При статической обработке результатов контрольной группы ( $n = 30$ ), стало очевидным, что имеет значение локализация подслизистого новообразования: метод удаления изменялся чаще при локализации опухоли или в антравальном отделе, или на задней стенке ( $p = 0,027$ ), Pearson Chi-Square тест.

Распределение по полу и возрасту

Таблица 3

Table 3  
Distribution by gender and age

Группа	Пол		Возраст пациентов, лет			
	женский	мужской	молодой (18–44)	средний (45–59)	пожилой (60–74)	старческий (75–90)
1 группа	25	5	5 Me = 30 R = 18	7 Me = 54 R = 13	15 Me = 65 R = 18	3 Me = 79 R = 8
2 группа	25	15	8 Me = 37,5 R = 19	14 Me = 53 R = 11	14 Me = 63,5 R = 13	4 Me = 78,5 R = 9

Таблица 4

Количество осложнений и их влияние на время оперативного вмешательства и сроки госпитализации в обеих группах

Table 4

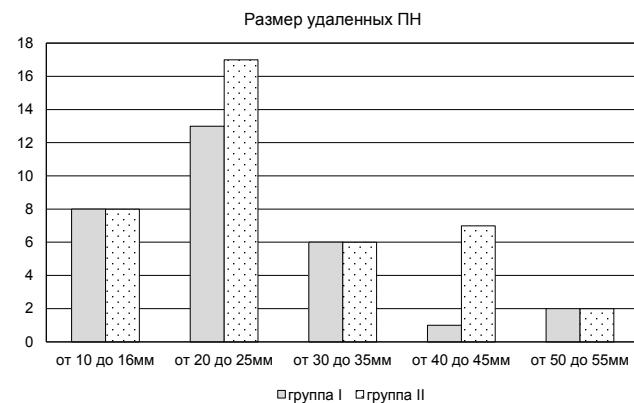
The number of complications and their effect on the time of surgery and the duration of hospitalization in both groups

Параметр	Группа	Тоннельная резекция	Полностенная резекция	Диссекция	Комбинированный метод
Способ хирургического лечения	1	16	4	10	0
	2	22	2 (+ 6 смена методики с тоннельной)	7 (+ 2 смена методики с тоннельной)	9
Осложнения во время вмешательства	1	7	1	0	0
	2	10	0	0	0
Отсроченные осложнения, потребовавшие повторного вмешательства	1	2	0	0	0
	2	0	1	0	0
Конверсия доступа	1	3	1	0	0
	2	2	0	0	0
Время вмешательства, мин	1	164,5 (Me 137,5, R260)	176 (Me 150, R130)	132,9 (Me 127,5, R250)	0
	2	108 (Me 107,5, R150)	117,5 (Me 110, R90)	100 (Me 70, R140)	165,6 (Me 160, R120)
Количество койко-дней	1	9,12	9,42	12,76	0
	2	8,98	8,12	8,4	8,52

Помимо локализации, имел значение размер ПН: при локации либо ЗадСт, либо АнтрОтд и размерах ПН более 30 мм в 61,5 % случаев понадобился дополнительный метод вмешательства (построения дерева решений методом CART (CRT)). При помощи Fisher&apos;s Exact и Pearson Chi-Square тестов было подтверждено, что возникновение осложнений влекло изменение метода удаления ( $p=0,044$ ). Однако статистического подтверждения зависимости продолжительности операции от размеров новообразования мы не нашли, что, вероятнее всего, связано с освоением методик.

Что касается методики петлевой тракции, то на практике применение метода давало ощущение более легкого выделения новообразования из окружающих тканей, статистически было подтверждено, что сочетание локализации ЗадСт и АнтрОтд повышала вероятность применения МТ в 3,4 раза ( $p=0,017$ ).

При анализе результатов лечения пациентов второй группы также имели значение локализа-

Рис. 8. Размеры ПН  
Fig. 8. Size of submucosal tumor

ция (локализация ЗадСт и АнтрОтд по-прежнему являлась сложной зоной и повышала вероятность использования МТ в 3,3 раза ( $p=0,005$ )), и размер ПН (ПО зависила от размеров ПН и увеличивалась, если размер ПН  $\geq 30$  мм ( $p<0,001$ ), Independent-Samples Mann – Whitney U Test).

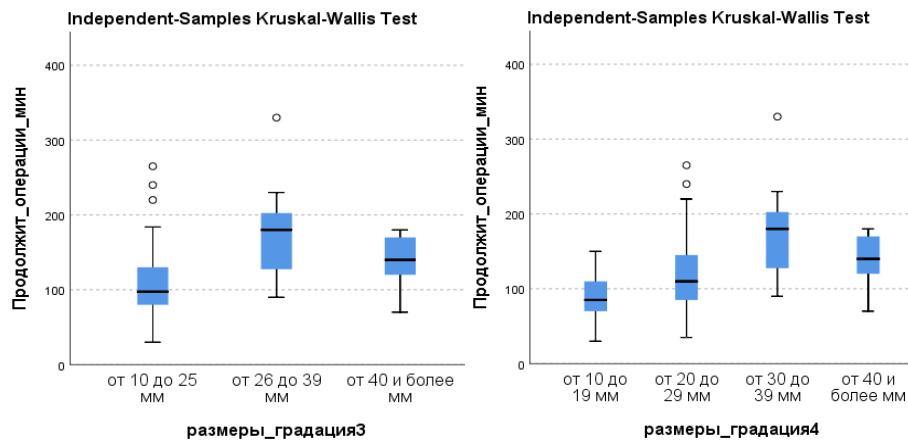


Рис. 9. Зависимость продолжительности операции (ПО) в зависимости от размеров новообразований

Fig. 9. Dependence of the duration of the operation depending on the size of the tumors

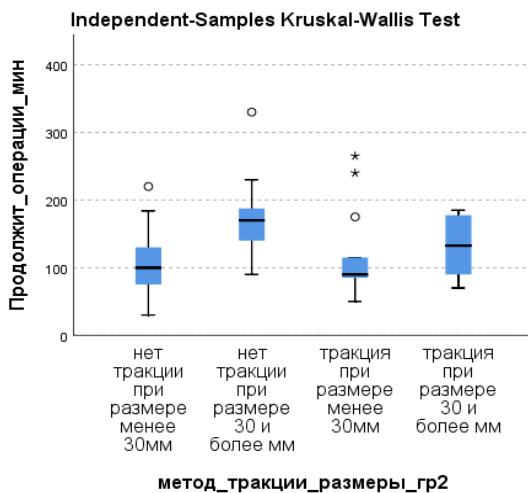


Рис. 10. Зависимость продолжительности операции от применения метода тракции

Fig. 10. Dependence of the duration of the operation on the application of the traction method

Во второй группе метод тракции был применен в 12 случаях. При статистическом анализе результатов основной группы ( $n = 40$ ) для оценки эффективности метода тракции сперва мы ввели новую качественную переменную «градация по размерам 3 и 4» для подтверждения зависимости продолжительности операции (ПО) от размеров новообразований (в отличие от первой группы зависимость подтверждена, MU  $p = 0,001$ ), в том числе, что ПО увеличивается, если размер образования 30 мм и более ( $p < 0,001$ ) (рис. 10).

Сравнение времени ПО, затраченного для малых (от 10 до 29 мм) и больших (от 30 и более мм) размеров ПН с учетом применения МТ выявило, что применение МТ нивелирует (Independent-Samples Kruskal – Wallis Test = 15,355,  $p = 0,002$ ) влияние размера ПН, которое имеет значение в отсутствии МТ.

Статистической обработке были подвергнуты также суммарно обе группы ( $n = 70$ ) с разделением

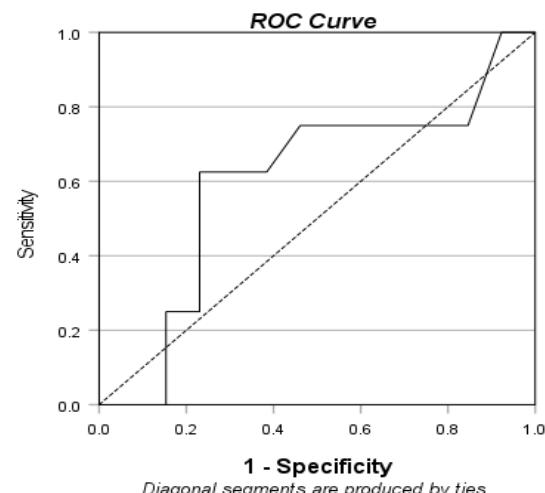


Рис. 11. ROC-кривая для ПО между большими и малыми ПН (градация 2) для двух когорт, с применением МТ и без МТ  
Fig. 11. ROC curve for the duration of the operation between large and small SMTs (gradation 2) for two cohorts, with and without the traction method

по единственному критерию — размер образования до 30 мм и более 30 мм (градация размеров 2 — до 30 мм и более 30 мм): при использовании МТ размер ПН не влияет на ПО, что подтверждается построением ROC-кривой для ПО между большими и малыми ПН (градация 2) для двух когорт, с применением МТ и без МТ. Применение МТ нивелировало зависимость ПО от размера ПН, ( $AUC = 0,601$ ,  $p = 0,447$ ).

При помощи непараметрических тестов сравнения Mann – Whitney или Kruskal – Wallis выявили, что при условии применения методики тракции ПО при методе удаления «диссекция» была дольше, чем при методе удаления «тоннельная резекция» (MU  $p = 0,008$ ), что, по нашему мнению, связано с техническими особенностями метода диссекция, основные из которых: более частые кровотечения из сосудов подслизистого слоя, высокий риск разволокнения мышечного слоя стенки желудка в процессе выделения ПН, а также неудобство положения в простран-

стве отсеченной части ПН, с которым помогает спра- вится методика петлевой тракции.

Также было определено, что для 69,6% пациентов дольше, чем 125 мин потребуется, чтобы прооперировать образование 30 мм и более ( $p<0,001$ ), что на практике позволяет спланировать операционный день. Распределение новообразований по гистологической верификации представлено на рис. 12.

Общий срок госпитализации в группах не имел существенных различий (табл. 3).

Проанализировав результаты вмешательств в обеих группах, мы определи критерии выбора способа удаления подслизистых новообразований в желудке.

Стало очевидным, что тоннельная резекция, в отличие от диссекции в подслизистом слое, позволяет сохранить целостность стенки желудка при удалении крупных новообразований, однако тоннельная резекция по задней стенке желудка, особенно в проксимальных отделах, ведет к повреждению тоннеля за счет разрыва слизистого слоя ( $p=0,027$ ), а, следовательно, к изменению типа вмешательства (чаще всего на полностенное, реже – диссекцию), также имеет значение размер новообразования – повреждения чаще происходили при размере новообразования более 30 мм (61,5 %, статистически недостоверно, однако необходимо учитывать малую выборку пациентов). Так же стоит отметить, что из 38 тоннельных резекций мы столкнулись с разрывами тоннеля в 24 (63 %) случаях, из них с клинически значимыми разрывами тоннеля протяженностью более 12 мм в 15 (в 63 %) случаях, и клинически незначимыми (протяженностью до 12 мм, которые устранились сведением краев дефекта эндоклипсами, что позволяло завершить вмешательство эндоскопическим способом) в 9 (37 %) случаях.

Мы пришли к выводу, что тоннельная резекция не применима к подслизистым новообразованиям на зауженном основании, в такой ситуации методом выбора является диссекция или полностенная резекция, однако существует риск развития неконтролируемого кровотечения из маленького дефекта стенки желудка при полностенном удалении.

Критериями выбора комбинированной методики (эндоскопический метод в сочетании с лапароскопическим) мы определили: совпадение крупного (больше 40 мм по наибольшему измерению) размера новообразования со «сложной локализацией (зоной)»; наличие связи новообразования со слизистым слоем стенки желудка за счет рубца или язвенного дефекта на поверхности.

На основании полученных данных был разработан алгоритм выбора тактики лечения подслизистых новообразований желудка, позволивший уменьшить число конверсий, нивелировать фрагментацию опухоли для извлечения, уменьшить время удаления крупных и труднодоступных ПН за счет применения методики тракции.

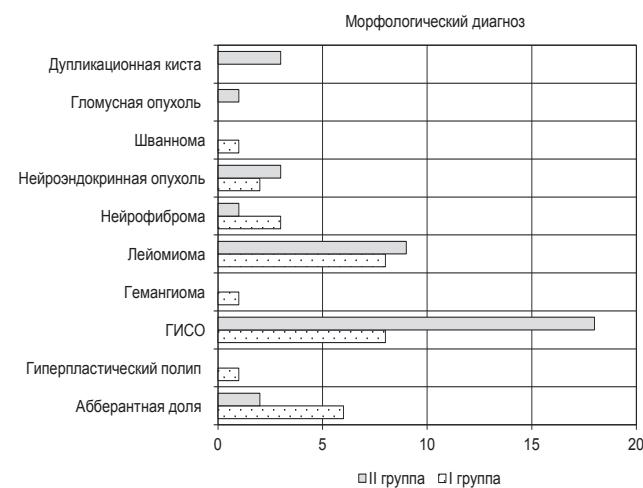


Рис. 12. Морфологические типы ПН  
Fig. 12. Morphological types of the submucosal neoplasms

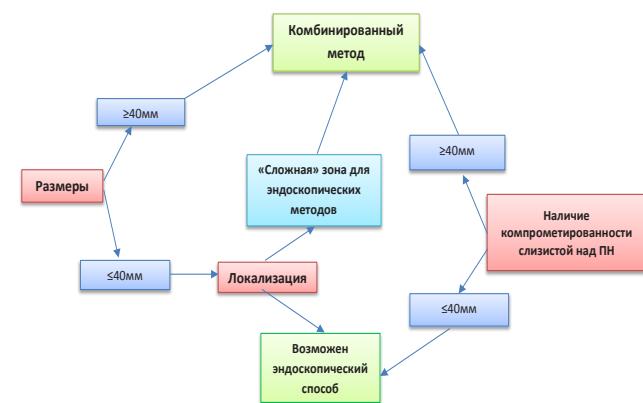


Рис. 13. Алгоритм выбора тактики лечения ПН желудка  
Fig. 13. An algorithm for choosing tactics for the treatment of the ST of the stomach

## ВЫВОДЫ

- Применение метода тракции позволяет сократить продолжительность операции для подслизистых новообразований размером 30 мм и более ( $MUp = 0,002$ ).

- Тоннельная резекция по задней стенке проксимальных отделов желудка чаще всего сопровождается повреждением стенки тоннеля со стороны слизистого слоя ( $p=0,027$ ), и чаще при размере новообразования более 30 мм (61,5 %), что в большинстве случаев приводит к смене метода эндоскопического удаления (на полностенную резекцию) ( $p=0,044$ ).

- Максимальный размер ПН желудка для моноблочного извлечения составляет 40 мм в наибольшем измерении.

- Для удаления ПН кардии желудка предпочтительным является тоннельный доступ из просвета н/з пищевода.

- Комбинированный метод удаления должен использоваться в случаях, когда применение эндоскопических методов может повлечь за собой прогнозируемые осложнения.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

## Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Старков Ю. Г., Солодинина Е. Н., Новожилова А. В. Подслизистые новообразования желудочно-кишечного тракта в эндоскопической практике // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 2. – С. 51–59.
2. Вашакмадзе Л. А., Колобаев И. В., Беспалов П. Д. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: классификация, диагностика и лечение // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 66–70. <https://doi.org/10.17116/endoskop2012704147>.
3. Джантукханова С. В., Старков Ю. Г., Замолодчиков Р. Д. и др. Гибридные лапароскопические операции при неэпителиальных опухолях желудка // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 4 – С. 47–60. <https://doi.org/10.17116/endoskop20212704147>.
4. Fletcher C. D., Berman J. J., Colress C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // Hum Patol. – 2002. – Vol. 33. – P. 459–465.
5. Dalal I., Andalib I. Advances in endoscopic resection: a review of endoscopic submucosal dissection (ESD), endoscopic full thickness resection (EFTR) and submucosal tunneling endoscopic resection (STER) // Transl Gastroenterol Hepatol. – 2022. – Vol. 7. – P. 19. <https://doi.org/10.21037/tgh-2020-10>.
6. Akahoshi K., Oya M., Koga T., Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24, № 26. – P. 2806–2817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>.
7. Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach // Surg Oncol. – 2003. – Vol. 12. – P. 153–172. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(03\)00034-3](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(03)00034-3).
8. Cherubl H., Cadiot G., Jensen R. T. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? // Endoscopy. – 2010. – Vol. 42. – P. 664–671. PMID: 20669078. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255564>.
9. Kidd M., Modlin I. M., Mane S. M. et al. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243. – P. 273–280.
10. Crosby D. A., Donohoe C. L., Fitzgerald L. et al. Gastric neuroendocrine tumours // Dig Surg. – 2012. – Vol. 29. – P. 331–348. PMID: 23075625. <https://doi.org/10.1159/000342988>.
11. Jacobson B. C., Bhatt A., Greer K. B. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions // Am J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 118, № 1. – P. 46–58. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002100>.
12. Hirota S., Tateishi U., Nakamoto Y. et al. English version of Japanese Clinical Practice Guidelines 2022 for gastrointestinal stromal tumor (GIST) issued by the Japan Society of Clinical Oncology // Int J Clin Oncol. – 2024. – Vol. 29, № 6. – P. 647–680. <https://doi.org/10.1007/s10147-024-02488-1>.
13. Aslanian H. R., Sethi A., Bhutani M. S. et al. ASGE guideline for endoscopic full thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection // VideoGIE. – 2019. – Vol. 4, № 8. – P. 343–350.
14. Deprez P. H., Moons L. M. G., O'Toole D. et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. – 2022. – Vol. 54, № 4. – P. 412–429. <https://doi.org/10.1055/a-1751-5742>.
15. Seo H. Surgical approaches for subepithelial tumors in difficult locations of the gastrointestinal tract // Foregut Surg. – 2024. – Vol. 4, № 2. – P. 51–56. <https://doi.org/10.5166/fs.2024.4.e8>.
16. Jacobson B. C., Bhatt A., Greer K. B. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions // Am J Gastroenterol. – 2023. – Vol. 118, № 1. – P. 46–58. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002100>. PMID: 36602835.
17. Judson I., Jones R. L., Wong N. A. C. S. et al. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines // Br J Cancer. – 2025. – Vol. 132, № 1. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02672-0>. PMID: 38840030; PMCID: PMC11723931.
18. Хеорова И. И. Эндоскопическое лечение пациентов с субэпителиальными новообразованиями желудка. Дисс. ... канд. мед. наук: 3.1.9. – М., 2023. – 200 с.
19. Никулин М. П., Архипи П. П., Носов Д. А. и др. Гастроинтестинальные стромальные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1 // Злокачественные опухоли. – 2024. – Т. 14, № 3s2. – С. 416–426. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-19>.
20. He C. H., Lin S. H., Chen Z. et al. Laparoscopic-assisted endoscopic full-thickness resection of a large gastric schwannoma: A case report // World J Gastrointest Surg. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 362–369. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i4.362>.
21. Buldanli M. Z., Yener O. Endoscopic Resection of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumours: Our Clinical Experience and Results // Prague Med Rep. – 2022. – Vol. 123, № 1. – P. 20–26. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.2>.
22. Santos-Antunes J., Marques M., Morais R. Retrospective analysis of the outcomes of endoscopic submucosal dissection for the diagnosis and treatment of subepithelial lesions in a center with high expertise // Ann Gastroenterol. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 68–73. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0675>.
23. Matsui H., Tamai N., Futakuchi T. et al. Multi-loop traction device facilitates gastric endoscopic submucosal dissection: ex vivo pilot study and an inaugural clinical experience // BMC Gastroenterol. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02085-w>.

## REFERENCES

1. Starkov Yu. G., Solodinina E. N., Novozhilova A. V. Submucosal neoplasms of gastrointestinal tract in endoscopic practice // Pirogov Russian Journal of Surgery. 2010;(2):51–59. (In Russ.).
2. Vashakmadze L. A., Kolobaev I. V., Bespalov P. D. et al. Gastrointestinal stromal tumors: classification, diagnosis, and treatment // P. A. Herzen Journal of Oncology. 2013;2(2):66–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop2012704147>.
3. Dzhantukhanova S. V., Starkov Yu. G., Zamolodchikov R. D. et al. The techniques of hybrid laparo-endoscopic resections for non-epithelial gastric tumors // Endoscopic Surgery. 2021;27(4):47–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoskop20212704147>.

4. Fletcher C. D., Berman J. J., Colress C. et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach // Hum Pathol. 2002;33:459–465.
5. Dalal I., Andalib I. Advances in endoscopic resection: a review of endoscopic submucosal dissection (ESD), endoscopic full thickness resection (EFTR) and submucosal tunneling endoscopic resection (STER) // Transl Gastroenterol Hepatol. 2022;7:19. <https://doi.org/10.21037/tgh-2020-10>.
6. Akahoshi K., Oya M., Koga T., Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor // World J Gastroenterol. 2018;24(26):2806–2817. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2806>.
7. Modlin I. M., Lye K. D., Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach // Surg Oncol. 2003;12:153–172. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(03\)00034-3](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(03)00034-3).
8. Cherubl H., Cadiot G., Jensen R. T. et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? // Endoscopy. 2010;42:664–671. PMID: 20669078. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255564>.
9. Kidd M., Modlin I. M., Mane S. M. et al. Q RT-PCR detection of chromogranin A: a new standard in the identification of neuroendocrine tumor disease // Ann Surg. 2006;243:273–280.
10. Crosby D. A., Donohoe C. L., Fitzgerald L. et al. Gastric neuroendocrine tumours // Dig Surg. 2012;29:331–348. PMID: 23075625. <https://doi.org/10.1159/000342988>.
11. Jacobson B. C., Bhatt A., Greer K. B. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions // Am J Gastroenterol. 2023;118(1):46–58. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002100>.
12. Hirota S., Tateishi U., Nakamoto Y. et al. English version of Japanese Clinical Practice Guidelines 2022 for gastrointestinal stromal tumor (GIST) issued by the Japan Society of Clinical Oncology // Int J Clin Oncol. 2024;29(6):647–680. <https://doi.org/10.1007/s10147-024-02488-1>.
13. Aslanian H. R., Sethi A., Bhutani M. S. et al. ASGE guideline for endoscopic full thickness resection and submucosal tunnel endoscopic resection // VideoGIE. 2019;4(8):343–350.
14. Deprez P. H., Moons L. M. G., O'Toole D. et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. 2022;54(4):412–429. <https://doi.org/10.1055/a-1751-5742>.
15. Seo H. Surgical approaches for subepithelial tumors in difficult locations of the gastrointestinal tract // Foregut Surg. 2024;4(2):51–56. <https://doi.org/10.5166/fs.2024.4.e8>.
16. Jacobson B. C., Bhatt A., Greer K. B. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions // Am J Gastroenterol. 2023;118(1):46–58. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002100>. PMID: 36602835.
17. Judson I., Jones R. L., Wong N. A. C. S. et al. Gastrointestinal stromal tumour (GIST): British Sarcoma Group clinical practice guidelines // Br J Cancer. 2025;132(1):1–10. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02672-0>. PMID: 38840030; PMCID: PMC11723931.
18. Khvorova I. I. Endoscopic treatment of patients with subepithelial neoplasms of the stomach. Diss. ... Cand. of Sci. (Med.): 3.1.9. M., 2023. 200 p. (In Russ.).
19. Nikulin M. P., Arkhiri P. P., Nosov D. A. et al. Gastrointestinal stromal tumors. RUSSCO practical recommendations, part 1.1 // Malignant tumors. 2024;14(3s2):416–426. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-1.1-19>.
20. He C. H., Lin S. H., Chen Z. et al. Laparoscopic-assisted endoscopic full-thickness resection of a large gastric schwannoma: A case report // World J Gastrointest. Surg. 2022;14(4):362–369. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v14.i4.362>.
21. Buldanlı M. Z., Yener O. Endoscopic Resection of Upper Gastrointestinal Subepithelial Tumours: Our Clinical Experience and Results // Prague Med Rep. 2022;123(1):20–26. <https://doi.org/10.14712/23362936.2022.2>.
22. Santos-Antunes J., Marques M., Morais R. Retrospective analysis of the outcomes of endoscopic submucosal dissection for the diagnosis and treatment of subepithelial lesions in a center with high expertise // Ann Gastroenterol. 2022;35(1):68–73. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0675>.
23. Matsui H., Tamai N., Futakuchi T. et al. Multi-loop traction device facilitates gastric endoscopic submucosal dissection: ex vivo pilot study and an inaugural clinical experience // BMC Gastroenterol. 2022;22(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02085-w>.

## Информация об авторах

**Саадулаева Марина Магомедовна**, старший лаборант кафедры хирургии госпитальной № 2, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7779-7730; **Ручкина Яна Вячеславовна**, аспирант кафедры хирургии госпитальной № 2, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-4749-3678; **Блинов Егор Владимирович**, врач-эндоскопист эндоскопического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9463-5722; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Смирнов Александр Александрович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой, руководитель отдела эндоскопии НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6440-2370.

## Information about authors

**Saadulaeva Marina M.**, Senior Laboratory Assistant of the Department of Hospital Surgery № 2, Endoscopist of the Endoscopy Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7779-7730; **Ruchkina Yana V.**, Postgraduate Student of the Department of Hospital Surgery № 2, Endoscopist of the Endoscopy Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-4749-3678; **Blinov Egor V.**, Endoscopist of the Endoscopy Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9463-5722; **Korolkov Andrey Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Smirnov Alexander A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery № 2 with Clinic, Head of the Endoscopy Department of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6440-2370.



# УЧЁНЫЕ ЗАПИСКИ ПСПБГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА

## The Scientific Notes of Pavlov University

journal homepage: [www.sci-notes.ru](http://www.sci-notes.ru)

### Оригинальные работы / Original papers

© ⓘ Коллектив авторов, 2025  
УДК 616.857 : 616.832-004.21  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-78-84>

**Н. М. Терещенко\*, А. В. Амелин, Н. А. Тотолян, Е. В. Вербицкая**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## МИГРЕНЬ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

Поступила в редакцию 27.06.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Согласно международным публикациям мигрень (M) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) встречается чаще, чем в общей популяции, в то же время другие виды первичной головной боли (ГБ), в том числе головная боль напряжения (ГБН), не имеют подобной тенденции. Существует несколько теорий взаимосвязи M и РС, однако обоснованные механизмы на сегодняшний день неизвестны.

**Целью** нашей работы является анализ данных встречаемости и особенностей M у пациентов с РС.

**Методы и материалы.** Ретроспективное моноцентровое когортное исследование пациентов с РС за период 2018 – 2024 гг. на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова. Проанализированы данные медицинской документации 168 пациентов с РС.

**Результаты.** Общая распространенность первичных ГБ в нашей когорте пациентов составила 36,9 %, из них M 22 %, ГБН 6,6 %, неклассифицированная головная боль (НГБ) 8,3 %, лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) при наличии любой формы первичной ГБ 6,5 %. M достоверно чаще встречалась при ремиттирующем типе течения РС (РРС), чем при первично- и вторично-прогрессирующем типах (ППРС, ВПРС) суммарно ( $p = 0,031$ ). Медиана шкалы инвалидизации EDSS (расширенная шкала оценки степени инвалидизации) в группе с M составила 2 [2,0; 3,5], что ниже ( $p = 0,046$ ), чем в группе пациентов без ГБ 3,5 [2,0; 6,0]. Демографические характеристики и прием препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС) достоверно не различались в указанных группах, а M встречалась как до клинических проявлений РС, при его манифестации, а также развивалась уже после установления диагноза.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют высокую распространенность M при РС. Пациенты преимущественно с РРС и низким уровнем инвалидизации представляют перспективную категорию для дальнейшего исследования связи ГБ и демиелинизирующего заболевания.

**Ключевые слова:** головная боль, мигрень, головная боль напряжения, рассеянный склероз

**Для цитирования:** Терещенко Н. М., Амелин А. В., Тотолян Н. А., Вербицкая Е. В. Мигрень у пациентов с рассеянным склерозом: анализ собственных данных. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):78 – 84. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-78-84>.

\* **Автор для связи:** Николай Михайлович Терещенко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nickolaitereshenko@yahoo.ru.

**Nikolai M. Tereshchenko\*, Alexandre V. Amelin, Natalya A. Totolyan, Elena V. Verbitskaya**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## MIGRAINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: ANALYSIS OF OWN DATA

Received 27.06.2025; accepted 03.10.2025

### Summary

**Introduction.** According to international publications, migraine (M) is more common in patients with multiple sclerosis (MS) than in the general population, while other types of primary headache (PH), including tension-type headache (TTH), do not have a similar tendency. There are several theories about the relationship between M and MS, but the substantiated mechanisms are currently unknown.

**The objective** of our work was to analyze the data on the occurrence and characteristics of M in patients with MS.

**Methods and materials.** A retrospective monocenter cohort study of patients with MS for the period 2018 – 2024 based on the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Medical records of 168 patients with MS were analyzed.

**Results.** The overall prevalence of PH in our cohort of patients was 36.9 %, including headache type M 22 %, TTH 6.6 %, unclassified headache (UH) 8.3 %, drug-induced headache (DIH) in the presence of any form of PH 6.5 %. M was significantly more common in the relapsing-remitting type of MS (RRMS) than in the primary and secondary progressive types (PPMS, SPMS) combined ( $p = 0.031$ ). The median EDSS (Expanded Disability Status Scale) disability scale in the group with M was 2 [2.0; 3.5], which is lower ( $p = 0.046$ ) than in the group of patients without headache 3.5 [2.0; 6.0]. Demographic characteristics and the use of disease-modifying drugs (DMARDs) did not differ significantly between the groups, and M was observed both before clinical manifestations of MS, at its manifestation, and developed after diagnosis.

**Conclusion.** The obtained data demonstrate a high prevalence of M in MS. Patients predominantly with RRMS and a low level of disability represent a promising category for further study of the relationship between HD and demyelinating disease.

**Keywords:** headache, migraine, tension type headache, multiple sclerosis

**For citation:** Tereshchenko N. M., Amelin A. V., Totolyan N. A., Verbitskaya E. V. Migraine in patients with multiple sclerosis: analysis of own data. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):78 – 84. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-78-84>.

**\* Corresponding author:** Nikolai M. Tereshchenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: nickolaitereshenko@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

В ряде исследований показано, что различные типы ГБ встречаются у 51 – 78 % пациентов с РС [1 – 10]. В 2021 г. L. Wang et al. (2020) опубликовали метаанализ ряда хорошо спланированных исследований, посвященных изучению встречаемости первичных форм ГБ при РС и показали, что эти типы цефалгий выявляются у 57 % пациентов, при этом мигрень была диагностирована у 30 % исследованных больных, а головная боль напряжения (ГБН) у 22 % пациентов [11]. В другом исследовании O. Mirmosayyeb et al. в 2020 г. сообщили, что у 11372 больных РС, живущих в Северной Америке, Африке, Европе и Азии, мигрень различного типа достоверно выявлена у 31 % пациентов [12]. Наиболее высокая представленность мигрени при РС выявлена в большом поперечном исследовании Y. D. Fragoso et al. (2019): МГ была диагностирована у 54,1 % из 746 пациентов, а ГБН у 42,9 %, при этом 12 % имели хроническую МГ, а 47,2 % имели по крайней мере 7 дней с мигренью в месяц. Умеренные или сильные приступы головной боли зарегистрированы у 69,9 % пациентов с цефалгиями [13].

Систематический обзор и метаанализ P. Gklinos и D. D. Mitsikostas, опубликованный в 2024 г. и включивший 23 исследования и 5440 пациентов, свидетельствует о высокой распространенности любых видов ГБ (58 %), включая мигрень (30 %) среди пациентов с РС, по сравнению с общей популяцией: 52 % и 14 % соответственно. Авторы высказывают предположение, что мигрень может являться закономерным коморбидным состоянием при РС, а также быть специфичным симптомом у некоторых пациентов с радиологически-изолированным синдромом (РИС). Результаты этого метаанализа свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения особенностей цефалгического синдрома у пациентов с диагнозом РС и РИС, включая долгосрочное наблюдение [14].

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова проводится моноцентровое обсервационное

ретроспективное когортное исследование ГБ у пациентов с РС. В исследование включаются пациенты старше 18 лет с диагнозом «рассеянный склероз» согласно критериям McDonald 2017/2010 г., обратившихся за медицинской помощью в период 2018 – 2024 гг. Диагноз ГБ устанавливался согласно Международной классификации головной боли 2018 г. (МКГБ). При отсутствии одного из критериев диагностики М устанавливался диагноз «возможная М», наличие/отсутствие ауры не учитывалось. Критерий невключения: возраст младше 18 и старше 75 лет, черепно-мозговая травма и/или травма шеи в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, психические расстройства, выраженное снижение когнитивных функций, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и эндокринные заболевания в стадии обострения или декомпенсации.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 27.0.

Предварительно все количественные переменные были проверены на соответствие нормальному распределению (оценка по критерию Шапиро – Уилка). Так как большинство показателей не имели нормального распределения, описательная статистика была представлена в виде медианы и квартилей Md [25 % – Q1, 75 % – Q3]. Сравнение групп проводилось с использованием U-критерия Манна – Уитни (непараметрический критерий для двух независимых выборок).

Описательная статистика для качественных данных представлена в виде частоты (доли и/или процента). Для анализа категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. При наличии множественных сравнений использовали поправку Бонферрони или поправку Сидака. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

На текущем этапе проанализированы данные 168 пациентов, среди которых 121 женщина (72 %) и 47 мужчин (28 %), медиана возраста на момент обращения 38 лет [31; 46], среди них 127 (75,59 %) пациентов с РРС, 26 (15,48 %) с ВПРС, 15 (8,93 %)

Таблица 1  
Встречаемость головной боли у пациентов с рассеянным склерозом

Table 1

## Prevalence of headaches in patients with multiple sclerosis

Головная боль	Тип течения			
	Всего, N=168	PPC, N=127	ВПРС + ППРС, N=41	TKФ p-value Sidak-adjusted
Количество пациентов с ГБ	62 (36,9 %)	55 (43,3 %)	7 (17,1 %)	0,003
ГБН	11(6,6 %)	9	2	
ГБН эпизодическая	4 (2,4 %)	4	0	
ГБН хроническая	7 (4,2 %)	5	5	1,000
Мигрень	37 (22 %)	33	4	
Мигрень эпизодическая	15 (8,9 %)	14	1	
Мигрень хроническая	12 (7,1 %)	9	3	0,031
Возможная мигрень	10 (6,0 %)	10	0	
Неклассифицированная головная боль	14 (8,3 %)	13	1	0,298
ЛИГБ	11 (6,5 %)	8	3	0,731

Примечание: ТКФ точный критерий Фишера, Sidak-adjusted — поправка Сидака.

Таблица 2  
Клинико-демографическая характеристика пациентов с мигренем и без головной боли

Table 2

## Clinical and demographic characteristics of patients with and without migraine headaches

Характеристика		РС без ГБ, N=106	РС + М, N=37	p-value
Пол	Мужской (n, %)	34 (32,1 %)	10 (27,0 %)	0,680 (TKФ)
	Женский (n, %)	72 (67,9 %)	27 (73,0 %)	
Возраст дебюта заболевания (Me [Q1; Q3])		31,0 [25,0; 39,0]	33,0 [24,0; 37,0]	0,843 (КМУ)
Длительность заболевания (Me [Q1; Q3])		4,0 [1,0; 10,0]	4,0 [1,0; 8,0]	0,921 (КМУ)
Тип течения (n, %)	PPC (1)	72(68,6 %)	33 (31,4 %)	0,043 (TKФ) $P_{1-2} = 0,046$ $P_{1-3} = 0,371$ $P_{3-2} = 0,958$
	ВПРС (2)	21(91,3 %)	2 (8,7 %)	
	ППРС (3)	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)	
	PPC/ППРС + ВПРС	34 (89,5 %)	4 (10,5 %)	0,016 (TKФ)
EDSS (Me [Q1; Q3])		3,5 [2,0; 6,0]	2 [2,0; 3,5]	0,046 (КМУ)
ПИТРС (n, %)		21 (56,8 %)	59(55,7 %)	1,00 (TKФ)

Примечание: ТКФ — точный критерий Фишера; КМУ — критерий Манна — Уитни.

с ППРС, терапию ПИТРС получали 95 человек (56,5 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая встречаемость головных болей среди пациентов с рассеянным склерозом в нашей когорте составила 36,9 %, из них мигрень 22 %, ГБН 6,6 %, неклассифицированная головная боль (НГБ) 8,3 %, лекарственно-индуцированная головная боль (ЛИГБ) при наличии любой формы первичной ГБ 6,5 %. В зависимости от частоты приступов выделяли эпизодическую (<15 дней в месяц) и хроническую (>15 дней в месяц) формы головной боли.

В группе PPC М встречалась достоверно чаще ( $p=0,031$ ), чем в группе с прогрессирующими типами течения. Стоит отметить, что при сравнении

РРС с ППРС и ВПРС отдельно различий получено не было ( $p=0,903$ ), что, вероятно, связано с небольшим размером выборок, в связи с чем было принято решение об объединении прогрессирующих типов течения в одну группу, что соответствует современным представлениям и классификации типов течения РС по F. D. Lublin (2013) [15]. Значимых различий распространенности ГБН, НГБ и ЛИГБ между группами PPC и ВПРС + ППРС не получено. Более детальные данные представлены в табл. 1.

При сравнении групп пациентов без головной боли и с М (табл. 2) соотношение мужчин и женщин не различалось, возраст дебюта заболевания и длительность заболевания (срок с момента дебюта до периода госпитализации) также статистически не различались, также не было разницы между

Таблица 3

## Распределение видов головной боли по времени возникновения

Table 3

## Distribution of headache types by time of occurrence

Время дебюта ГБ	Тип течения			
	PPC, N = 127 n (%)	ППРС + ВПРС, N = 41 n (%)	Всего, N = 168 n (%)	TKF
ГБ до клинических проявлений РС	ГБН	4 (3,1 %)	1 (2,4 %)	5 (3,0 %)
	Мигрень	27 (21,3 %)	3 (7,3 %)	30 (17,9 %)
	НГБ	6 (4,7 %)	1 (2,4 %)	7 (4,2 %)
ГБ при манифестации РС	ГБН	0	0	0
	Мигрень	4 (3,1 %)	0	4 (2,4 %)
	М. статус	10 (7,9 %)	0	10 (6,0 %)
	НГБ	7 (5,5 %)	0	7 (4,2 %)
ГБ после манифестации РС	ГБН	9 (7,1 %)	1 (2,4 %)	10 (6,0 %)
	Мигрень	31 (24,4 %)	4 (9,8 %)	35 (20,8 %)
	НГБ	6 (4,7 %)	1 (2,4 %)	7 (4,2 %)
ГБ при обострениях	ГБН	0	0	0
	Мигрень	7 (5,5 %)	0	7 (4,2 %)
	М. статус	2 (1,6 %)	0	2 (1,2 %)
	НГБ	1 (0,8 %)	0	1 (0,6 %)
ГБ только после начала терапии	ГБН	0	0	0
	Мигрень	1 (0,8 %)	0	1 (0,6 %)
	НГБ	1 (0,8 %)	0	1 (0,6 %)

группами по терапии ПИТРС. В то же время обнаружено достоверное различие ( $p=0,046$ ) между медианой шкалы оценки инвалидизации EDSS 2 [2,0; 3,5] балла в группе РС + М и группе РС без головной боли 3,5 [2,0; 6,0].

Отдельно были проанализированы данные о времени возникновения разных видов ГБ по отношению ко времени манифестации РС (первый клинический эпизод обострения, типичный для РС, с соответствующей картиной при нейровизуализации), различий между группами выявлено не было (табл. 3). Однако стоит отметить, что М встречалась часто до манифестации РС (17,9 %), но несколько чаще после нее (20,8 %). Также обращают на себя внимание 8,4 % пациентов, у которых М диагностирована в момент дебюта РС, из которых 6,0 % имели некупируемый мигренозный статус (типичный изнуряющий приступ М, длищийся более 72 часов). НГБ встречалась до клинических проявлений, в дебюте РС, а также позднее в течение заболевания с одинаковой частотой (4,2 % в каждой группе), а ГБН чаще наблюдалась после дебюта РС, чем до (6,0 % и 3,0 % соответственно). Необходимо подчеркнуть, что обострения при ППРС и ВПРС не учитывались, а ГБ после начала ПИТРС возникла только у 2 человек.

Наши данные демонстрируют высокую распространенность М у пациентов с РС (22 %), что

частично согласуется с данными других авторов [1–14, 16]. Это же касается хронической формы М – 7,1 % в данной когорте и 3–4 % в общей популяции [17]. В общей структуре группы выделяется ЛИГБ, возникшая на фоне хронических форм ГБН и М (6,5 %). Подобная распространенность хронической М и ЛИГБ может свидетельствовать о высоком риске хронизации головной боли у пациентов с РС, и, следовательно, о негативном влиянии на качество жизни.

Клинико-демографические характеристики в группах РС с ГБ и без нее, полученные в нашей выборке, отчасти расходятся с данными других публикаций, так, возраст дебюта РС и женский пол не показали более высокую частоту в группе РС и М по сравнению с группой РС без ГБ. Мы отдельно выделили показатель «длительность заболевания» и проанализировали общую картину по приему ПИТРС без конкретизации препаратов и не нашли отличий (табл. 2). В то же время, различие уровня инвалидизации по шкале EDSS и превалирование М при РС согласуется с мировыми данными и может говорить о потенциальной связи патофизиологического механизма этих двух нозологий.

Особенность нашего исследования заключается в стратификации видов ГБ по времени возникновения (табл. 3). Интересно, что ряд пациентов отмечали приступы М (2,4 %) и некупируемый

мигренозный статус (6,0 %) в дебюте РС и чуть реже при обострениях, но подавляющее большинство регистрировали их до и после появления симптомов РС. В настоящее время в литературе активно обсуждается сочетание этих двух заболеваний: является ли М фактором риска развития РС, принимая во внимание нарушение структуры гематоэнцефалического барьера во время приступов, или следствием и ранним сигналом аутоиммунного процесса ЦНС с вовлечением третичных В-клеточных фолликулов в оболочках мозга и/или поражением ключевых структур антиоцепции [18].

ГБН в нашей выборке встречалась редко (6,6 %) и хроническая форма превалировала над эпизодической. Ряд авторов отмечают распространность ГБН преимущественно у пациентов с прогрессирующими типами течения РС. ГБН превосходит М по распространенности в общей популяции, однако при РС встречается на том же уровне или реже. Одна из причин редкой диагностики эпизодической формы ГБН – это низкий уровень боли и незначительное нарушение социальной активности (что не побуждает пациента обращать на нее внимание и консультироваться у специалиста), зачастую диагностируется уже хроническая форма, которую иногда сложно дифференцировать с хронической М ввиду изменения болевого фенотипа последней при хронизации.

Отдельного внимания заслуживает НГБ, в которую вошли все варианты ГБ, не систематизированные согласно критериям МКГБ-3 в самостоятельную нозологическую единицу. Среди данных ГБ отмечались схожие с М приступы, и таких было большинство, однако полноценный диагноз «возможной М» установить не представлялось возможным, что побудило нас выделить эту группу отдельно. Ряд пациентов отмечали НГБ так же, как и М: до развития РС, в дебюте и после него (в каждой из групп по 4,2 %).

Опубликованные нами данные представляют собой одно из первых свидетельств, что рассеянный склероз является одним из факторов трансформации эпизодической формы М в хроническую и дополнительным фактором риска развития ЛИГБ. В связи с этим тщательное наблюдение за подобной категорией пациентов и своевременно назначенная профилактическая терапия эпизодической М может предупредить развитие хронизации цефалгии и значительно повысить качество жизни пациентов.

Изучение эффективности терапии приступа и профилактики М и ГБН у когорты пациентов с РС не входило в задачи данной работы. Но в то же время мы выяснили, что часть из них не принимала профилактическую терапию М и не была обучена правильной тактике купирования приступа, что также могло способствовать хронизации М и развитию ЛИГБ.

Нельзя исключить возможную патогенетическую связь М и РС. Так, нами установлено, что часть обследованных пациентов в дебюте РС, а также при последующем обострении РС испытывали ГБ, соответствующие клиническим признакам М, что может быть связано с общим патофизиологическим механизмом асептического воспаления, характерным как для М, так и РС. Появление мигренозных головных болей наряду с другими признаками поражения нервной системы может иметь дополнительную диагностическую ценность при верификации дебюта/обострения РС. Указанные предположения требуют дальнейших исследований на более масштабной выборке с проспективным дизайном.

Различие в степени ивалидизации, а также высокую частоту встречаемости М именно у пациентов с ремиттирующим типом течения РС, вероятно, можно объяснить молодым возрастом пациентов и превалированием воспаления над нейродегенерацией на более ранней ремиттирующей стадии РС по сравнению с прогрессирующими формами (в том числе за счет более массивной пенетрации активированных иммунокомpetентных клеток с периферии).

Ограничением нашего исследования является его ретроспективный характер, отсутствие контрольной группы, а также сравнительно небольшая выборка пациентов (что связано с предварительным анализом обработанных данных для определения дальнейших направлений исследования). Однако получение таких сведений в данном формате может косвенно свидетельствовать о более значимых результатах будущих целевых исследований этой темы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте М и других цефалгий у пациентов с РС. Достоверно более высокая частота М выявлена при ремиттирующей форме РС, что может быть связано с известной большей выраженностью воспалительного компонента патогенеза на этой стадии демиелинизирующего заболевания. Выявленные закономерности отчасти соотносятся с данными мировой литературы и требуют дальнейшего изучения для определения возможных патогенетических взаимосвязей РС и М с целью оптимизации терапии.

## Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

## Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

## Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kister I., Caminero A. B., Monteith T. S. et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course // J Headache Pain. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 417–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-010-0237-9>.
2. Villani V., Prosperini L., Ciuffoli A. et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study // Neurol Sci. – 2008. – Vol. 29, № Suppl. 1. – S146–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-008-0908-3>.
3. D'Amico D., La Mantia L., Rigamonti A. et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis // Cephalgia. – 2004. – Vol. 24, № 11. – P. 980–4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x>.
4. Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S. et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily // Cephalgia. – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1163–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01662.x>.
5. Putzki N., Pfriem A., Limmroth V. et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis // Eur J Neurol. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 262–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x>.
6. Möhrke J., Kropp P., Zettl U. K. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e69570. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069570>.
7. Vacca G., Marano E., Brescia Morra V. et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study // Neurol Sci. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 133–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0805-1>.
8. Moisset X., Ouchchane L., Guy N. et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis // Pain. – 2013. – Vol. 154, № 12. – P. 2691–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.050>.
9. Beckmann Y., Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis // Mult Scler Relat Disord. – 2019. – Vol. 27. – P. 112–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.022>.
10. Gebhardt M., Kropp P., Jürgens T. P. et al. Headache in the first manifestation of Multiple Sclerosis - Prospective, multicenter study // Brain Behav. – 2017. – Vol. 7, № 12. – P. e00852. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.852>.
11. Wang L., Zhang J., Deng Z. R. et al. The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis // Brain Behav. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. e01830. <https://doi.org/10.1002/brb3.1830>.
12. Mirmosayyeb O., Barzegar M., Nehzat N. et al. The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Neuroscience. – 2020. – Vol. 79. – P. 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.06.021>.
13. Fragoso Y. D., Adoni T., Alves-Leon S. V. et al. Migraine in 746 patients with multiple sclerosis // Arq Neuropsiquiatr. – 2019. – Vol. 77, № 9. – P. 617–21. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190100>.
14. Gklinos P., Mitsikostas D. D. Headache Disorders in Multiple Sclerosis: Is there an association? A systematic review and meta-analysis // Multiple Sclerosis and Related Disorders. – 2024. – Vol. 85. – P. 105536. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105536>.
15. Lublin F. D., Reingold S. C., Cohen J. A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions // Neurology. – 2014. – Vol. 83, № 3. – P. 278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
16. Rasmussen B. K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study // Journal of clinical epidemiology. – 1991. – Vol. 44, № 11. – P. 1147–1157. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2).
17. Stovner L. J., Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project // The journal of headache and pain. – 2010. – Vol. 11. – P. 289–299. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>.
18. Kister I., Munger K. L., Herbert J., Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II // Multiple Sclerosis Journal. – 2012. – Vol. 18, № 1. – P. 90–97. <https://doi.org/10.1177/1352458511416487>.

## REFERENCES

1. Kister I., Caminero A. B., Monteith T. S. et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course // J Headache Pain. 2010;11(5):417–25. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-010-0237-9>.
2. Villani V., Prosperini L., Ciuffoli A. et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study // Neurol Sci. 2008;29(Suppl. 1):S146–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-008-0908-3>.
3. D'Amico D., La Mantia L., Rigamonti A. et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis // Cephalgia. 2004;24(11):980–4. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00790.x>.
4. Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S. et al. Headache and multiple sclerosis: a population-based case-control study in Catania, Sicily // Cephalgia. 2008;28(11):1163–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01662.x>.
5. Putzki N., Pfriem A., Limmroth V. et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis // Eur J Neurol. 2009;16(2):262–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02406.x>.
6. Möhrke J., Kropp P., Zettl U. K. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process // PLoS One. 2013;8(8):e69570. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069570>.
7. Vacca G., Marano E., Brescia Morra V. et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity. A case-control study // Neurol Sci. 2007;28(3):133–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-007-0805-1>.
8. Moisset X., Ouchchane L., Guy N. et al. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis // Pain. 2013;154(12):2691–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.050>.
9. Beckmann Y., Türe S. Headache characteristics in multiple sclerosis // Mult Scler Relat Disord. 2019;27:112–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.022>.
10. Gebhardt M., Kropp P., Jürgens T. P. et al. Headache in the first manifestation of Multiple Sclerosis - Prospective, multicenter study // Brain Behav. 2017;7(12):e00852. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.852>.
11. Wang L., Zhang J., Deng Z. R. et al. The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis // Brain Behav. 2021;11(1):e01830. <https://doi.org/10.1002/brb3.1830>.

12. Mirmosayyeb O., Barzegar M., Nehzat N. et al. The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Neuroscience. 2020;79:33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.06.021>.
13. Fragoso Y. D., Adoni T., Alves-Leon S. V. et al. Migraine in 746 patients with multiple sclerosis // Arq Neuropsiquiatr. 2019;77(9):617–21. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20190100>.
14. Gklinos P., Mitsikostas D. D. Headache Disorders in Multiple Sclerosis: Is there an association? A systematic review and meta-analysis // Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2024;85:105536. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105536>.
15. Lublin F. D., Reingold S. C., Cohen J. A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions // Neurology. 2014;83(3):278–286. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>.
16. Rasmussen B. K., Jensen R., Schroll M., Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study // Journal of clinical epidemiology. 1991;44(11):1147–1157. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90147-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90147-2).
17. Stovner L. J., Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project // The journal of headache and pain. 2010;11:289–299. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>.
18. Kister I., Munger K. L., Herbert J., Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II // Multiple Sclerosis Journal. 2012;18(1):90–97. <https://doi.org/10.1177/1352458511416487>.

### Информация об авторах

**Терещенко Николай Михайлович**, врач-невролог, старший лаборант кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9594-8926; **Амелин Александр Витальевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6437-232X; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Вербицкая Елена Владимировна**, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, зав. отделом фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID 0000-003-3770-993x.

### Information about authors

**Tereshchenko Nikolai M.**, Neurologist, Senior Laboratory Assistant of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9594-8926; **Amelin Alexandr V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6437-232X; **Totolyan Natalya A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203; **Verbitskaya Elena V.**, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Head of the Department of Pharamcoepidemiology and Biomedical Statistics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID 0000-003-3770-993x.



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.9-08 : 615.212.7

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-85-94>

**Т. С. Ярославцева<sup>1\*</sup>, А. Н. Холодная<sup>1</sup>, М. В. Ветрова<sup>1</sup>, Е. А. Блохина<sup>1</sup>, Е. В. Вербицкая<sup>1</sup>, Э. Э. Звартай<sup>1</sup>, Е. М. Крупицкий<sup>1, 2</sup>, Д. А. Лиознов<sup>1, 3</sup>**

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17

## ПРИВЕРЖЕННОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОПИОИДОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ КУРСОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАЛТРЕКСОНОМ

Поступила в редакцию 01.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Оптимальная приверженность антиретровирусной терапии (АРВТ) — ключевой фактор достижения неопределенной вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ). Среди людей с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО) уровень приверженности для подавления виремии недостаточный. Лечение СЗО способствует повышению приверженности АРВТ и эффективности лечения ВИЧ-инфекции.

**Цель** — оценить приверженность АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с СЗО, получающих лечение налтрексоном в пероральной или имплантируемой лекарственных формах, и сопоставить данные, полученные с помощью Опросника оценки приверженности (ООП), электронного мониторинга приема препаратов (ЭМПП), и ВН ВИЧ в динамике.

**Методы и материалы.** 200 больных с ВИЧ-инфекцией (стадия IV А – IV Б) и СЗО после курса детоксикации были распределены на две группы (по 100 в каждой), где получали терапию пероральной (ПН) или имплантируемой (ИН) формой налтрексона в течение 48 недель одновременно с назначением АРВТ. Показатели приверженности АРВТ: 1) индекс приверженности (ИП) (данные ООП); 2) ЭМПП — соотношение числа фактических открытий к числу открытий, которые должны быть сделаны (% «правильных открытий»); 3) динамика уровня ВН ВИЧ.

**Результаты.** Приверженность АРВТ по ИП и ЭМПП значимо выше у пациентов, завершивших терапию СЗО налтрексоном по сравнению с досрочно прервавшими ( $92,4 \pm 15,17$  vs  $89,32 \pm 21,33$ ,  $p < 0,001$  и  $73,3 \pm 22,0$  % vs  $65,10 \pm 32,1$  %,  $p = 0,038$  соответственно). Установлена значимая корреляция между ИП и ЭМПП ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,0001$ ); и умеренная каждого метода в отдельности с разницей ВН ВИЧ в динамике (ИП,  $r = 0,306$ ,  $p = 0,0002$ ; ЭМПП,  $r = 0,305$ ,  $p = 0,0002$ ).

**Заключение.** Стабилизация ремиссии СЗО способствует повышению приверженности АРВТ и улучшению исходов лечения ВИЧ-инфекции. Результаты демонстрируют согласованность показателей объективного и субъективного методов оценки приверженности АРВТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией и СЗО.

**Ключевые слова:** синдром зависимости от опиоидов, ВИЧ-инфекция, приверженность, индекс приверженности, антиретровирусная терапия, налтрексон

**Для цитирования:** Ярославцева Т. С., Холодная А. Н., Ветрова М. В., Блохина Е. А., Вербицкая Е. В., Звартай Э. Э., Крупицкий Е. М., Лиознов Д. А. Приверженность антиретровирусной терапии больных ВИЧ-инфекцией с синдромом зависимости от опиоидов, получающих курсовое лечение налтрексоном. Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):85–94. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-85-94>.

\*Автор для связи: Татьяна Сергеевна Ярославцева, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8. E-mail: tatiyanayaroslavtseva@gmail.com.

Tatiana S. Yaroslavtseva<sup>1\*</sup>, Anastasia N. Kholodnaya<sup>1</sup>, Marina V. Vetrova<sup>1</sup>,  
Elena A. Blokhina<sup>1</sup>, Elena V. Verbitskaya<sup>1</sup>, Edwin E. Zvartau<sup>1</sup>, Evgeny M. Krupitsky<sup>1,2</sup>,  
Dmitry A. Lioznov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

<sup>2</sup> V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology

3, Bekhtereva str., Saint Petersburg, Russia, 192019

<sup>3</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza

15/17, Prof. Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

## ADHERENCE TO ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV-INFECTED PERSONS WITH OPIOID DEPENDENCE RECEIVING NALTREXONE TREATMENT COURSE

Received 01.07.2025; accepted 03.10.2025

**Introduction.** Optimal adherence to antiretroviral therapy (ART) is a key factor in achieving an undetectable HIV viral load (HIV VL). Among people with opioid use disorder (OUD), it is insufficient to suppress viremia. Treatment of OUD helps to increase the adherence and effectiveness of ART and HIV outcomes.

**The objective** was to evaluate the adherence to ART in patients with HIV and OUD treated with naltrexone in oral or implantable formulations, and to compare the data obtained using the Adherence Assessment Questionnaire (AAQ), Electronic Monitoring of Treatment (EMT), and dynamic of HIV VL.

**Methods and materials.** 200 patients with HIV infection (IV A-IV B) with OUD who completed a course of detoxification were divided into two groups (100 in each), where they received oral (ON) or implantable (IN) naltrexone treatment for 48 weeks simultaneously with ART. Outcomes of ART adherence: 1) adherence index (AI) (based on AAQ data); 2) EMT – the ratio of the number of actual openings to the number of openings to be made («correct openings»); 3) dynamic of the HIV VL level.

**Results.** ART adherence to AI and EMT is significantly higher in patients who completed treatment with naltrexone compared with those who discontinued the treatment earlier ( $92.4 \pm 15.17$  vs.  $89.32 \pm 21.33$ ,  $p < 0.001$  and  $73.3 \pm 22.0\%$  vs.  $65.10 \pm 32.1\%$ ,  $p = 0.038$ , respectively). A significant correlation was found between AI and EMT ( $r = 0.78$ ,  $p = 0.0001$ ); and moderate for each method with the difference in HIV VL in dynamic (AI,  $r = 0.306$ ,  $p = 0.0002$ ; EMT,  $r = 0.305$ ,  $p = 0.0002$ ).

**Conclusion.** The stabilization of OUD remission helps to increase the ART adherence and improve the HIV outcomes. The results demonstrate the consistency of the objective and subjective methods for assessing ART adherence in patients with HIV and OUD.

**Keywords:** opioid use disorder, HIV infection, adherence, adherence index, antiretroviral therapy, naltrexone

**For citation:** Yaroslavtseva T. S., Kholodnaya A. N., Vetrova M. V., Blokhina E. A., Verbitskaya E. V., Zvartau E. E., Krupitsky E. M., Lioznov D. A. Adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected persons with opioid dependence receiving naltrexone treatment course. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):85–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-85-94>.

\* **Corresponding author:** Tatiana S. Yaroslavtseva, Pavlov University, 6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, 197089, Russia. E-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

В России общее количество проживающих с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2023 г. составило 810 400 с тенденцией к снижению регистрации новых случаев заболевания в 2022–2024 гг. как в стране в целом (с 55,6 до 48,4 тыс. человек), так и в Санкт-Петербурге (с 1924 до 1393 человек) [1]. С начала распространения ВИЧ в Российской Федерации ведущим путем заражения длительное время оставался парентеральный, связанный с инъекционным употреблением наркотиков. Хотя с 2014 г. отмечается тенденция к снижению числа новых случаев инфицирования при внутривенном употреблении наркотиков, доля людей, употребляющих инъекционные наркотики (ЛУИН), в структуре заболеваемости ВИЧ-инфекцией остается значительной (17,7 % в 2023 г.) [2].

Регулярный прием антиретровирусной терапии (АРВТ) на сегодняшний день – важнейшее услов-

ие эффективного подавления репликации ВИЧ в организме и предупреждения прогрессии заболевания. Кроме того, достижение неопределенной вирусной нагрузки ВИЧ снижает риски дальнейшего распространения инфекции в популяции [3].

Для достижения вирусологического и иммунологического ответа на терапию ВИЧ-инфекции приверженность лечению должна быть высокой (не менее 95 % предписанной АРВТ), что является ключевым фактором в контроле заболевания и снижении распространения ВИЧ-инфекции [4].

Активное употребление инъекционных наркотиков связано с худшей вовлеченностью людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в систему оказания медицинской помощи, начало АРВТ и более низкими показателями приверженности к ней [5, 6]. Согласно ряду исследований, формированию и улучшению приверженности АРВТ может способствовать лечение наркологического заболевания с последующей стабилизацией ремиссии опиоидной зависимости [7, 8]. Отметим, что в РФ основным

препаратором, зарегистрированным и доступным для лечения синдрома опиоидной зависимости (СЗО), является антагонист опиоидных рецепторов — налтрексон в пероральной, имплантируемой и инъекционной лекарственных формах. Депо-формы (имплантируемая и инъекционная) являются более эффективными в формировании ремиссии и профилактики рецидива зависимости от опиоидов [9–11], что частично решает проблему приверженности терапии СЗО [12].

Для оценки приверженности АРВТ существуют объективные и субъективные методы [4, 13–15]. К наиболее объективному прямому методу оценки можно отнести электронные капсулы для приема внутрь, представляющие собой современные устройства, которые позволяют регистрировать факт приема и попадания лекарства в желудок благодаря встроенным сенсорам или меткам, что обеспечивает наивысший уровень объективности. Но ввиду высокой стоимости и технологической сложности они редко используются вне рамок исследований.

Измерение концентрации антиретровирусных препаратов или их метаболитов в плазме и сухих пятнах крови, моче или образцах волос также дает прямую и объективную оценку приверженности, однако не позволяет оценить регулярность приема препаратов, а также долгостоящ и требует специального лабораторного оснащения.

Измерение с помощью электронных систем регистрации «в режиме реального времени» (электронный мониторинг приема препаратов, ЭМПП) дает подробную информацию о режиме приема, дате и времени открытия емкости, что также можно отнести к относительно объективной и точной оценке приверженности на фоне вышеописанных методов [16]. Следует отметить факт наличия корреляции данного метода с уровнем вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ) [17]. Но при этом метод не позволяет подтвердить сам факт приема препаратов. Системы ЭМПП также требуют существенных финансовых затрат и технического оснащения, из-за чего чаще применяются в клинических исследованиях.

В клинической практике широко используют субъективные методы — благодаря их удобству и практичности [18]. К ним относятся опросники оценки приверженности (ООП) [19], где пациент при заполнении указывает количество и причины пропусков приема препарата за определенный период. Данные, полученные на основании самоотчета больного, демонстрируют в среднем более высокий по сравнению с реальным уровнем приверженности из-за состояния памяти больного, а также желания «угодить» лечащему врачу, выдавая ответы, характеризующие его с положительной стороны [20].

Мониторинг ВН ВИЧ в плазме крови является стандартом оценки эффективности и привержен-

ности АРВТ. Стойко неопределенная вирусная нагрузка указывает на хорошую приверженность, в то же время отсутствие вирусологического ответа на АРВТ может быть признаком не только плохой приверженности, но и лекарственной устойчивости ВИЧ.

Таким образом, существующие методы оценки приверженности имеют ряд ограничений, и анализ получаемых результатов зачастую требует критического подхода. Поэтому при выборе оптимальных стратегий мониторинга приверженности в ведении больных ВИЧ-инфекцией с опиоидной зависимостью необходимо учитывать точность измерения, ее доступность и практичность использования.

Нам не удалось найти опубликованных результатов применения метода ООП и его сопоставимости с данными объективных методов оценки приверженности в российской популяции. Учитывая культурные и социальные отличия зарубежных когорт, представляет особый интерес изучение приверженности в российской популяции ЛЖВ с опиоидной зависимостью, которые начали прием АРВТ в сочетании с терапией налтрексоном.

**Цель** исследования — оценить приверженность АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с СЗО, получающих курсовое лечение налтрексоном в пероральной или имплантируемой лекарственных формах, и сопоставить данные, полученные с помощью опросника оценки приверженности, электронного мониторинга, и определения вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови в динамике.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности применения налтрексона в имплантируемой и пероральной лекарственных формах для стабилизации ремиссии СЗО и улучшения приверженности АРВТ включено 200 больных ВИЧ-инфекцией в стадии IV A – IV B, завершивших курс стационарной детоксикационной терапии с целью купирования синдрома отмены опиоидов, а также в течение последнего года и более не получавшие АРВТ. Набор проводился в СПбГБУЗ и ГБУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (далее Центры СПИД) с июля 2011 г. по апрель 2015 г. Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение всех процедур, предусмотренных протоколом исследования. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова (выписка из протокола № 104 от 28 сентября 2009 г.).

Больные были случайным образом распределены в две группы лечения, по 100 человек в каждой, где получали терапию одной из лекарственных форм налтрексона в течение 48 недель.

Одновременно с началом лечения налтрексоном всем участникам была назначена антиретровирусная терапия. Кроме фармакологической поддержки при каждом посещении исследовательского центра пациенты получали индивидуальное наркологическое консультирование, направленное на поддержание ремиссии СЗО, а также на формирование и улучшение приверженности наркологическому лечению и приему АРВТ. Формирование групп проводилось по схеме блочной рандомизации с соотношением 1:1 со стратификацией по полу, показателям ВН ВИЧ и CD4-лимфоцитов.

Основными критериями включения в исследования были: возраст более 18 лет; ВН ВИЧ  $>1000$  копий/мл, и/или количество CD4-лимфоцитов периферической крови 350 клеток/ $\mu\text{мл}$  и ниже; в течение последнего года и более (или никогда) не получавшие АРВТ; диагноз СЗО согласно критериям МКБ-10; завершенный курс стационарной терапии по купированию синдрома отмены опиоидов; отсутствие признаков физической зависимости от опиоидов на момент включения; отрицательный тест на содержание опиоидов в моче и отрицательная налоксоновая проба.

Назначение АРВТ и их выдачу участникам исследования в течение всего периода исследования осуществляли врачи-инфекционисты Центров СПИД одновременно с началом лечения СЗО налтрексоном. Схемы АРВТ назначались в соответствии с действующими на момент проведения исследования клиническими рекомендациями. Распределение схем между группами лечения представлены в табл. 1.

Прочие процедуры исследования проводились на двух базах: в лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ им. И. П. Павлова — для больных, проживающих в Санкт-Петербурге, и в ГБУЗ «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А. Я. Гриненко» — для пациентов Ленинградской области.

В качестве препарата для лечения СЗО в исследовании использовался блокатор опиоидных рецепторов налтрексон в двух лекарственных формах: пероральной и пролонгированной (имплантат, Продетоксон®). Больным группы налтрексона-имплантата (ИН) (1000 мг) проводили имплантацию каждые 12 недель (всего 4 имплантации) и выдавали плацебо пероральной формы препарата для ежедневного приема; больные группы перорального налтрексона (ПН) (50 мг) принимали его ежедневно и получали имплантат-плацебо 1 раз в 12 недель. Первые 24 недели больные посещали исследовательский центр 1 раз в две недели, последующие 24 недели — 1 раз в четыре недели.

В случае подтвержденного рецидива СЗО участник исключался из наркологической части лечения, но при желании продолжал участие в исследовании и посещение клинического центра. Случаи

рецидива СЗО (восстановления физиологической зависимости от опиоидов) подтверждались с помощью налоксонового теста.

На каждом визите проводили: общий медицинский осмотр пациента; сбор информации и заполнение оценочных психометрических шкал, опросника по оценке приверженности АРВТ; тестирование на содержание наркотиков в моче; регистрация нежелательных явлений (НЯ) и забор биообразцов крови для контроля безопасности лечения, а также определения количества CD4-лимфоцитов и уровня ВН ВИЧ в плазме крови в динамике; контроль приема АРВТ и считывание данных электронной мониторинговой системы приема препаратов (ЭМПП) АРВТ и сбор данных о визитах в центры СПИДа.

Для оценки приверженности приему АРВТ использовали следующие методы.

1. Метод электронного мониторинга приема препаратов разработан компанией Aardex, Zug, Швейцария. В системах ЭМПП каждое открытие контейнера с препаратом фиксируется с помощью микрочипа, расположенного в крышке емкости. Один препарат из схемы АРВТ с предпочтительным режимом приема два раза в день загружался в емкость один раз в месяц на визите в исследовательский центр (остальные препараты из схемы пациент принимал без системы электронной регистрации), и с помощью системы ЭМПП проводилась регистрация даты и времени каждого открытия емкости. На каждом визите с помощью специального считающего устройства эта информация загружалась и сохранялась в программе. Оценка приверженности АРВТ проводилась по соотношению числа фактических открытий емкости к числу открытий, которые должны были быть сделаны за весь период приема АРВТ в исследовании — процент «правильных открытий».

2. Опросник оценки приверженности АРВТ (ООП), разработанный Группой по клиническим исследованиям по СПИДу (англ. ACTG (AIDS Clinical Trial Group) Adherence Questionnaire) [19, 21], включающий в себя пять вопросов: 1) вопросы о пропусках приема АРВ препаратов за последние четыре дня накануне заполнения; 2) точность следования рекомендациям по режиму приема препарата; 3) соблюдение инструкций по приему; 4) уточнение факта пропусков приема АРВ препаратов; 5) уточнение факта пропуска приема препарата за последние выходные.

Участники заполняли ООП с момента начала приема АРВТ на каждом визите самостоятельно или вместе с врачом-исследователем.

Приверженность по данным ООП оценивалась по индексу приверженности (ИП) АРВТ (от 0 до 100), рассчитанному на основании ответов, полученных на 4 вопроса ООП (вопрос о пропусках АРВТ за последние выходные был исключен из анализа) [22].

Таблица 1

## Распределение схем АРВТ между группами лечения

Table 1

## Distribution of ART regimens between treatment groups

	ИН, n <sup>(5)</sup>	ПН, n <sup>(6)</sup>	Всего, n
2 НИОТ <sup>(1)</sup> + ИП <sup>(2)</sup>	51	50	101
2 НИОТ + ННИОТ <sup>(3)</sup>	28	33	61
1 НИОТ + ИП	9	7	16
2 НИОТ + ИИ <sup>(4)</sup>	5	5	10
Другие комбинации	7	5	12

Примечание: режимы приема АРВТ: <sup>(1)</sup> НИОТ = нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; <sup>(2)</sup> ИП – ингибитор протеазы; <sup>(3)</sup> ННИОТ – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; <sup>(4)</sup> ИИ – ингибитор интегразы; <sup>(5,6)</sup> распределение схем лечения АРВТ по количеству пациентов (n) между группами лечения: ИН<sup>(5)</sup> и ПН<sup>(6)</sup>. Все варианты схем лечения были в равной степени распределены между группами ИН и ПН.

3. Определение уровня ВН ВИЧ в плазме крови при включении больного в исследование через 24 и 48 недель. ВН ВИЧ считалась неопределенной при результате <400 копий в мл (нижний порог чувствительности тест системы для определения количества копий ВИЧ в плазме крови).

4. В качестве дополнительного метода использовали данные самоотчета пациента о приеме АРВТ и его визитах в Центр СПИД, которые сопоставляли со сведениями из амбулаторных карт Центров.

Статистический анализ был проведен с использованием программного обеспечения SAS 9.4. Для описания данных использовали: при нормальном распределении – M (SD), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; для распределений, отличных от нормального – Me (min; 25%; 75%; max) – медиана (минимальное значение; 25-й; 75-й процентили; максимальное значение) соответственно. Межгрупповые сравнения в отношении нормально распределенных количественных признаков выполняли посредством дисперсионного анализа, либо t-теста. Для сравнения качественных признаков использовали критерий независимости  $\chi^2$ .

Для межгрупповых сравнений различий показателей приверженности между группами был использован точный критерий Фишера и рассчитано отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом 95 %. Анализ выживаемости Каплана – Мейера с лог-ранк-критерием значимости применялся для оценки длительности удержания в программах терапии ВИЧ-инфекции и наркологического лечения. За критический уровень значимости для всех разделов исследования принято  $p=0,05$ .

Проводили корреляционный анализ результатов оценки приверженности по ИП (ООП) и данным ЭМПП (% «правильных» открытий контейнера с препаратом) путем расчета коэффициента Пирсона. Определили также коэффициент Спирмена для корреляции результатов оценки ИП (ООП) и ЭМПП по отдельности с разницей показателей ВН ВИЧ на визите первичной оценки и

через 48 недель лечения, преобразованной в  $\log_{10}$ . Все пропущенные результаты ВН ВИЧ были расценены как >400 копий/мл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст участников составил 32,8 (4,6) года, около 1/3 пациентов были женщины ( $n=57$  (28,5 %)), средняя продолжительность ВИЧ-инфекции – 8,5 (3,6) лет и зависимость от опиоидов – 12,9 (4,3) лет. Все пациенты были с IV стадией ВИЧ-инфекции (IV А – IV Б) и нуждались в назначении АРВТ. Средний показатель ВН ВИЧ на момент включения в исследование составил 133 457 (95 %-й ДИ: 85771 – 181143) копий/мл, CD4-лимфоцитов – 235 (95 %-й ДИ: 213 – 256) клеток/мкл. Большинство больных ( $n=173$  (86,5 %)) были с хроническим вирусным гепатитом С, и 34 участника (17 %) с хроническим вирусным гепатитом В.

Основные демографические и клинические характеристики участников, распределенных по группам лечения налтрексоном (ПН и ИН), на момент включения в исследование, представлены в табл. 2.

Число больных, продолжающих прием АРВТ через 48 недель терапии (ИН 46 % ( $n=46$ ) vs ПН 32 % ( $n=32$ ); ОШ: 1,38; 95 %-й ДИ: 1,02 – 3,22;  $p=0,04$ ), было значимо выше в группе депо формы налтрексона по сравнению с пероральной, как и количество больных, полностью завершивших наркологическое лечение (32 % ( $n=32$ ) vs 17 % ( $n=17$ ); точный критерий Фишера  $p=0,02$ ).

Приверженность больных АРВТ как по ИП (ООП), так и согласно данным ЭМПП была значимо выше в группе завершивших 48-недельный курс терапии СЗО налтрексоном по сравнению с досрочно прервавшими наркологическое лечение, вне зависимости от его лекарственной формы ( $92,4 \pm 15,2$  vs  $89,3 \pm 21,3$ ,  $p<0,001$  и  $73,3 \% \pm 22,0$  vs  $65,1 \% \pm 32,1$ ,  $p=0,038$  соответственно). При этом как по индексу приверженности (ООП), так и

Таблица 2

**Демографические и клинические характеристики участников на момент включения в исследование по группам терапии**

Table 2

**Demographic and clinical characteristics of the participants at the enrollment by the therapy group**

Группа		ПН	ИН	Общее число
Количество участников		100	100	200
Возраст (лет), M±SD		32,3±4,49	33,2±4,62	32,8±4,57
Пол	Мужской, N (%)	72 (72)	71 (71)	143 (71,5)
	Женский, N (%)	28 (28)	29 (29)	57 (28,5)
Образование, годы, M±SD		11,4±2	11,1±2,1	11,25±2,1
Работа (да), N (%)		37 (37)	39 (39)	76 (76)
Длительность зависимости от опиоидов (годы), M±SD		12,9±4,22	13,0±4,51	12,9±4,35
Длительность ВИЧ-инфекции (годы), M±SD		8,5±3,58	8,5±3,71	8,5±3,64
Гепатит В, N (%)		17 (17)	17 (17)	34 (17)
Гепатит С, N (%)		85 (85)	88 (88)	173 (86,5)
ВН ВИЧ, копий/мл, M (95 % CI)		92038 (59365; 124712)	175316 (86004; 264627)	133457 (85771; 181143)
CD4-лимфоцитов, клеток/мкл, M (95 % CI)		220 (200; 241)	249 (212; 286)	235 (213; 256)
Рост, см, M±SD		173,2±13,39	173,4±7,39	173,3±10,79
Вес, кг, M±SD		67,2±10,70	67,2±9,03	67,2±9,88
Употребление алкоголя (грамм этанола/день), M±SD		11,6±24,9	10,0±33,2	10,8±29,1
АЛТ, Ед/л, M±SD		56,4±33,9	57,2±34,6	56,8±34,19
АСТ, Ед/л, M±SD		52,1±24,1	56,0±36,2	54,0±30,68
ГГТП, Ед/л, M±SD		66,3±44,03	78,0±83,57	72,1±66,82

П р и м е ч а н и е: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ; приведены средние значения данных (SD); (95 % CI) или количество (%); статистически значимые различия между группами лечения отсутствуют.

согласно данным ЭМПП статистически значимой разницы оценки приверженности между группами лечения налтрексоном (ПН vs ИН) через 48 недель терапии зарегистрировано не было ( $91,4\pm17,4$  vs  $93,8\pm13,9$ ,  $p=0,67$ ;  $70,2\pm29,0$  % vs  $66,6\pm28,5$  %,  $p=0,51$  соответственно).

Через 48 недель приема АРВТ ВН ВИЧ ниже определяемого уровня зарегистрировали практически в два раза чаще в группе завершивших курс лечения налтрексоном ( $n=49$ ) по сравнению с пациентами, досрочно его прервавшими ( $n=151$ ) вне зависимости от лекарственной формы препарата: 81,6 % ( $n=40$ ) vs 47,7 % ( $n=72$ ), ОШ = 4,04; 95 %-й ДИ: 2,16 – 7,58;  $p<0,0001$ . Как и средние показатели CD4-лимфоцитов, которые также были значимо выше у пациентов, удерживающихся в программе наркологического лечения на протяжении 48 недель, в сравнении с теми, кто выбыл из него (уровень CD4-лимфоцитов, клеток/мкл, медиана ( $Me$  ( $min - max$ )): 429 (265 – 560) vs 165 (121 – 276) (Mixed ANOVA  $F_{1,195}=12,4$ ;  $p=0,0005$ ), а также рост числа CD4-лимфоцитов с момента включения в исследование до его окончания: среднее ( $M$  ( $SD$ )): 206,2 (201,8) vs 67,3 (159,4);  $p<0,001$ ).

Вместе с тем, количество пациентов с неопределенной ВН ВИЧ через 48 недель исследования было значимо больше в группе налтрексона имплантата по сравнению с его пероральной формой (ИН 66 % ( $n=66$ ) vs ПН 50 % ( $n=50$ ); ОШ: 1,32; 95 %-й ДИ: 1,04 – 1,68;  $p=0,045$ ). Как и средняя продолжительность приема АРВ препаратов согласно самочтету в группе ИН была также выше по сравнению с группой ПН (40 недель (16 – 48) vs 21 неделя (14 – 42); лог-ранк:  $p=0,046$ ). Установлена выраженная корреляционная связь между результатами методов оценки приверженности по ИП и ЭМПП ( $r=0,78$ ,  $p=0,0001$ ).

Показатели приверженности АРВТ как по ИП (ООП), так ЭМПП, умеренно коррелировали с результатами динамического определения ВН ВИЧ в плазме крови (ИП,  $r=0,306$ ,  $p=0,0002$ ; ЭМПП,  $r=0,305$ ,  $p=0,0002$ ).

За весь период наблюдения у 61 участника было зарегистрировано как минимум одно нежелательное явление со сходным распределением между группами лечения. Все случаи зарегистрированных серьезных нежелательных явлений ( $n=7$ ) не были связаны с приемом налтрексона.

Результаты проведенного исследования демонстрируют согласованность показателей оценки приверженности с использованием объективного (ЭМПП) и субъективного (ООП) методов, а также результатов, полученных на основании определения ВН ВИЧ в плазме крови. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, полученными ранее в зарубежных исследованиях, в которых также была продемонстрирована корреляция данных самоотчета согласно опроснику оценки приверженности как с результатами ЭМПП [17, 23], так и на основании динамического определения ВН ВИЧ [24].

Следует подчеркнуть, что приверженность АРВТ согласно ООП, ЭМПП, а также количество пациентов с неопределенной ВН ВИЧ через 48 недель лечения были значимо выше в группе пациентов, которые полностью завершили наркологическое лечение, вне зависимости от лекарственной формы препарата, по сравнению с больными, прервавшими терапию ввиду рецидива СЗО. Даный факт свидетельствует о том, что стабилизация ремиссии СЗО и удержание в наркологическом лечении в целом способствует повышению приверженности АРВТ, помогая пациентам соблюдать режим наблюдения и лечения, что положительно оказывается на показателях лечения ВИЧ-инфекции, в частности на подавлении виремии и росте CD4-лимфоцитов.

Особого внимания заслуживает и тот факт, что депо-форма налтрексона способствует лучшему удержанию на терапии как наркологического заболевания, так и ВИЧ-инфекции, что подтверждается значимо большим количеством пациентов в группе имплантата с неопределенной ВН ВИЧ через 48 недель получения налтрексона и АРВТ. Возможность применения депо-формы налтрексона для лечения СЗО у ЛЖВ дает возможность эффективно справиться с проблемой низкой приверженности, особенно на начальных этапах становления ремиссии СЗО. В контексте обсуждаемых результатов также важно отметить, что в литературе отсутствуют данные о негативных последствиях применения налтрексона совместно с АРВТ у ЛЖВ [25]. Также важно отметить, что помимо фармакологической поддержки, позволяющей стабилизировать ремиссию СЗО, данная когорта пациентов нуждается в постоянном сопровождении со стороны медицинского персонала и оказания помощи на разных уровнях, включая психологическое сопровождение. Безусловно, привлечение и удержание пациентов с ВИЧ-инфекцией и зависимостью от опиоидов в службах помощи ЛЖВ требует комплексного подхода и улучшения межведомственного взаимодействия наркологических и инфекционных служб.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка комплексных мероприятий, направленных на стабилизацию ремиссии СЗО, включа-

ющих фармакологическую поддержку, важна для достижения оптимальной приверженности лечению больных ВИЧ-инфекцией и, за счет этого, повышения эффективности антиретровирусной терапии.

Опросник оценки приверженности терапии может быть использован как удобный и надежный инструмент для оценки приверженности АРВТ у больных ВИЧ-инфекцией с опиоидной зависимостью.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение. Заболеваемость населения социально значимыми болезнями. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 9.06.25).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 С. ББК 5.1.1(Рос)1 О11. ISBN 978-5-7508-2132-7. URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-\\_O-sostoyaniii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu\\_.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyaniii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf). (дата обращения: 9.06.25).
3. Boyd M. A., Boffito M., Castagna A., Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps // HIV medicine. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 3–11. <https://doi.org/10.1111/hiv.12708>.
4. Reynolds N. R. Adherence to antiretroviral therapies: state of the science // Curr HIV. – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 207–214. <https://doi.org/10.2174/1570162043351309>.
5. Uhlmann S., Wood E., Zhang R. et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users // Addiction. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 907–913. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02905.x>.
6. Westergaard R. P., Ambrose B. K., Mehta S. H. et al. Provider and clinic-level correlates of deferring antiretroviral therapy for people who inject drugs: a survey of North American HIV providers // Journal of the International AIDS Society. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 10. <https://doi.org/10.1186/1758-2652-15-10>.
7. McNamara K. F., Biondi B. E., Hernández-Ramírez R. U. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies

- Evaluating the Effect of Medication Treatment for Opioid Use Disorder on Infectious Disease Outcomes // Open Forum Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 8, № 8. – ofab289. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab289>.
8. Springer S. A., Di Paola A., Azar M. M. et al. Extended-Release Naltrexone Improves Viral Suppression Among Incarcerated Persons Living with HIV with Opioid Use Disorders Transitioning to the Community: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2018. – Vol. 78, № 1. – P. 43–53. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000001634>.
9. Foster J., Brewer C., Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels // Addict Biol. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 211–217. <https://doi.org/10.1080/1355621031000117446>.
10. Krupitsky E., Nunes E. V., Ling W. et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9776. – P. 1506–1513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60358-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60358-9).
11. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E. et al. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence // Arch Gen Psychiatry. – 2012. – Vol. 69, № 9. – P. 973–981. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a>.
12. Крупинский Е. М., Звартау Э. Э., Блохина Е. А. Применение различных лекарственных форм налтрексона для лечения зависимости от опиоидов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, № 11, Вып. 2. – С. 66–72.
13. Методы оценки, контроля и повышения приверженности антиретровирусной терапии. Методическое пособие для Медицинских специалистов по вопросам приверженности пациентов с ВИЧ-инфекцией АРВ терапии. Акулова М. В. Фонд развития МСП, 2016 г. URL: [metody\\_ocenki\\_prvverzhnosti\\_spdfund\\_2016.pdf](metody_ocenki_prvverzhnosti_spdfund_2016.pdf) (дата обращения: 26.05.25).
14. Baumgartner S. L., Buffkin D. E., Rukavina E. et al. A Novel Digital Pill System for Medication Adherence Measurement and Reporting: Usability Validation Study // JMIR Hum Factors. – 2021. – Vol. 8, № 4. – e30786. <https://doi.org/10.2196/30786>.
15. Bischof J. J., Chai P., Mohamed Y. et al. MyTPill: study protocol for a cross-over randomised controlled trial comparing novel strategies to monitor antiretroviral adherence among HIV+ prescription opioid users // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13, № 1. – e062805. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062805>.
16. Ailinger R. L., Black P. L., Lima-Garcia N. Use of electronic monitoring in clinical nursing research // Clinical nursing research. – 2008. – Vol. 17, № 2. – P. 89–97. <https://doi.org/10.1177/1054773808316941>.
17. Walsh J. C., Mandalia S., Gazzard B. G. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome // AIDS (London, England). – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 269–277. <https://doi.org/10.1097/00002030-200201250-00017>.
18. Maggiolo F., Ripamonti D., Arici C. et al. Simpler regimens may enhance adherence to antiretrovirals in HIV-infected patients // HIV Clin Trials. – 2002. – Vol. 3, № 5. – P. 371–378. <https://doi.org/10.1310/98b3-pwg8-pmyw-w5bp>.
19. Chesney M. A., Ickovics J. R., Chambers D. B. et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) // AIDS Care. – 2000. – Vol. 12, № 3. – P. 255–266. <https://doi.org/10.1080/09540120050042891>.
20. Rhead R., Masimirembwa C., Cooke G. et al. Might ART Adherence Estimates Be Improved by Combining Biomarker and Self-Report Data? // PLoS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 12. – e0167852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167852>.
21. About ACTG. URL: <https://actgnetwork.org/about-the-actg/> (дата обращения: 23.06.25).
22. Reynolds N. R., Sun J., Nagaraja H. N. et al. Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2007. – Vol. 46, № 4. – P. 402–409. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318158a44f>.
23. Buscher A., Hartman C., Kallen M. A., Giordano T. P. Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-naïve, HIV patients // HIV Clin Trials. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 244–254. <https://doi.org/10.1310/hct1205-244>.
24. Mannheimer S. B., Mukherjee R., Hirschhorn L. R. et al. The CASE adherence index: A novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy // AIDS care. – 2006. – Vol. 18, № 7. – P. 853–861. <https://doi.org/10.1080/09540120500465160>.
25. Fanucchi L., Springer S. A., Korthuis P. T. Medications for Treatment of Opioid Use Disorder among Persons Living with HIV // Curr HIV/AIDS Rep. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00436-7>.

## REFERENCES

1. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Zdravookhraneniye. Zabolevayemost' naseleniya sotsial'no znachimymi boleznyami. (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (accessed: 09.06.25).
2. O sostoyaniii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2023 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelyi i blagopoluchiya cheloveka, 2024. 364 s. BBK 5.1.1(Ros)1 O11. ISBN 978-5-7508-2132-7. (In Russ.). URL: [https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-\\_O-sostoyaniii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu\\_.pdf](https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyaniii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf). (accessed: 09.06.25).
3. Boyd M. A., Boffito M., Castagna A., Estrada V. Rapid initiation of antiretroviral therapy at HIV diagnosis: definition, process, knowledge gaps // HIV medicine. 2019;20(1):3–11. <https://doi.org/10.1111/hiv.12708>.
4. Reynolds N. R. Adherence to antiretroviral therapies: state of the science // Curr HIV. 2004;2(3):207–214. <https://doi.org/10.2174/1570162043351309>.
5. Uhlmann S., Wood E., Zhang R. et al. Methadone maintenance therapy promotes initiation of antiretroviral therapy among injection drug users // Addiction. 2010;105(5):907–913. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.02905.x>.
6. Westergaard R. P., Ambrose B. K., Mehta S. H. et al. Provider and clinic-level correlates of deferring antiretroviral therapy for people who inject drugs: a survey of North American HIV providers // Journal of the International AIDS Society. 2012;15(1):10. <https://doi.org/10.1186/1758-2652-15-10>.
7. McNamara K. F., Biondi B. E., Hernández-Ramírez R. U. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Evaluating the Effect of Medication Treatment for Opioid Use Disorder on Infectious Disease Outcomes // Open Forum Infectious Diseases. 2021;8(8):ofab289. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab289>.

8. Springer S. A., Di Paola A., Azar M. M. et al. Extended-Release Naltrexone Improves Viral Suppression Among Incarcerated Persons Living with HIV with Opioid Use Disorders Transitioning to the Community: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial // J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;78(1):43–53. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000001634>.
9. Foster J., Brewer C., Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels // Addict Biol. 2003;8(2):211–217. <https://doi.org/10.1080/1355621031000117446>.
10. Krupitsky E., Nunes E. V., Ling W. et al. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial // Lancet. 2011;377(9776):1506–1513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60358-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60358-9).
11. Krupitsky E., Zvartau E., Blokhina E. et al. Randomized trial of long-acting sustained-release naltrexone implant vs oral naltrexone or placebo for preventing relapse to opioid dependence // Arch Gen Psychiatry. 2012;69(9):973–981. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.1a>.
12. Krupitskiy E. M., Zvartau E. E., Blokhina E. A. Prime-neniye razlichnykh lekarstvennykh form naltreksona dlya lecheniya zavisimosti ot opioidov // Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2011;111(11(2)):66–72. (In Russ.).
13. Metody otsenki, kontrolyya i povysheniya priverzhennosti antiretrovirusnoy terapii. Metodicheskoye posobiye dlya Meditsinskikh spetsialistov po voprosam priverzhennosti patsiyentov s VICH-infektsiyey ARV terapii. Akulova M. V. Fond razvitiya MSP. (In Russ.). 2016: metody\_ocenki\_prverzhennosti\_spdfund\_2016.pdf (accessed: 26.05.25).
14. Baumgartner S. L., Buffkin D. E., Rukavina E. et al. A Novel Digital Pill System for Medication Adherence Measurement and Reporting: Usability Validation Study // JMIR Hum Factors. 2021;8(4):e30786. <https://doi.org/10.2196/30786>.
15. Bischof J. J., Chai P., Mohamed Y. et al. MyTPill: study protocol for a cross-over randomised controlled trial comparing novel strategies to monitor antiretroviral adherence among HIV+ prescription opioid users // BMJ Open. 2023;13(1):e062805. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062805>.
16. Ailinger R. L., Black P. L., Lima-Garcia N. Use of electronic monitoring in clinical nursing research // Clinical nursing research. 2008;17(2):89–97. <https://doi.org/10.1177/1054773808316941>.
17. Walsh J. C., Mandalia S., Gazzard B. G. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome // AIDS (London, England). 2002;16(2):269–277. <https://doi.org/10.1097/00002030-200201250-00017>.
18. Maggiolo F., Ripamonti D., Arici C. et al. Simpler regimens may enhance adherence to antiretrovirals in HIV-infected patients // HIV Clin Trials. 2002;3(5):371–378. <https://doi.org/10.1310/98b3-pwg8-pmyw-w5bp>.
19. Chesney M. A., Ickovics J. R., Chambers D. B. et al. Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) // AIDS Care. 2000;12(3):255–266. <https://doi.org/10.1080/09540120050042891>.
20. Rhead R., Masimirembwa C., Cooke G. et al. Might ART Adherence Estimates Be Improved by Combining Biomarker and Self-Report Data? // PLoS ONE. 2016;11(12):e0167852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167852>.
21. About ACTG. URL: <https://actgnetwork.org/about-the-actg/> (accessed: 23.06.25).
22. Reynolds N. R., Sun J., Nagaraja H. N. et al. Optimizing measurement of self-reported adherence with the ACTG Adherence Questionnaire: a cross-protocol analysis // J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46(4):402–409. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318158a44f>.
23. Buscher A., Hartman C., Kallen M. A., Giordano T. P. Validity of self-report measures in assessing antiretroviral adherence of newly diagnosed, HAART-naïve, HIV patients // HIV Clin Trials. 2011;12(5):244–254. <https://doi.org/10.1310/hct1205-244>.
24. Mannheimer S. B., Mukherjee R., Hirschhorn L. R. et al. The CASE adherence index: A novel method for measuring adherence to antiretroviral therapy // AIDS care. 2006;18(7):853–861. <https://doi.org/10.1080/09540120500465160>.
25. Fanucchi L., Springer S. A., Korthuis P. T. Medications for Treatment of Opioid Use Disorder among Persons Living with HIV // Curr HIV/AIDS Rep. 2019;16(1):1–6. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00436-7>.

## Информация об авторах

**Ярославцева Татьяна Сергеевна**, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2529-9243; **Холодная Анастасия Николаевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3751-9143; **Петрова Марина Владиславовна**, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9698-0327; **Блохина Елена Андреевна**, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддиктивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5811-9897; **Вербицкая Елена Владимировна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, руководитель отдела биомедицинской статистики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3770-993X; **Звартаву Эдуардович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3597-7482; **Крупицкий Евгений Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель Института Аддиктологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева (Санкт-Петербург, Россия), директор Института фармакологии им. А. В. Вальдмана, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0529-4525; **Лиознов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-7354.

#### Information about authors

**Yaroslavtseva Tatiana S.**, Research Fellow of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addiction Diseases, Psychopharmacology Department, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2529-9243; **Kholodnaia Anastasia N.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3751-9143; **Vetrova Marina V.**, Research Fellow of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addiction Diseases, Psychopharmacology Department, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9698-0327; **Blokhina Elena A.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addiction Diseases, Psychopharmacology Department, Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5811-9897; **Verbitskaya Elena V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, Head of the Department of Biomedical Statistics, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3770-993X; **Zvartau Edwin E.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3597-7482; **Krupitsky Evgeny M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Director for Research and Head of the Department of Addictology, V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology; Director of Valdman Institute of Pharmacology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0529-4525; **Lioznov Dmitry A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3643-7354.



Оригинальные работы / Original papers

© ⓘ Коллектив авторов, 2025

УДК 616.155.392.8-036.11-036.88 : 577.224

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>

Д. С. Буг<sup>1\*</sup>, Д. К. Жоголев<sup>1</sup>, К. С. Цвирко<sup>1</sup>, Н. Ю. Цветков<sup>1</sup>, И. М. Бархатов<sup>1</sup>,  
А. Н. Наркевич<sup>2</sup>, А. В. Тишков<sup>1</sup>, Е. В. Морозова<sup>1</sup>, Н. В. Петухова<sup>1</sup>, А. Д. Кулагин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет  
454141, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКОВ СМЕРТИ И ТРАНСФОРМАЦИИ В ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ПАТОГЕННОСТИ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53

Поступила в редакцию 17.06.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Миелодиспластические синдромы (МДС) неоднородны по своей морфологии, клиническим характеристикам, выживаемости пациентов и вероятности трансформации: наличие мутации *TP53* при МДС коррелирует с более высокой категорией риска, резистентностью к терапии, быстрой трансформацией и неблагоприятным исходом. Однако в настоящее время мало внимания уделяется степени функционального дефицита поврежденного гена вследствие мутаций.

**Цель** — разработка системы для стратификации риска у пациентов с МДС на основе оценки патогенности мутации в гене *TP53*.

**Методы и материалы.** Ретроспективно были проанализированы результаты мутационного анализа гена *TP53* 2343 взрослых пациентов с МДС при отсутствии известной делеции гена *TP53*, полученные в ходе работы Международной рабочей группы изучения миелодиспластического синдрома в 2022 г. Дополнительно был проведен анализ результатов исследования *TP53* пациентов Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова с МДС и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

**Результаты.** На основе ранее созданной системы классификации все пациенты были разделены на три группы: не имеющие мутации в *TP53*, имеющие патогенную мутацию и имеющие нейтральный генетический вариант. Были обнаружены различия в общей и безлейкозной пятилетней выживаемости между группами пациентов с патогенными и нейтральными мутациями согласно разработанной системе. Дополнительно на группе пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России была показана разница в беспрогрессивной выживаемости между группами пациентов с МДС или ОМЛ с патогенными и нейтральными вариантами согласно разработанной системе.

**Выводы.** Созданная информационная система может быть использована для поддержки принятия врачебных решений в случае обнаружения неинтерпретируемых вариантов в гене *TP53*. Универсальность использованных подходов позволяет адаптировать систему к другим генам и нозологиям.

**Ключевые слова:** молекулярная патология, мутация, клиническое значение, миелодиспластический синдром, оценка патогенности

**Для цитирования:** Буг Д. С., Жоголев Д. К., Цвирко К. С., Цветков Н. Ю., Бархатов И. М., Наркевич А. Н., Тишков А. В., Морозова Е. В., Петухова Н. В., Кулагин А. Д. Стратификация рисков смерти и трансформации в острый миелоидный лейкоз у пациентов с миелодиспластическим синдромом на основе оценки патогенности мутаций в гене *TP53*. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025; 32(3):95 – 103. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>.

\*Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Буг, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) – это группа клonalных заболеваний, затрагивающих стволовые клетки крови. Тактика ведения пациентов с МДС может варьировать в значительных пределах, от мониторинга состояния до химиотерапии или трансплантации стволовых клеток.

Чтобы определить наиболее подходящий план лечения для каждого пациента, используются шкалы оценки риска, такие как международная прогностическая балльная система (International Prognostic Scoring System (IPSS)), прогностическая балльная система Всемирной организации здравоохранения (the World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS)), IPSS пересмотренная (the Revised IPSS (IPSS-R)) и другие [1–3]. Эти шкалы помогают определять риски осложнений и принимать информированные решения об оптимальной тактике ведения пациента. IPSS была разработана в 1997 г. и использовалась для оценки прогноза пациентов с МДС. WPSS, созданная группой ученых GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo) в 2008 г., позволяет прогнозировать исход трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с МДС. IPSS-R представляет собой пересмотренную систему IPSS, выпущенную в 2012 г.

Наиболее важными факторами, определяющими риски осложнений, являются тяжесть цитопении, процент бластных клеток в крови и костномозге, а также наличие и тип хромосомных aberrаций. Известно, что прогрессия МДС ассоциирована с возникновением мутаций в гене *TP53* [4].

В целом, соматические мутации в гене *TP53* чаще всего обнаруживаются при злокачественных опухолях и связаны с неблагоприятным прогнозом [5–7]. Эти мутации возникают в 5–10 % случаев МДС и острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), приводя к снижению общей выживаемости и эффективности лечения [4].

Ранее был разработан высокоспециализированный алгоритм для классификации миссенс-

мутаций на основе их онкогенности, встречающиеся в человеческой популяции и эволюционной истории гена [8]. Он продемонстрировал более высокие чувствительность, специфичность и точность, чем любая другая программа-предиктор для оценки патогенности генетических вариантов, что было показано на наборе известных патогенных и доброкачественных миссенс-замен из базы данных ClinVar. Такой анализ типично используется для определения операционных характеристик программ-предикторов для оценки патогенности генетических вариантов [9, 10].

Система классификации предполагает две группы вариантов: повреждающие и нейтральные, с высокой и низкой прогнозируемой патогенностью соответственно. В сравнении с устоявшейся системой классификации вариантов ClinGen/CGC/VICC повреждающие варианты соотносятся с онкогенными, а нейтральные – с доброкачественными.

В данной работе была проведена валидация ранее разработанного алгоритма классификации с использованием анализа выживаемости (общей, безлейкозной и беспрогрессивной) на группе пациентов с МДС и ОМЛ с нейтральными и повреждающими вариантами согласно алгоритму.

**Цель** настоящего исследования заключается в применении разработанной системы классификации вариантов для категоризации пациентов с вариантами в гене *TP53* на две группы с различающимися рисками осложнений: с повреждающими и нейтральными вариантами.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Исследовалась клинические данные и результаты мутационного анализа проб 2343 пациентов, исследованных Международной рабочей группой (International Working Group (IWG)) по изучению МДС [11]. Критериями включения в исследование были: возраст от 18 лет, доля бластных клеток крови менее 20 %, лейкоцитов крови менее  $13 \times 10^9/\text{л}$ , известный мутационный статус гена *TP53* перед началом лечения. К критериям исключения относились любые aberrации семнадцатой хромосомы, обнаруженные цитогенетическими методами (кариотипированием или флюоресцентной гибридизацией *in situ*). Исследование проводилось в течение до 5 лет после установления диагноза. Половозрастная диаграмма для отобранных участников исследования отражена на рис. 1.

Группа состояла из 1388 мужчин и 955 женщин. Возраст пациентов варьировал от 18 до 98 лет, медиана составила 72 года (25-й перцентиль – 63 года, 75-й перцентиль – 78 лет). У обследованных наблюдалось следующие диагнозы: миелодиспластический синдром неуточненный (МДС-Н), МДС с изолированной делецией 5q (МДС-5q), МДС с избыtkом бластов (МДС-ИБ), МДС с мультилинейной дисплазией (МДС-МЛД), МДС с однолинейной

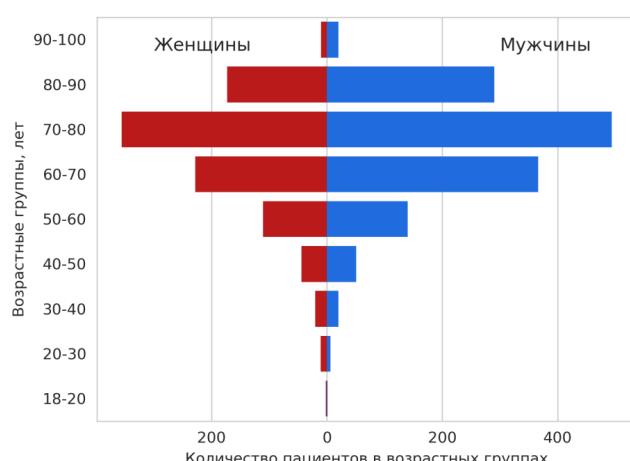


Рис. 1. Половозрастная диаграмма обследованных

дисплазией (МДС-ОЛД), МДС-МЛД с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС-МЛД), МДС-ОЛД с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС-ОЛД), МДС-ОЛД/МЛД, МДС-КС-ОЛД/МЛД, а также смешанные миелоидные патологии (МДС с миелопролиферативной неоплазией (МПН), МДС/МПН с КС). Диаграмма распределения пациентов по диагнозам отображена на рис. 2.

Дополнительно ретроспективно были проанализированы результаты мутационного анализа у пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с МДС и ОМЛ, обследовавшихся с 2018 г. по 2023 г., а также их клинические данные. В качестве критериев включения выступали возраст от 18 лет и установленный диагноз МДС или ОМЛ. Период наблюдения составил до 5 лет после установления диагноза. Данная группа состояла из 195 пациентов и включала 98 женщин и 97 мужчин в возрасте от 18 до 79 лет (медиана 51 год, 25-й перцентиль – 41, 75-й перцентиль – 60). У 67 пациентов исходно наблюдалась ОМЛ, у 52 – МДС-Н, у 46 – МДС-ИБ, у 21 – МДС-МЛД, у 3 – МДС-5q, у 2 – смешанная миелоидная патология, у оставшихся трех пациентов – МДС-ОЛД, МДС-КС-МЛД и МДС-КС.

Для подвыборки пациентов с мутациями в гене *TP53* применялись рекомендации для интерпретации генетических вариантов, ассоциированных с онкологическими заболеваниями [12]. В исследование были включены только пациенты с мутациями, относящимися к категориям I, II и III (варианты с высокой, потенциальной и неизвестной клинической значимостью).

Для сравнения качественных характеристик групп пациентов применялся критерий Хи-квадрат Пирсона:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

где  $r$  и  $c$  – числа строк и столбцов в таблице сопряженности,  $E_{ij}$  и  $O_{ij}$  – ожидаемые и наблюдаемые числа событий в ячейке строки  $i$  и столбца  $j$ .

Если ожидаемое число событий в хоть одной ячейке таблицы сопряженности составляло менее 10, использовался точный тест Фишера для сравнения групп пациентов по качественным характеристикам:

$$p = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{a!b!c!d!(a+b+c+d)!},$$

где  $a, b, c$  и  $d$  – числа двух качественных характеристик в двух группах. Пара переменных  $a$  и  $b$  описывают одну характеристику двух групп,  $c$  и  $d$  – другую. Пары переменных  $a$  и  $c$  ассоциированы с одной группой, но разными характеристиками, так же, как  $b$  и  $d$ .

Для сравнения медиан количественных признаков разных групп пациентов использовался тест Краскала – Уоллиса:

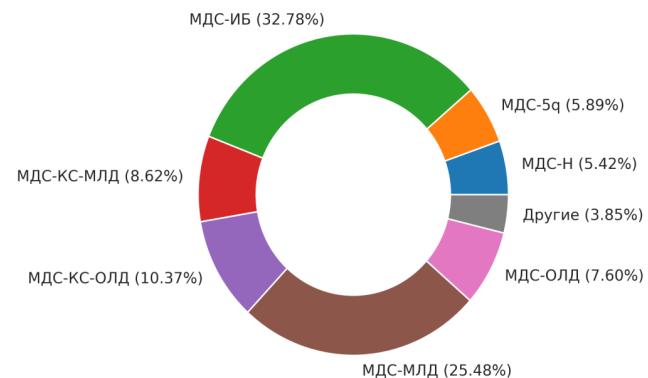


Рис. 2. Диаграмма распределения обследованных по диагнозам

$$H = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2},$$

где  $N$  – общее число наблюдений во всех группах,  $g$  – число групп,  $n_i$  – число наблюдений в группе  $i$ ,  $r_{ij}$  – ранг наблюдения  $j$  в группе  $i$ ,  $\bar{r}_i$  – средний ранг всех наблюдений в группе  $i$ ,  $\bar{r}$  – средний ранг для всех наблюдений.

При сравнении двух групп пациентов использовался тест Манна – Уитни:

$$U = n_x n_y + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x,$$

где  $n_x$  и  $n_y$  отражают объемы выборок с большей и меньшей ранговой суммой соответственно, а  $T_x$  – сумма рангов выборки с большей ранговой суммой.

Для решения проблемы множественных сравнений и вычисления  $p$ -значения с соответствующей поправкой применялся метод Бенджамина – Хохберга:

$$p \leq \frac{i}{m} q^*,$$

где  $p$  – это  $p$ -value,  $m$  – число сравнений,  $i$  – ранг  $p$  в ранжированном списке уменьшающихся значений,  $q^*$  – предел доли ложного отклонения гипотезы.

Метод Каплана – Мейера использовался для отображения кривых выживаемости:

$$S(t) = \prod_{t_i \in [0, t]} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

Медиана выживаемости определялась как период времени, за который событие возникает у половины пациентов.

95 %-й доверительный интервал функции выживаемости определялся по формуле Гринвуда:

$$S(t) \pm 1.96 \sqrt{S(t)^2 \sum_{t_i \in [0, t]} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}},$$

где  $S$  – функция выживаемости,  $i$  – ранг временной точки,  $t_i$  – время, прошедшее от начала исследования до временной точки  $i$ ,  $d_i$  – число событий на момент  $t_i$ ,  $n$  – число пациентов под наблюдением на момент времени  $t_i$ .

Дополнительно определялось ограниченное среднее время выживаемости (restricted mean survival time (RMST)), доверительные интервалы которого определялись с помощью бутстрэпа. RMST определялось по формуле:

$$\int_0^\tau S(t)dt,$$

где  $S$  – функция выживаемости,  $\tau$  – горизонт времени наблюдения.

При расчете общей выживаемости конечной точкой являлась смерть пациента, при расчете безлейкозной выживаемости событие определялось по комбинированной конечной точке (смерть или трансформация в острый миелоидный лейкоз). При расчете беспрогрессивной выживаемости нецензурируемыми событиями являлись смерть и прогрессия МДС. Цензурировались прекращение наблюдения, а также начало патогенетического лечения (химиотерапия или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток) в группе IWG. Для определения потенциального влияния информативного цензурирования на начало терапии анализ выживаемости повторялся с предположением о наихудшем возможном прогнозе пациентов, которым назначалось лечение, что подразумевает наступление события сразу после начала лечения (анализы чувствительности). Для определения изолированного риска трансформации в острый миелоидный лейкоз проводился анализ конкурирующих рисков с использованием модели Файна – Грея.

Для определения влияния наличия нейтрального или повреждающего варианта в гене *TP53* на выживаемость использовалась регрессионная модель Кокса:

$$h(t) = h_0(t) * \exp(b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_p X_p),$$

где  $h$  – функция риска,  $h_0$  – базовый риск,  $b_i$  – коэффициенты,  $X_i$  – независимые переменные.

Модель пропорциональных рисков Кокса с времязависимыми переменными и L2 резульяризацией, равной 0,5, использовалась для определения линейного риска.

Статистические расчеты и графическое представление результатов осуществлялись с помощью специализированных библиотек языков Python (numpy, scipy, lifelines, matplotlib, seaborn) и R (cmprsk).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена классификация первичных пациентов, обследованных в ходе работы IWG. В данном анализе момент получения патогенетического лечения цензурировался для устранения из анализа

фактора терапии, который может влиять на выживаемость. 88 мужчин и 83 женщины в возрасте от 19 до 92 лет были классифицированы как пациенты с повреждающими мутациями в *TP53*, медиана составила 73 года, 25-й перцентиль – 65, 75-й перцентиль – 78,5. Определена группа пациентов с нейтральными вариантами, которая включала 11 женщин и 13 мужчин в возрасте от 32 до 89 лет, медиана 72 года, 25-й перцентиль – 62,5, 75-й – 77. Оставшиеся пациенты не имели вариантов в *TP53*: среди них были 1287 мужчин и 861 женщина в возрасте от 18 до 98 лет (медиана – 72 года, 25-й перцентиль – 63, 75-й – 78). Статистические различия между распределением по возрасту и полу в этих трех группах пациентов обнаружены не были ( $p > 0,050$ ).

Проанализирована общая пятилетняя выживаемость двух групп пациентов с вариантами в *TP53* и группы без изменений в этом гене. Медиана выживаемости и RMST составили, соответственно, 23,1 (95 %-й доверительный интервал: 14,3, 46,6) и 30,9 (25,9, 35,9) месяцев для группы пациентов с повреждающими мутациями в гене *TP53*, и 59,1 (54,0, 60,0) и 43,1 (41,9, 44,3) месяца для группы без изменений в гене *TP53*. Медиана выживаемости не была достигнута в группе пациентов с нейтральными вариантами, RMST составила 51,0 (41,7, 60,0) месяц.

Общая пятилетняя выживаемость в группе пациентов с повреждающими мутациями статистически значимо отличалась от таковой в группе как с нейтральными вариантами ( $p = 0,006$ ,  $p_{adj} = 0,008$ ), так и без мутаций ( $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$ ). Данные выводы были подтверждены при анализе чувствительности с предположением о наихудшем прогнозе пациентов с лечением:  $p = 0,009$ ,  $p_{adj} = 0,014$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами,  $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$  для групп с повреждающими вариантами и без изменений в гене *TP53*. Не было обнаружено статистически значимых различий в общей пятилетней выживаемости между пациентами с нейтральными вариантами и пациентами без изменений в гене *TP53* ( $p > 0,050$ ,  $p_{adj} > 0,050$ ). Соответствующие кривые выживаемости для каждой группы отражены на рис. 3.

Диагнозы пациентов различных групп отражены в табл. 1. Основываясь на дополнительных данных, были рассчитаны показатели шкал IPSS-R и IPSS-M: в IPSS-R учитываются уровни гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов и бластов костного мозга, а также цитогенетическая категория, в то время как IPSS-M дополнительно учитывает молекулярные маркеры.

Результаты дополнительной классификации пациентов согласно шкалам риска IPSS-M и IPSS-R представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

Были обнаружены значимые различия по распределению между группами высокого и низкого (суммарно) риска согласно шкалам IPSS-R и IPSS-M между группами пациентов с повреждающими мутациями в *TP53* и без изменений в этом гене ( $p < 0,001$ ,  $p_{adj} < 0,001$ ), а также между группами па-

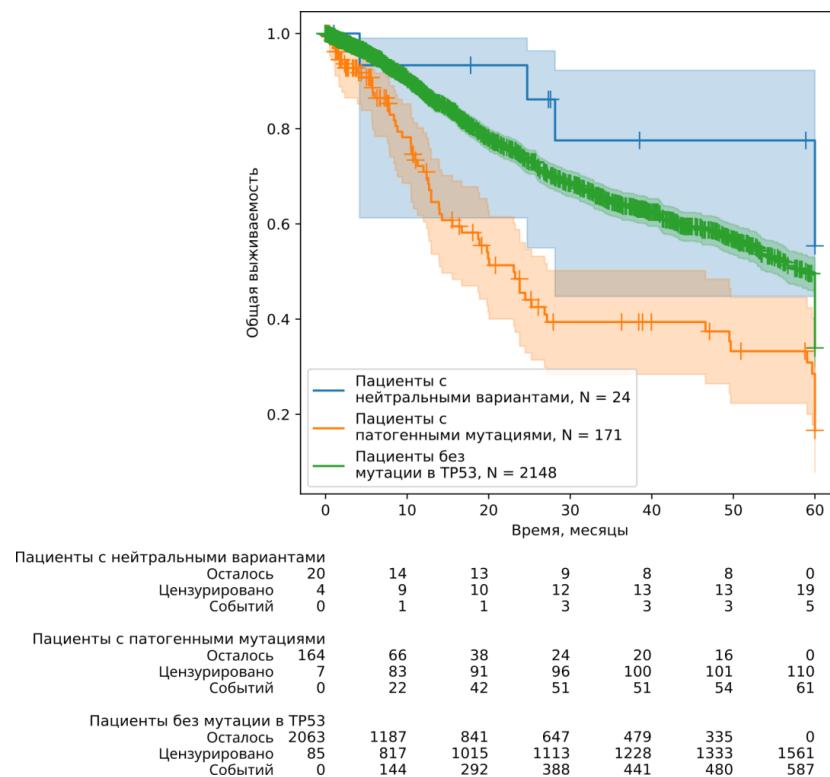


Рис. 3. Кривые пятилетней общей выживаемости групп пациентов IWG с мутациями *TP53* и без них, отражены кривые выживаемости и 95 %-е доверительные интервалы

Таблица 1

Диагнозы пациентов Международной рабочей группы, относящихся к различным категориям, определенным в результате работы алгоритма

Диагноз	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в <i>TP53</i>	С нейтральными вариантами в <i>TP53</i>	С повреждающими мутациями в <i>TP53</i>
МДС-Н	77 (4 %)	—	3 (2 %)
МДС-5q	115 (5 %)	5 (21 %)	18 (11 %)
МДС-ИБ	678 (32 %)	8 (33 %)	82 (48 %)
МДС-МЛД	565 (26 %)	6 (25 %)	26 (15 %)
МДС-ОЛД	172 (8 %)	2 (8 %)	4 (2 %)
МДС-КС-МЛД	187 (9 %)	1 (4 %)	14 (8 %)
МДС-КС-ОЛД	232 (11 %)	1 (4 %)	10 (6 %)
Другие	122 (6 %)	1 (4 %)	14 (8 %)

циентов с повреждающими мутациями в *TP53* и с нейтральными вариантами в этом гене ( $p=0,028$ ,  $p_{adj}=0,042$  для IPSS-R и  $p=0,026$ ,  $p_{adj}=0,038$  для IPSS-M). Не было обнаружено подобных различий между пациентами без мутаций в гене *TP53* и с нейтральными вариантами в *TP53* ( $p>0,050$ ,  $p_{adj}>0,050$ ).

Также была проанализирована пятилетняя безлейкозная выживаемость трех групп пациентов. В связи с тем, что трансформация в острый миелоидный лейкоз не могла быть подтверждена для всех пациентов, состав двух групп в когорте IWG изменился: группа без изменений в гене *TP53* насчитывала 1204 мужчин и 815 женщин в возрасте 18–98

лет (медиана 72 года), а группа с повреждающими мутациями состояла из 85 мужчин и 77 женщин в возрасте 19–92 года (медиана 72,5 года).

Кривые выживаемости отражены на рис. 4.

Медиана безлейкозной выживаемости не была достигнута для пациентов с нейтральными вариантами в гене *TP53*, RMST составило 51,0 (40,7, 60,0) месяц. Медиана и RMST составили 18,7 (13,0, 27,2) и 28,9 (23,5, 33,6) месяцев у пациентов с повреждающими мутациями в *TP53*, 53,2 (50,2, 59,1) и 40,7 (39,3, 41,9) месяцев у пациентов без изменений в гене *TP53*. Были обнаружены статистически значимые различия в пятилетней безлейкозной

Таблица 2

## Показатели шкалы риска IPSS-M пациентов различных групп, определенных в результате работы алгоритма

Группа риска соответственно IPSS-M	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
Очень высокий риск	241 (12 %)	2 (10 %)	68 (43 %)
Высокий риск	290 (14 %)	3 (15 %)	26 (16 %)
Умеренно высокий риск	234 (12 %)	3 (15 %)	13 (8 %)
Умеренно низкий риск	246 (12 %)	3 (15 %)	12 (8 %)
Низкий риск	722 (36 %)	5 (25 %)	33 (21 %)
Очень низкий риск	287 (14 %)	4 (20 %)	8 (5 %)
Высокий риск (суммарно)	765 (38 %)	8 (40 %)	107 (67 %)
Низкий риск (суммарно)	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

Таблица 3

## Показатели шкалы риска IPSS-R пациентов различных групп, определенных в результате работы алгоритма

Группа риска соответственно IPSS-R	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в TP53	С нейтральными вариантами в TP53	С повреждающими мутациями в TP53
Очень высокий	99 (5 %)	3 (14 %)	54 (33 %)
Высокий	261 (13 %)	3 (14 %)	30 (18 %)
Промежуточный	462 (22 %)	3 (14 %)	22 (13 %)
Низкий	881 (43 %)	9 (40 %)	43 (26 %)
Очень низкий	364 (18 %)	4 (18 %)	15 (9 %)
Высокий суммарно	360 (17 %)	6 (27 %)	84 (51 %)
Низкий суммарно	1245 (60 %)	13 (59 %)	58 (35 %)
Низкий риск (суммарно)	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

выживаемости между пациентами с нейтральными и повреждающими вариантами ( $p=0,005$ ,  $p_{adj}=0,007$ ). Кроме того, были обнаружены различия в безлейкозной выживаемости между пациентами с повреждающими мутациями и без изменений в гене TP53 ( $p<0,001$ ,  $p_{adj}<0,001$ ). Оба этих утверждения были подтверждены дополнительным анализом выживаемости с предположением о наихудшем прогнозе пациентов, получивших лечение:  $p=0,008$ ,  $p_{adj}=0,012$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами;  $p<0,001$ ,  $p_{adj}<0,001$  для групп с повреждающими мутациями и без изменений в TP53. Анализ конкурирующих рисков с использованием функции кумулятивной встречаемости и подраспределением рисков по модели Файна – Грея подтвердило эти находки ( $p=0,003$ ,  $p_{adj}=0,005$  для групп с нейтральными и повреждающими вариантами;  $p<0,001$ ,  $p_{adj}<0,001$  для групп с повреждающими вариантами и без изменений в TP53).

Анализ пропорциональных рисков не продемонстрировал связи между наличием нейтрально-го варианта в гене TP53 и выживаемости ( $p>0,05$ ). Однако наличие повреждающей мутации было ассоциировано с худшей общей и безлейкозной выживаемостью как в однофакторном ( $p<0,005$ ,

так и в многофакторном варианте анализа, включающем пол, возраст, кариотип, число бластных клеток костного мозга, уровень гемоглобина, тромбоцитов, наличие нейтральных и повреждающих вариантов в гене TP53 ( $p<0,005$ ).

Более того, мультипареметрическая модель Кокса с времязависимой ковариатой, описывающей факт получения патогенетического лечения, также продемонстрировала, что наличие повреждающей мутации в гене TP53 значимо влияет как на общую ( $p=0,04$ ) (рис. 5, а), так и на безлейкозную выживаемость ( $p=0,03$ ) (рис. 5, б).

Дополнительно была исследована смешанная группа пациентов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России с МДС и ОМЛ. В этой группе были как пациенты, получавшие химиотерапию до начала наблюдения, так и те, кто не получал химиотерапию. 17 мужчин и 11 женщин в возрасте от 29 до 70 лет (медиана возраста 54 года, 25-й перцентиль – 47,25, 75-й перцентиль – 59) имели повреждающие мутации в гене TP53. 19 женщин и 8 мужчин в возрасте от 25 до 79 лет (медиана 55 лет, 25-й перцентиль – 50, 75-й перцентиль – 63) имели нейтральные варианты. У 78 женщин и 71 мужчин в возрасте от 18 до 75 лет

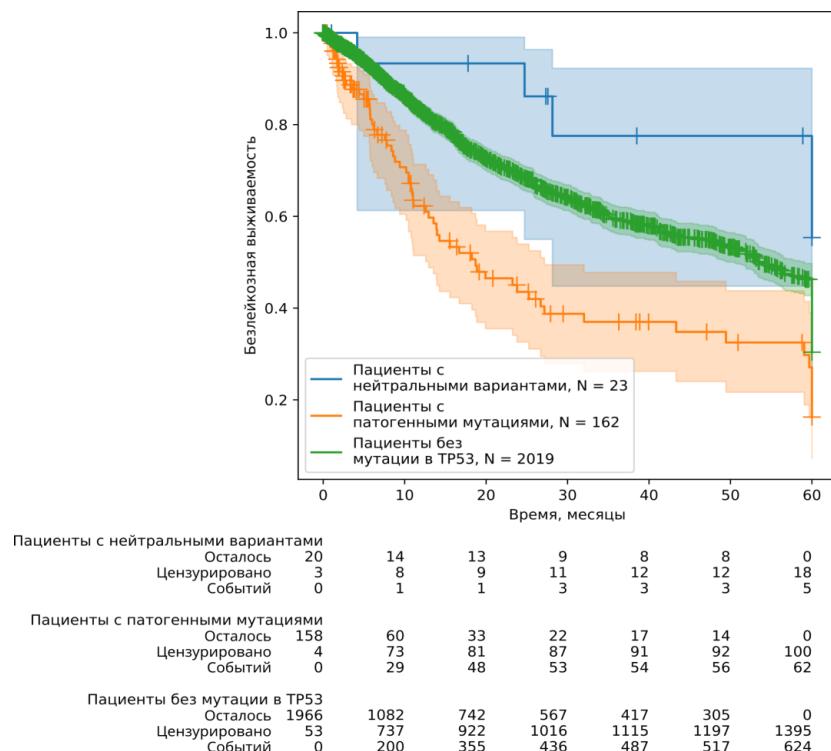


Рис. 4. Кривые пятилетней безлекозной выживаемости групп пациентов IWG с мутациями *TP53* и без них, отображены кривые выживаемости и 95 %-е доверительные интервалы

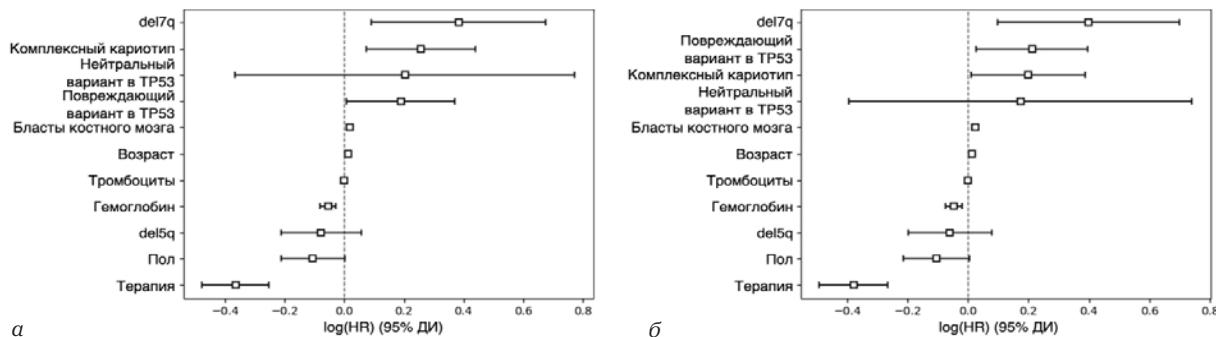


Рис. 5. График мультипареметрической модели Кокса: HR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

(медиана 50 лет, 25-й перцентиль – 40, 75-й перцентиль – 60) не были обнаружены изменения в гене *TP53*.

Не были обнаружены значимые различия в возрасте пациентов разных групп ( $p_{adj} > 0,050$ ).

Проанализированы пятилетние общая и беспрогрессивная выживаемость. Не обнаружено различий между группами в общей пятилетней выживаемости.

Были найдены значимые различия в беспрогрессивной выживаемости между группами пациентов с нейтральными и повреждающими вариантами ( $p = 0,012$ ,  $p_{adj} = 0,036$ ).

Распределение трех групп пациентов по диагнозам отражено в табл. 4.

Не было обнаружено статистически значимых различий между разными группами пациентов по распределению пациентов с разными диагнозами ( $p > 0,050$ ,  $p_{adj} > 0,050$ ).

В данном исследовании был проведен анализ исходов, ассоциированных с наличием у пациентов нейтральных и повреждающих вариантов в гене *TP53*, определенных с помощью ранее разработанного алгоритма. Было обнаружено, что существует набор функционально нейтральных вариантов в этом гене, которые не ассоциированы с худшей выживаемостью, что не характерно для других мутаций в этом гене.

В общем случае считается, что любые патогенные мутации в некотором гене одинаково повреждают функцию белкового продукта, вследствие чего подразумевается, что для определения тактики ведения больного совсем необязательно оценивать функциональную значимость каждой отдельной мутации, обнаруживаемой у пациентов. Однако практика показывает иное: существуют известные повреждающие варианты, которые приводят к различным проявлениям, такие как мутации первого и

Таблица 4

**Диагнозы пациентов ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, входящих в различные группы, определенные в результате работы алгоритма**

Диагнозы	Число и доля пациентов с определенным диагнозом в группе		
	Без изменений в <i>TP53</i>	С нейтральными вариантами в <i>TP53</i>	С повреждающими мутациями в <i>TP53</i>
ОМЛ	44 (31 %)	11 (41 %)	12 (43 %)
МДС-Н	41 (43 %)	8 (50 %)	3 (19 %)
МДС-ИБ	36 (38 %)	2 (13 %)	8 (50 %)
МДС-МЛД	12 (13 %)	5 (31 %)	4 (25 %)
МДС-5q	3 (3 %)	—	—
Иной МДС	4 (4 %)	1 (6 %)	1 (6 %)
МДС суммарно	96 (69 %)	16 (59 %)	16 (57 %)

второго типа в гене *CALR* [13]. Более того, мутации в *TP53* могут приводить к широкому спектру последствий, что не отражено в используемых в настоящее время шкалах оценки риска, таких как IPSS-M [11].

Мы исследовали клинические характеристики пациентов с функционально повреждающими (условно, патогенными) и функционально нейтральными мутациями в *TP53* и обнаружили, что между ними наблюдаются статистически значимые различия в общей и безлейкозной выживаемости. Дополнительно мы показали, что пациенты с нейтральными и повреждающими вариантами различаются по шкале оценки риска IPSS-M: большее число пациентов с высоким риском осложнений имеют повреждающие мутации в гене *TP53*. Анализ пропорциональных рисков продемонстрировал наличие связи между выживаемостью и наличием повреждающей мутации в *TP53*, в то время как такая связь не была обнаружена для нейтральных вариантов в этом гене.

Наконец, мы обнаружили статистически значимые различия в беспрогрессивной выживаемости между пациентами с нейтральными и повреждающими вариантами в смешанной группе пациентов с ОМЛ и МДС. Однако в этой когорте не было обнаружено значимых различий в общей выживаемости, что может объясняться наличием в ней пациентов, получавших лечение, «сглаживающее» влияние функциональной недостаточности гена *TP53* с повреждающими мутациями на течение заболевания.

Главное ограничение этого исследования состоит в относительно малом размере выборок сравниваемых групп, особенно это касается подгрупп пациентов с нейтральными вариантами в *TP53*. Несмотря на то, что исходный размер выборки был достаточен, число пациентов с подтвержденными вариантами в *TP53* оказалось в сравнении очень небольшим. Вследствие этого мы не смогли отразить в многофакторной регрессионной модели Кокса все потенциальные предикторы, включая различные хромосомные aberrации и точечные мутации в других генах вследствие ограничений в статистической мощности исследования.

Мы ожидаем, что прогресс в методах молекулярной диагностики способствует созданию более крупных, подробно аннотированных датасетов, что, в свою очередь, позволит отойти от традиционного разделения на «патогенные» мутации и «доброточные» полиморфизмы и осуществлять уточненную классификацию генетических вариантов на специфические подгруппы с определенными, характерными для них клиническими характеристиками, включая риски развития тех или иных осложнений.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Ресурсное обеспечение

Исследование выполнено на базе НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Greenberg P., Cox C., LeBeau M. M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // Blood. – 1997. – Vol. 89, № 6. – P. 2079–2088. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>.
2. Alessandrino E. P., Della Porta M. G., Bacigalupo A. et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (Gitmo) // Blood. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 895–902. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143735>.
3. Greenberg P. L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // Blood. – 2012. – Vol. 120, № 12. – P. 2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
4. Daver N. G., Maiti A., Kadia T. M. et al. TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: biology, current therapy, and future directions // Cancer Dis-

- сов. – 2022. – Vol. 12, № 11. – Р. 2516–2529. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0332>.
5. Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Бархатов И. М. и др. Прогностическое значение результатов секвенирования нового поколения у пациентов с миелодиспластическим синдромом. Клиническая онкогематология // Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2025. – Т. 13, № 2. – С. 170–175. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-2-170-175>.
6. Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2010. – Vol. 2, № 1. – Р. a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>.
7. Petitjean A., Achatz M. I. W., Borresen-Dale A. L. et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes // Oncogene. – 2007. – Vol. 26, № 15. – Р. 2157–2165. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210302>.
8. Буг Д. С., Наркевич А. Н., Тишков А. В., Петухова Н. В. Алгоритм оценки патогенности мутаций при опухолях на основе ретроспективного исследования патогенных и нейтральных генетических вариантов // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2025. – Т. 40, № 1. – С. 226–234. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234>.
9. Ghosh R., Oak N., Plon S. E. Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines // Genome Biol. – 2017. – Vol. 18, № 1. – Р. 225. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1353-5>.
10. Gunning A. C., Fryer V., Fasham J. et al. Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets // J Med Genet. – 2021. – Vol. 58, № 8. – Р. 547–555. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107003>.
11. Bernard E., Tuechler H., Greenberg P. L. et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // NEJM Evidence. – 2022. – Vol. 1, № 7. – Р. EVIDoA2200008. <https://doi.org/10.1056/EVI-DoA2200008>.
12. Li M. M., Datto M., Duncavage E. J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer // J Mol Diagn. – 2017. – Vol. 89, № 8. – Р. E121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>.
13. Tefferi A., Wassie E. A., Guglielmelli P. et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients // Am J Hematol. – 2014. – Vol. 19, № 1. – Р. 4–23. <https://doi.org/10.1002/ajh.23743>.
14. Kennedy M. C., Lowe S. W. Mutant p53: it's not all one and the same // Cell Death Differ. – 2022. – Vol. 29, № 5. – Р. 983–987. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00989-y>.

### Информация об авторах

**Буг Дмитрий Сергеевич**, младший научный сотрудник НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5849-1311; **Жоголев Дмитрий Константинович**, врач-гематолог НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-0340; **Цвирко Ксения Сергеевна**, врач-гематолог поликлинического отделения со стационаром дневного пребывания для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Цветков Николай Юрьевич**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог поликлинического отделения со стационаром дневного пребывания для взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8401-0817; **Бархатов Ильдар Мунерович**, кандидат медицинских наук, зав. АТиМГ НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Наркевич Артем Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск, Россия), ORCID: 0000-0002-1489-5058; **Тишков Артем Валерьевич**, кандидат физико-математических наук, доцент, зав. кафедрой физики, математики и информатики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4282-8717; **Морозова Елена Владиславовна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9605-485X; **Петухова Наталья Витальевна**, кандидат биологических наук, руководитель НИЦ биоинформатики НОИ биомедицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6397-824X; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, директор института НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

---

---

**РЕДАКЦИОННО-ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. ПАВЛОВА МИНЗДРАВА РОССИИ  
ПРИГЛАШАЕТ К СОТРУДНИЧЕСТВУ!**

---

*Уважаемые авторы и рекламодатели!*

Сообщаем вам о возможности цветной печати иллюстраций, графических материалов и рекламной информации на страницах журналов «Вестник хирургии им. И. И. Грекова» и «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова».

Стоимость цветной печати в журнале  
**«Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова»** составляет:

- 1) информационные материалы рекламного характера:
  - на вклейке – 19 000 рублей;
  - на обложке (2-я и 3-я страницы) – 25 400 рублей;
- 2) размещение цветных иллюстраций к статье, одна полоса – 10 000 рублей.

К печати принимаются файлы форматов \*.tif, \*.eps, \*.ai, \*.pdf.

По всем вопросам и предложениям обращаться по телефону:

8 (812) 338-66-77,

или по эл. почте: [publisher@pspbgu.ru](mailto:publisher@pspbgu.ru)

Печатные экземпляры журналов можно приобрести, заказав на сайтах:

[www.vestnik-grekova.ru](http://www.vestnik-grekova.ru)

[www.sci-notes.ru](http://www.sci-notes.ru)

---

---



Оригинальные работы / Original papers

© Composite authors, 2025

УДК 616.155.392.8-036.11-036.88 : 577.224

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>

Dmitrii S. Bug<sup>1\*</sup>, Dmitrii K. Zhogolev<sup>1</sup>, Ksenia S. Tsvirko<sup>1</sup>, Nikolay Yu. Tsvetkov<sup>1</sup>,  
Ildar M. Barkhatov<sup>1</sup>, Artem N. Narkevich<sup>2</sup>, Artem V. Tishkov<sup>1</sup>, Elena V. Morozova<sup>1</sup>,  
Natalia V. Petukhova<sup>1</sup>, Alexander D. Kulagin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup>South Ural State Medical University  
64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454092

## RISK STRATIFICATION FOR SURVIVAL AND TRANSFORMATION INTO ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME BASED ON THE PATHOGENICITY ASSESSMENT OF TP53 MUTATIONS

Received 17.06.2025; accepted 03.10.2025

### Summary

**Introduction.** Myelodysplastic syndromes (MDS) are diverse in terms of their appearance, symptoms, survival rate, and progression risk. A *TP53* mutation in a patient with MDS indicates a higher risk category, a lower chance of treatment success, a faster progression, and a poorer overall outcome. However, at present, there is insufficient focus on the degree of gene functional deficiency as a result of mutations.

**The objective** was to develop a system for risk stratification of patients with MDS by assessing the pathogenicity of *TP53* mutations.

**Methods and materials.** We performed a retrospective analysis of *TP53* mutations discovered during the 2022 International Working Group for the study of MDS research. The study was done on 2,343 adult patients with MDS without a known deletion in the *TP53* gene. Additionally, we reviewed the results of a separate study on the *TP53* gene, which involved patients with MDS as well as others with acute myeloid leukemia (AML). This study was conducted at Pavlov University.

**Results.** Based on the previously established classification algorithm, all patients were divided into three groups: those without a mutation in the *TP53* gene, those with a damaging mutation according to the classification system, and those with a neutral genetic variant according to it. There were differences in overall and leukemia-free five-year survival rates between groups of patients with MDS with damaging and neutral variants according to the developed system. Furthermore, a group of patients at the Pavlov University showed a difference in progression-free survival between groups of patients with MDS or AML with damaging and neutral variants according to our classification system.

**Conclusion.** The novel information system can be used to support medical decision-making in case of detection of variants of unknown significance in the *TP53* gene. The universality of the approaches used makes it possible to adapt the system to other genes and pathologies.

**Keywords:** molecular pathology, mutation, clinical significance, myelodysplastic syndrome, pathogenicity evaluation

**For citation:** Bug D. S., Zhogolev D. K., Tsvirko K. S., Tsvetkov N. Yu., Barkhatov I. M., Narkevich A. N., Tishkov A. V., Morozova E. V., Petukhova N. V., Kulagin A. D. Risk stratification for survival and transformation into acute myeloid leukemia in patients with myelodysplastic syndrome based on the pathogenicity assessment of *TP53* mutations. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):95–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-95-103>.

\*Corresponding author: Dmitrii S. Bug, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: bug.dmitrii@yandex.ru.

## INTRODUCTION

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal diseases that affect the blood-forming stem cells. The treatment options for MDS vary widely, ranging from close monitoring to more aggressive therapies such as chemotherapy or stem cell transplantation.

To determine the most appropriate treatment plan for each patient, healthcare professionals use risk assessment tools such as the International Prognostic Scoring System (IPSS), the World Health Organization Prognostic Scoring System (WPSS), the Revised IPSS (IPSS-R), and others [1 – 3]. These tools help doctors evaluate the likelihood of complications and make informed decisions about the best course of action. IPSS was developed by researchers in 1997 and is used to assess the prognosis of MDS patients. The WPSS, created by the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) in 2008, helps predict the outcome of stem cell transplantation in MDS patients. Similarly, the IPSS-R, published in 2012, provides a revised version of the original IPSS system.

These risk assessment tools play a crucial role in guiding treatment decisions for MDS patients, helping healthcare professionals tailor care to each individual's unique needs and circumstances.

The most important indicators for determining the risk are the severity of cytopenia, the percentage of blasts in peripheral blood as well as bone marrow, and the presence and type of chromosomal abnormalities. It is widely known that, as the disease progresses, patients with MDS are more likely to develop mutations in the *TP53* gene. [4].

In general, somatic mutations in the *TP53* gene are most commonly found in malignant tumors and are associated with a poor prognosis. [5 – 7]. These mutations emerge in 5 – 10 % of MDS and acute myeloid leukemia (AML) patients, leading to decrease in overall survival rates and therapy effectiveness [4].

Previously, we created a highly specialized algorithm for classifying missense mutations according to their oncogenicity, population frequency, and evolutionary history [8]. It demonstrated higher

sensitivity, specificity, and accuracy than any other predictor software for assessing the pathogenicity of genetic variants, which was shown on a set of known pathogenic mutations and benign variants from the ClinVar database. This type of analysis is standardly used to determine the operational characteristics of predictor programs to assess the pathogenicity of genetic variants [9, 10]. The classification system implies two groups of variants: damaging, with high predicted pathogenicity (analogous to oncogenic category in ClinGen/CGC/VICC classification), and neutral, with low predicted pathogenicity (analogous to somatic benign category in ClinGen/CGC/VICC classification), respectively.

We have decided to additionally evaluate our classification system with survival analysis. In this study, we analyzed overall, leukemia-free, and progression-free five-year survival rates of MDS and AML patients with damaging and neutral variants according to our algorithm.

The objective of the current study was to apply our recently developed variant classification system to categorize patients with *TP53* mutations into two groups with different likelihood of complications: those with damaging mutations and those with neutral variants.

## METHODS AND MATERIALS

The results of the *TP53* mutation analysis of 2,343 patients and their clinical data received from the International Working Group (IWG) for the study of MDS were obtained [11]. The inclusion criteria for the study were: age 18 years or older, a number of blasts in the blood less than 20 %, a white blood cell count less than  $13 \times 10^9/l$ , and a known mutation status of the *TP53* gene prior to starting therapy. Any abnormalities in the 17th chromosome, detected by cytogenetic methods such as karyotyping and fluorescent in situ hybridization, were used as an exclusion criterion. Follow-up was conducted for up to 5 years after diagnosis. The age and sex distribution of the participants in the study are shown in Fig. 1.

The cohort consisted of 1,388 men and 955 women, the age of patients ranged from 18 to 98 years, the median was 72 years (25th percentile – 63, 75<sup>th</sup> percentile – 78). Participants had one of the following diagnoses: unclassified myelodysplastic syndrome (MDS-U), MDS with isolated deletion of 5q (MDS-5q), MDS with excess blasts (MDS-EB), MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD), MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD), MDS-MLD with ring sideroblasts (MDS-RS-MLD), MDS-SLD with ring sideroblasts (MDS-RS-SLD), MDS-SLD/MLD, MDS-RS-SLD/MLD, and mixed myeloid pathology (MDS and myeloproliferative neoplasm (MPN), MDS-MPN with ring sideroblasts). The distribution of patients based on their diagnoses is shown in Fig. 2.

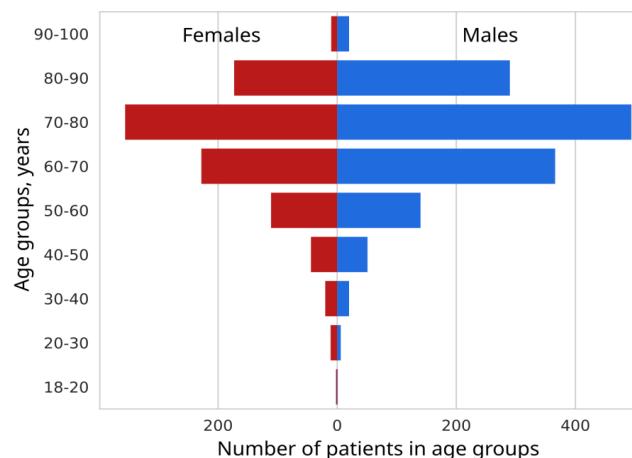


Fig. 1. Age and sex distribution of the participants

Additionally, the results of *TP53* mutation analysis in patients with MDS and AML from the Pavlov University between 2018 and 2023 were retrospectively analyzed. The inclusion criteria included individuals who were at least 18 years old and had an established diagnosis of MDS or AML. The follow-up period was up to 5 years after the diagnosis. This group consisted of 195 patients, including 98 women and 97 men. Their ages ranged from 18 to 79 years, with a median age of 51 and a 25th percentile of 41 and a 75th percentile of 60. Of these patients, 67 had AML, 52 were diagnosed with MDS-U, 46 had MDS-EB, 21 had MDS-MLD, three had MDS-5q, and two had mixed myeloid pathology. The remaining three patients had MDS-SLD, MDS-RS-MLD, and MDS-RS.

For the selection of patients with *TP53* mutations, we used recommendations on the interpretation of genetic variants associated with oncological diseases. [12]. Only patients with mutations corresponding to I, II, and III tiers were included (variants of strong, potential, and unknown clinical significance).

Pearson Chi-square test was used for qualitative features comparison between groups of patients:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}},$$

where r and c are the numbers of rows and columns in a contingency table,  $E_{ij}$  and  $O_{ij}$  are the expected and observed numbers of events in a cell of row i and column j.

In cases with the expected number of events in one of the cells of the contingency table was less than ten, a Fisher's exact test was used to compare groups of patients based on qualitative characteristics:

$$p = \frac{(a+b)!(a+c)!(c+d)!(b+d)!}{a!b!c!d!(a+b+c+d)!},$$

where a, b, c, and d are the numbers of two qualitative features observed in the two groups. Pairs of variables a and b describe a single variable of two groups, as well as c and d. Pairs of variables a and c are associated with a single group but different features, as b and d pair.

To compare the medians of the quantitative signs of different patient groups, the Kruskal – Wallis test was used:

$$H = (N - 1) \frac{\sum_{i=1}^g n_i (\bar{r}_i - \bar{r})^2}{\sum_{i=1}^g \sum_{j=1}^{n_i} (r_{ij} - \bar{r})^2},$$

where N is the total number of observations across all groups, g is the number of groups,  $n_i$  is the number of observations in group i,  $r_{ij}$  is the rank of observation j in group i,  $\bar{r}_i$  is the average rank for all observations of the group i, and  $\bar{r}$  is the average rank for all observations.

In the case of comparing two groups of patients, we used the Mann – Whitney test:

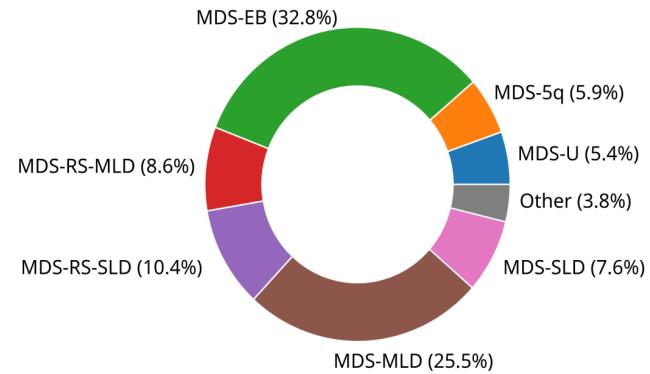


Fig. 2. Distribution of patients based on their diagnoses

$$U = n_x n_y + \frac{n_x(n_x + 1)}{2} - T_x,$$

where  $n_x$  and  $n_y$  represent the sizes of the samples with larger and smaller rank sum, and  $T_x$  is the sum of ranks in the sample with the larger rank sum.

To solve the problem of multiple comparisons, the Benjamini – Hochberg method was used to calculate the adjusted p-value. The following formula describes the false discovery rate controlling procedure, used in the Benjamini – Hochberg method:

$$p \leq \frac{i}{m} q^*,$$

where p is p-value, m is the number of comparisons, i is the rank of p in a sorted list in descending order, and  $q^*$  is the false discovery rate limit.

The Kaplan – Meier method was used to create survival curves:

$$S(t) = \prod_{t_i \in [0, t]} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right).$$

The median survival was defined as the time period in which half of the patients in one group or the other experience an event.

The 95 % confidence interval for the survival function and median survival was calculated using the Greenwood's formula:

$$S(t) \pm 1.96 \sqrt{S(t)^2 \sum_{t_i \in [0, t]} \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}},$$

where S is the survival function, i is the rank of time-point,  $t_i$  is the time passed from the study start at the timepoint i,  $d_i$  is the number of events at the timepoint  $t_i$ , n is the number of observed subjects at the time  $t_i$ .

Restricted mean survival time (RMST) was additionally assessed, with confidence intervals calculated using the bootstrap method. The RMST was derived using the following formula:

$$\int_0^{\tau} S(t)dt,$$

where  $S$  is the survival function and  $\tau$  is the time horizon.

When calculating the overall survival rate, only one event that was not censored was the death of a patient (endpoint). When calculating leukemia-free survival, a combined endpoint was used: uncensored events included death and transformation into acute myeloid leukemia. When calculating non-progressive survival, uncensored events included death and progression of MDS. The censored events included the discontinuation of follow-up in both groups, and the initiation of pathogenetic treatment (the use of chemotherapy or stem cell transplantation) in the IWG. A sensitivity analysis was conducted to assess the potential impact of informative censoring at the initiation of therapy. The survival analysis was repeated under a worst-case scenario assumption that the event (death/leukemic transformation) occurred immediately after the censoring timepoint. A competing-risk analysis using the Fine-Gray model was also performed to assess only leukemic transformation risk.

To evaluate the impact of the presence of a neutral and damaging *TP53* mutation on survival, a Cox proportional hazards regression model was employed, which can be generally described by the following formula:

$$h(t) = h_0(t) * \exp(b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_pX_p),$$

where  $h$  is the hazard function,  $h_0$  is the baseline hazard function,  $b_i$  are coefficients, and  $X_i$  are independent variables.

Cox's time-varying proportional hazard model was used to estimate the linear risk score with L2 penalty of 0.5.

Statistical calculations and graphical representation of the results were performed using Python libraries numpy, scipy, lifelines, matplotlib, seaborn, and R library cmprsk.

## RESULTS

The classification of primary patients examined within the framework of the IWG was carried out. In this analysis, the fact of receiving pathogenetic treatment was censored which eliminated the effect of therapy on survival. According to the algorithm, 88 men and 83 women aged 19 to 92 years were classified as patients with damaging mutations in *TP53*, the median was 73 years, the 25th percentile was 65, the 75th percentile was 78.5 years. A group of patients with neutral variants was also identified. This group included 11 women and 13 men, aged 32 to 89, with a median age of 72, a 25th percentile of 62.5, and a 75th percentile of 77. The remaining patients did not have mutations in the *TP53* gene: among them were 1,287 men and 861 women, aged 18 to 98 years. The median age was 72 years, with a 25th percentile of 63 years and a 75th percentile of

78 years. We failed to find statistically significant differences in the distribution of patients by sex or age between these groups ( $p>0.050$ ).

The overall five-year survival rate for two groups of patients with *TP53* variants and a group of patients without any mutations was analyzed. The median survival time and RMST were 23.1 (95 % confidence interval: 14.3, 46.6) and 30.9 (25.9, 35.9) months for the group of patients who had damaging *TP53* mutations based on the algorithm, and 59.1 (54.0, 60.0) and 43.1 (41.9, 44.3) months for the group without any mutations. For the group with neutral variants no median survival time could be determined, the RMST was 51.0 (41.7, 60.0).

The five-year overall survival rate for the group of patients with damaging mutations was statistically significantly different from that of the group with neutral variants ( $p=0.006$ ,  $p_{adj}=0.008$ ), as well as the group without mutations ( $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$ ). Both conclusions were further supported by a sensitivity analysis using a worst-case scenario:  $p=0.009$ ,  $p_{adj}=0.014$  for groups with neutral and damaging variants; and  $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$  for groups with damaging variants and those with no variants in *TP53*. There were no significant differences in the five-year survival between patients with neutral variants and patients without *TP53* mutations ( $p>0.050$ ,  $p_{adj}>0.050$ ). The corresponding survival curves for each group are shown in Fig. 3.

The diagnoses of patients from different groups are presented in Table 1. Based on additional patient data, the IPSS-R and IPSS-M scores were calculated: IPSS-R takes into account values for hemoglobin, platelets, neutrophils, and bone marrow blasts, as well as the cytogenetic category while IPSS-M additionally considers the detected molecular markers.

The results of the additional classification of patients according to IPSS-M and IPSS-R scores are presented in Tables 2 and 3, accordingly.

We have found significant differences between all high and all low risk groups of patients with damaging *TP53* mutations and without mutations of *TP53* gene, in agreement with both IPSS-R and IPSS-M scales ( $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$ ). Both IPSS-R and IPSS-M also revealed differences in all high and all low risk groups between patients with damaging and neutral *TP53* variants according to the algorithm ( $p=0.028$ ,  $p_{adj}=0.042$  for IPSS-R and  $p=0.026$ ,  $p_{adj}=0.038$  for IPSS-M). There were no differences in all high and all low risk groups between patients without *TP53* mutations and neutral *TP53* variants ( $p>0.050$ ,  $p_{adj}>0.050$  using both scales).

The five-year leukemia-free survival of three groups of patients was also analyzed. Due to the fact that transformation into leukemia could not be confirmed for some of the patients, the composition of the groups changed: the group without mutations now consisted of 1,204 men and 815 women, aged 18–98 years (median age 72 years), and the group with damaging

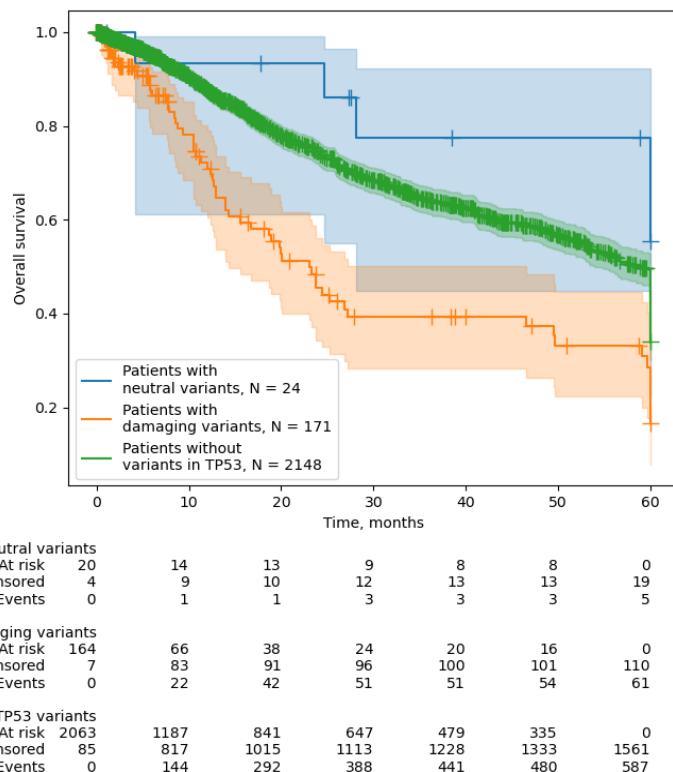


Fig. 3. Curves of five-year overall survival for groups of IWG patients with and without TP53 mutations. The survival curves and their 95 % confidence intervals are shown

Table 1

#### Diagnoses of IWG patients of different groups determined as a result of the algorithm

Diagnosis	Numbers and percents of patients with certain diagnosis in the group		
	Without TP53 mutation	With neutral TP53 variant according to the algorithm	With damaging TP53 mutation according to the algorithm
MDS-U	77 (4 %)	—	3 (2 %)
MDS-5q	115 (5 %)	5 (21 %)	18 (11 %)
MDS-EB	678 (32 %)	8 (33 %)	82 (48 %)
MDS-MLD	565 (26 %)	6 (25 %)	26 (15 %)
MDS-SLD	172 (8 %)	2 (8 %)	4 (2 %)
MDS-RS-MLD	187 (9 %)	1 (4 %)	14 (8 %)
MDS-RS-SLD	232 (11 %)	1 (4 %)	10 (6 %)
Other	122 (6 %)	1 (4 %)	14 (8 %)

mutations consisted of 85 men and 77 women, aged 19–92 years (median age 72.5 years).

The survival curves are demonstrated in Fig. 4.

The median leukemia-free survival for patients with a neutral TP53 variant according to the algorithm was not achieved, the RMST was 51.0 (40.7, 60.0) months. The median and RMST were 18.7 (13.0, 27.2) and 28.9 (23.5, 33.6) months among patients with damaging TP53 mutations, 53.2 (50.5, 59.1) and 40.7 (39.3, 41.9) months among those without a mutation. Statistically significant differences were found in five-year leukemia-free survival between groups of patients with neutral and damaging mutations according to the algo-

rithm ( $p=0.005$ ,  $p_{adj}=0.007$ ). We have also discovered differences in leukemia-free survival between patients with damaging and patients without TP53 variants ( $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$ ). Both of these statements were confirmed by the additional survival analysis under a worst-case scenario assumption:  $p=0.008$ ,  $p_{adj}=0.012$  for groups with neutral and damaging variants; and  $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$  for groups with damaging variants and those with no variants in TP53. A competing-risk analysis using cumulative incidence function and Fine-Gray subdistribution hazards confirmed these findings ( $p=0.003$ ,  $p_{adj}=0.005$  for groups with neutral and damaging variants;  $p<0.001$ ,  $p_{adj}<0.001$  for groups

Table 2  
IPSS-M scores of patients from different groups, defined by the algorithm

Risk group according to IPSS-M	Numbers and percents of patients with certain risk in the group		
	Without TP53 mutation	With neutral TP53 variant according to the algorithm	With damaging TP53 mutation according to the algorithm
Very high	241 (12 %)	2 (10 %)	68 (43 %)
High	290 (14 %)	3 (15 %)	26 (16 %)
Moderate high	234 (12 %)	3 (15 %)	13 (8 %)
Moderate low	246 (12 %)	3 (15 %)	12 (8 %)
Low	722 (36 %)	5 (25 %)	33 (21 %)
Very low	287 (14 %)	4 (20 %)	8 (5 %)
All high	765 (38 %)	8 (40 %)	107 (67 %)
All low	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

Table 3  
IPSS-R scores of patients from different groups, defined by the algorithm

Risk group according to IPSS-R	Numbers and percents of patients with certain risk in the group		
	Without TP53 mutation	With neutral TP53 variant according to the algorithm	With damaging TP53 mutation according to the algorithm
Very high	99 (5 %)	3 (14 %)	54 (33 %)
High	261 (13 %)	3 (14 %)	30 (18 %)
Moderate	462 (22 %)	3 (14 %)	22 (13 %)
Low	881 (43 %)	9 (40 %)	43 (26 %)
Very low	364 (18 %)	4 (18 %)	15 (9 %)
All high	360 (17 %)	6 (27 %)	84 (51 %)
All low	1245 (60 %)	13 (59 %)	58 (35 %)
Low risk (total)	1255 (62 %)	12 (60 %)	53 (33 %)

with damaging variants and those with no variants in TP53).

Hazard ratio analysis showed no association between neutral variants and survival ( $p>0.05$ ). However, damaging mutations were linked to shorter overall survival as well as leukemia-free survival in univariate ( $p<0.005$ ) and multivariate design ( $p<0.005$ ) including age, sex, karyotype, bone marrow blast count, hemoglobin, platelet count, neutral, and damaging TP53 variants.

Moreover, multiparametric Cox model with time-dependent covariate for the receipt of pathogenetic treatment also demonstrates that the presence of a damaging TP53 variant significantly impacts both the overall survival ( $p=0.04$ , Fig. 5, a) and the leukemia-free survival ( $p=0.03$ , Fig. 5, b).

Additionally, a mixed group of patients with MDS and AML observed at Pavlov University was studied. There were both those who received chemotherapy before the start of follow-up and those who did not receive it. According to the algorithm, 17 men and 11 women aged between 29 and 70 were classified as having damaging TP53 mutations. The median age for this group was 54 years, with a 25th percentile of

47.25 and a 75th percentile of 59. 19 women and 8 men aged between 25 and 79 years were classified as having neutral variants according to the algorithm. The median for this group was 55, with a 25th percentile at 50 and a 75th at 63. No TP53 mutations were found in 78 women and 71 men, with an age range of 18–75 and a median of 50. The 25th and 75th percentiles were 40 and 60, respectively. There were no significant differences in the ages of patients from the different groups ( $p_{adj}>0.050$ ).

The five-year overall and progressive-free survival rates were analyzed. No significant differences were found in the overall five-year survival.

We have found significant differences in progression-free survival between groups of patients with neutral and damaging variants according to the algorithm ( $p=0.012$ ,  $p_{adj}=0.036$ ).

The diagnoses distribution of the three patient groups as defined by the algorithm is presented in Table 4.

Analysis of the diagnoses distribution of patients with AML and MDS by groups without TP53 variants, with neutral or damaging TP53 mutations according to the algorithm, showed that there were no

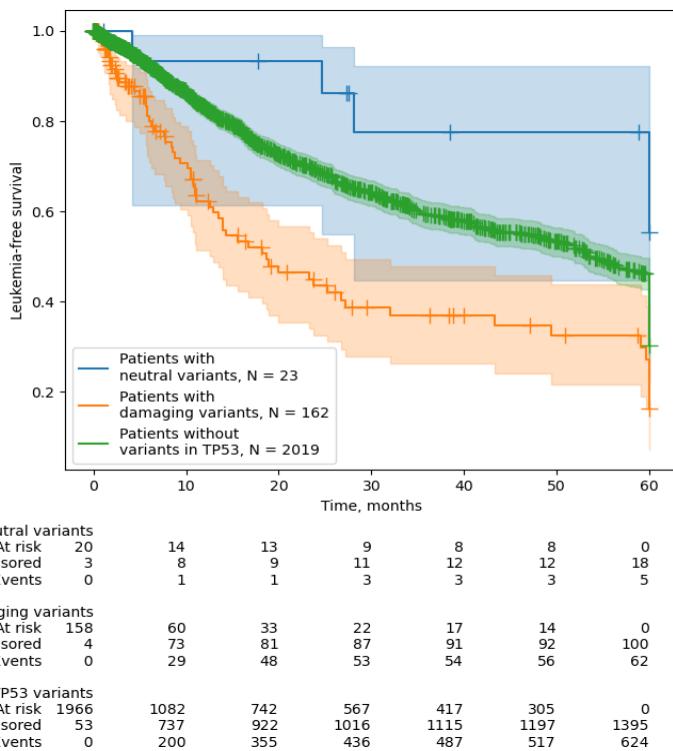


Fig. 4. Curves of five-year leukemia-free survival for groups of IWG patients with and without *TP53* mutations. The survival curves and their 95 % confidence intervals are shown

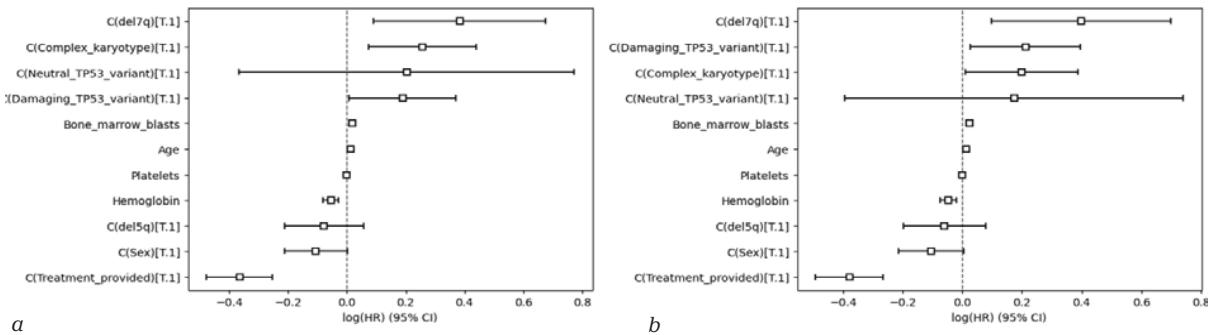


Fig. 5. Forest plot of multiparametric Cox model: HR — hazard ratio, CI — confidence interval

significant differences between groups ( $p>0.050$ ,  $p_{adj}>0.050$ ).

## DISCUSSION

In this study, we assessed the clinical outcomes of functionally neutral and damaging *TP53* variants. We discovered that there is a subset of functionally neutral *TP53* variants that are not associated with shorter survival, in contrast to other mutations in this gene.

Generally, it is considered that all pathogenic mutations of the same gene equally impair the function of its protein product, making it unnecessary for patient evaluation to assess each individual mutation associated with the disease. However, there are known harmful variants that lead to different clinical outcomes, such as *CALR* type 1 and type 2 mutations [13]. There is also a wide range of outcomes for *TP53* mutations [14], which is not reflected in

the currently used risk assessment scales such as IPSS-M [11].

We have evaluated MDS clinical features of patients with functionally damaging (pathogenic) as well as functionally neutral *TP53* mutations and found out that there was a statistically significant difference in overall and leukemia-free survival between primary MDS patients with damaging and neutral *TP53* variants. Additionally, we demonstrated that patients with neutral and damaging mutations differ in IPSS-M scale risk evaluation, with more high-risk patients having damaging *TP53* mutations. Hazard ratio analysis showed the link between survival and a presence of damaging *TP53* mutation, while such association was not found for neutral *TP53* variants.

Finally, we have discovered a statistically significant difference in progression-free survival between patients with neutral and damaging

Table 4

**Diagnoses of Pavlov University patients of different groups determined as a result of the algorithm**

Diagnoses	Numbers and percents of patients with certain diagnosis in the group		
	Without TP53 mutation	With neutral TP53 variant according to the algorithm	With damaging TP53 mutation according to the algorithm
AML	44 (31 %)	11 (41 %)	12 (43 %)
MDS-U	41 (43 %)	8 (50 %)	3 (19 %)
MDS-EB	36 (38 %)	2 (13 %)	8 (50 %)
MDS-MLD	12 (13 %)	5 (31 %)	4 (25 %)
MDS-5q	3 (3 %)	—	—
Other MDS	4 (4 %)	1 (6 %)	1 (6 %)
All MDS	96 (69 %)	16 (59 %)	16 (57 %)

mutations in a mixed AML/MDS set. However, no significant differences were found in the overall five-year survival in this set of patients. This fact may be explained by the presence of patients receiving treatment in this group which may have compensated for the functional insufficiency of the *TP53* gene in patients with damaging mutations, leading to a better outcome.

The main limitation of this study is the relatively small sample size of the compared groups, particularly the cohort of patients with neutral *TP53* variants. Although the initial dataset was large, the number of patients with molecular pathology was still insufficient. Consequently, our multivariate Cox regression model could not reliably accommodate the analysis of all potential predictors, including different chromosomal aberrations and point mutations in other genes, due to statistical power constraints.

We anticipate that the ongoing advancement of molecular diagnostics will facilitate the creation of larger, more comprehensively annotated datasets in the future. This will allow for refined variant classification into distinct subgroups, not just «pathogenic» and «benign», each with its own associated risk profile.

**Conflict of interest**

Authors declare no conflict of interest

**Compliance with ethical principles**

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

**Resource support**

The study was carried out in the Bioinformatics Research Center of the Scientific and Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University.

**REFERENCES**

- Greenberg P., Cox C., LeBeau M. M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes // Blood. 1997;89(6):2079–2088. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.6.2079>.
- Alessandrino E. P., Della Porta M. G., Bacigalupo A. et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (Gitmo) // Blood. 2008;112(3):895–902. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-143735>.
- Greenberg P. L., Tuechler H., Schanz J. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // Blood. 2012;120(12):2454–2465. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-420489>.
- Daver N. G., Maiti A., Kadia T. M. et al. TP53-mutated myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: biology, current therapy, and future directions // Cancer Discov. 2022;12(11):2516–2529. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0332>.
- Tsvetkov N. Yu., Morozova E. V., Barkhatov I. M. et al. Prognostic Value of Next-Generation Sequencing Data in Patients with Myelodysplastic Syndrome // Clinical oncohematology. 2020;13(2):170–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2020-13-2-170-175>.
- Olivier M., Hollstein M., Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010;2(1):a001008. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008>.
- Petitjean A., Achatz M. I. W., Borresen-Dale A. L. et al. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes // Oncogene. 2007;26(15):2157–2165. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210302>.
- Bug D. S., Narkevich A. N., Tishkov A. V., Petukhova N. V. An algorithm for assessing the pathogenicity of genetic mutations in tumor based on a retrospective study of pathogenic and neutral genetic variants // Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2025;40(1):226–234. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-1-226-234>.
- Ghosh R., Oak N., Plon S. E. Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines // Genome Biol. 2017;18(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1353-5>.
- Gunning A. C., Fryer V., Fasham J. et al. Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets // J Med Genet. 2021;58(8):547–555. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107003>.
- Bernard E., Tuechler H., Greenberg P. L. et al. Molecular international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes // NEJM Evidence. 2022;1(7):EVIDoa2200008. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200008>.

12. Li M. M., Datto M., Duncavage E. J. et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer // *J Mol Diagn.* 2017;89(8):E121–124. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>.
13. Tefferi A., Wassie E. A., Guglielmelli P. et al. Type 1 versus Type 2 calreticulin mutations in essential thrombocythemia: A collaborative study of 1027 patients // *Am J Hematol.* 2014;19(1):4–<https://doi.org/10.1002/ajh.23743>.
14. Kennedy M. C., Lowe S. W. Mutant p53: it's not all one and the same // *Cell Death Differ.* 2022;29(5):983–987. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00989-y>.

#### Information about authors

**Bug Dmitrii S.**, Junior Research Fellow, Bioinformatics Research Center of Scientific Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5849-1311; **Zhogolev Dmitrii K.**, Hematologist, R.M. Gorbacheva Research Institute of Paediatric Oncology, Haematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-0340; **Tsvirko Ksenia S.**, Hematologist of the Polyclinic Department with Day-Care Hospital for Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Tsvetkov Nikolay Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of the Polyclinic Department with Day-Care Hospital for Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8401-0817; **Barkhatov Ildar M.**, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory Head, R.M. Gorbacheva Research Institute of Paediatric Oncology, Haematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8000-3652; **Narkevich Artem N.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia), ORCID: 0000-0002-1489-5058; **Tishkov Artem V.**, Cand. of Sci. (Phys.-Math.), Associate Professor, Head of the Physics, Mathematics, and Informatics Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4282-8717; **Morozova Elena V.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Transplantology for Adolescents and Adults, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9605-485X; **Petukhova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of the Bioinformatics Research Center of Scientific Educational Institute of Biomedicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6397-824X; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Research, Director R. M. Gorbacheva Research Institute of Paediatric Oncology, Haematology and Transplantology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



Оригинальные работы / Original papers

© © Коллектив авторов, 2025

УДК 616-036.838-06 : 616.8-009.7

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-104-115>

**М. Б. Яковлева\* В. А. Белаш, Е. Б. Биличенко, В. М. Теплов, А. А. Потапчук,  
Т. М. Кобзева, О. В. Никонова**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ФАНТОМНОЙ БОЛИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Поступила в редакцию 04.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** Фантомный болевой синдром (ФБС) затрагивает порядка 85 % пациентов, перенесших ампутацию, и блокирует активное участие пациента в реабилитационных мероприятиях, критически снижая их эффективность. Существующие методы лечения недостаточно эффективны. Рост травматических ампутаций, в том числе вследствие минно-взрывных ранений, требует разработки надежных протоколов лечения ФБС, включающих немедикаментозные методы, реализуемые в рамках мультидисциплинарной реабилитационной команды.

**Цель** – сравнить эффективность дополнительных немедикаментозных методов лечения фантомной боли (ФБ) на первом этапе реабилитации пациентов с травматической ампутацией.

**Методы и материалы.** В проспективном рандомизированном исследовании приняли участие 166 пациентов с травматической ампутацией. В группу контроля вошли пациенты, получавшие только базовую терапию ФБС в рамках первого этапа реабилитации: габапентин, АФК, тугое бинтование. Четыре опытные группы составили пациенты, получавшие дополнительно в течение 2 недель (10 процедур): транскраниальную электростимуляцию (ТЭС); психотерапию (ПСИ); одномоментно ПСИ и ТЭС; зеркальную терапию (ЗТ). Оценивалась динамика ФБ.

**Результаты.** Дополнительные методы продемонстрировали большую эффективность по сравнению с группой контроля: значительное улучшение (3 и более баллов ВАШ) отмечено у 57 % пациентов против 22 %, умеренное (<3 баллов) – 35 против 56 %, ухудшение – 8 против 22 %. Анализ линейной смешанной модели показал статистически и клинически значимое отличие динамики ФБ в опытных группах от контрольной ( $F(16, 423,013) = 3,542$ ; Partial  $\eta^2 = 0,118$ ;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Дополнительные немедикаментозные методы терапии ФБС – ТЭС, ПСИ, ЗТ на раннем этапе медицинской реабилитации – значимо улучшают его течение. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение факторов развития ФБС, определение показаний для отдельных методов и персонализацию протокола лечения ФБ.

**Ключевые слова:** фантомный болевой синдром, фантомные боли, ампутация конечности, травматическая ампутация, психотерапия фантомной боли, зеркальная терапия, транскраниальная электростимуляция

**Для цитирования:** Яковлева М. Б., Белаш В. А., Биличенко Е. Б., Теплов В. М., Потапчук А. А., Кобзева Т. М., Никонова О. В. Сравнительный анализ эффективности дополнительных немедикаментозных методов лечения фантомной боли на первом этапе медицинской реабилитации. Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025; 32(3):104 – 115. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-104-115>.

\*Автор для связи: Мария Борисовна Яковлева, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: mari-ya2001@mail.ru.

**Maria B. Yakovleva\*, Vasili A. Belash, Elena B. Bilichenko, Vadim M. Teplov,  
Alla A. Potapchuk, Tatiana M. Kobzeva, Olga V. Nikonova**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL NON-DRUG TREATMENTS FOR PHANTOM PAIN AT THE FIRST STAGE OF MEDICAL REHABILITATION

Received 04.07.2025; accepted 03.10.2025

### Summary

**Introduction.** Phantom pain syndrome (PPS) affects approximately 85 % of patients after amputation and inhibits active participation in rehabilitation, critically reducing its effectiveness. Current treatment methods are insufficiently effective. The increasing incidence of traumatic amputations, including those resulting from mine blast injuries, requires the development of reliable PPS treatment protocols that incorporate non-pharmacological methods implemented within a multidisciplinary rehabilitation team.

**The objective** was to compare the effectiveness of additional non-pharmacological treatments for PPS during the first stage of rehabilitation of patients with traumatic amputation.

**Methods and materials.** A total of 166 patients with traumatic amputations participated in this prospective, randomized study. The control group included patients who received only basic PPS therapy during the first stage of rehabilitation: gabapentin, exercise therapy, and tight bandaging. Four experimental groups comprised patients who additionally received 10 sessions of the following for two weeks: transcranial electrical stimulation (TES); psychotherapy (PSI); simultaneous PSI and TES; and mirror therapy (MT). The dynamics of PPS were assessed.

**Results.** The additional methods demonstrated greater effectiveness compared to the control group: significant improvement (3 or more VAS points) was noted in 57 % of patients versus 22 %, moderate improvement (<3 points) in 35 % versus 56 %, and deterioration in 8 % versus 22 %. Linear mixed model analysis revealed a statistically and clinically significant difference in PPS dynamics in the experimental groups compared to the control group ( $F(16, 423.013) = 3.542$ ; Partial  $\eta^2 = 0.118$ ;  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Additional non-pharmacological treatments for PPS, such as TES, PSI, and MT, significantly improve its course during the early stages of medical rehabilitation. Further research should focus on understanding the factors that contribute to the development of PPS, identifying indications for specific treatments, and personalizing PPS treatment protocols.

**Keywords:** phantom pain syndrome, phantom limb pain, limb amputation, traumatic amputation, psychotherapy for phantom limb pain, mirror therapy, transcranial electrical stimulation

**For citation:** Yakovleva M. B., Belash V. A., Bilichenko E. B., Teplov V. M., Potapchuk A. A., Kobzeva T. M., Nikonova O. V. Comparative analysis of the effectiveness of additional non-drug treatments for phantom pain at the first stage of medical rehabilitation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):104–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-104-115>.

\* Corresponding author: Maria B. Yakovleva, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mari-ya2001@mail.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Ампутация конечности является одной из наиболее травматичных операций в хирургии. В мировой практике отмечается рост числа ампутаций: 80–90 % из них составляют нетравматические ампутации, связанные с сосудистыми, онкологическими заболеваниями, диабетом; 10 % приходятся на травматические ампутации, в том числе вследствие минно-взрывных ранений [1]. Частота развития ФБС достигает 85 % [2], а полное исчезновение боли отмечают лишь 15 % пациентов [3]. Еще в исследованиях времен Великой Отечественной войны отмечалось, что при травматической ампутации интенсивность ФБ выше [4]. Даже при малой интенсивности боль может блокировать процесс реабилитации, снижая готовность пациента активно участвовать в занятиях и способствуя пессимистическим ожиданиям относительно перспектив восстановления [5].

Таким образом, вопрос коррекции ФБС представляет собой актуальную проблему, решение которой может способствовать повышению эффективности реабилитации и улучшению качества жизни пациента.

История исследования феномена ФБ насчитывает не одно столетие со времени описания хи-

рургом Ambroise Pare первого пациента с болью в отсутствующей конечности в 1551 г. [6]. Многие исследователи предлагали различные объяснения причинам формирования ФБ от галлюцинационных механизмов [4] до нейрофизиологических процессов [7, 8, 11] с соответствующими подходами к их лечению. Однако до настоящего времени не сформировано единое представление о ведущем патогенетическом механизме.

Современные модели патогенеза ФБС объединяют центральные, периферические и психологический компоненты. При этом большинство исследований подчеркивают, что фантомные ощущения и боли имеют комплексную природу [8].

Теории, описывающие центральные механизмы, представлены моделью «переназначения коры», объясняющей ФБ реорганизацией соматосенсорной коры [9]; альтернативной моделью «постоянной презентации», предполагающей, что фантомная боль связана с сохранением активности корковых зон, соответствующих утраченной конечности [10]; концепцией «нейроматрицы», рассматривающей фантомную боль как результат несоответствия между генетически детерминированной схемой тела и измененной ампутацией [11].

Периферические теории включают модель повреждения соматосенсорных рецепторов, приводящего к генерации патологических сигналов, вызывающих аллодинию [12], и модель постампутационной невромы, определяющей ФБ как следствие избыточной гиперактивности поврежденных ампутацией и вновь разросшихся аксонов культи [7].

Психологические механизмы патогенеза изучены в меньшей степени. В работах, посвященных проблеме ФБ, в том числе у ветеранов боевых действий, неоднократно отмечалась связь болевых ощущений с такими психоэмоциональными феноменами, как стресс, тревога, склонность к катастрофизации [13], степень адаптации [14]. Однако детального исследования психологических компонентов ФБ пока недостаточно.

Лечение ФБ, несмотря на широкий спектр предложенных методов, полностью эффективно лишь у небольшой доли пациентов и требует дальнейшего изучения [15].

Центральные теории патогенеза обусловили применение методов, связанных снейромодуляцией — транскраниальной электростимуляции (ТЭС), транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), которые могут применяться достаточно рано после ампутации и демонстрируют умеренно выраженный краткосрочный дозозависимый эффект [16], а также методов, направленных на облегчение процессов корковой реорганизации — зеркальной терапии, показавшей свою результативность в раннем снижении уровня ФБ [17].

Периферические модели обосновывают развитие хирургических методов лечения. В частности, иссечение невром у ампутантов с минно-взрывными ранениями по данным Sehirlioglu et al. (2009) эффективно снижало ФБ [18]. При этом ФБ нередко возникает у пациентов без невромы культи, а также задолго до ее формирования — на 3–7-е сутки после ампутации [19].

Фармакотерапия — метод лечения, охватывающий периферические и центральные патогенетические звенья — включает антиконвульсанты (габапентин, карbamазепин), антидепрессанты (миртазапин, амитриптилин), опиоиды, местные анестетики и НПВС, эффективность которых в ряде работ подвергается сомнению или имеет ряд ограничений (сроки приема, побочные действия) [20]. В частности, ботулиноптерапия способна эффективно снижать ФБ, но в настоящее время применяется лишь после заживления раны культи [19].

Учет психологических факторов в генезе ФБ предполагает включение в программу реабилитации методов психокоррекции. Это особенно важно в ситуации травматической ампутации, характеризующейся внезапностью потери, что усиливает психологическую травму и оказывается отдельной реабилитационной мишенью [4, 21], однако эффективность психотерапии в лечении ФБ, в частности, на этапе ранней реабилитации, практически не изучена.

Таким образом, в условиях множественных военных конфликтов и других чрезвычайных ситуаций, влекущих за собой рост числа лиц, перенесших травматическую ампутацию, представляется актуальной задача разработки алгоритмов коррекции ФБС, обладающих высокой эффективностью и доступных с ранних этапов лечения пациентов.

**Цель** исследования — сравнить эффективность дополнительных немедикаментозных методов лечения ФБ на первом этапе реабилитации пациентов с травматической ампутацией.

## МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

На базе Центра лечения сочетанной травмы ПСПбГМУ им. И. П. Павлова проведено интервенционное проспективное исследование с простой рандомизацией и смешанным планом набора групп (рис. 1).

Обследовано 166 пациентов с травматической ампутацией. Уровень ФБ определялся количественно по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов: максимальный уровень боли за предыдущие сутки. Отдельно по ВАШ определялся уровень боли в культе. Затем пациенты со значением ФБ выше нуля случайным образом распределялись между группами сравнения. После определения исходного уровня ФБ (контрольная точка 0) проводилось лечебное воздействие в течение 2 недель с ежедневным определением уровня ФБ (неделя 1 и 2). Далее следовал двухнедельный период наблюдения с определением уровня ФБ в конце каждой недели (неделя 3 и 4).

Все пациенты получали базовую терапию согласно клиническим рекомендациям [21]. С пациентами в экспериментальных группах проводились дополнительные методы немедикаментозной коррекции ФБ:

— транскраниальная электростимуляция (ТЭС) с применением аппарата «Трансаир-4» в монополярном режиме импульсного тока с индивидуальным подбором силы тока в количестве 10 процедур по 30 мин [16];

— краткосрочная динамическая психотерапия травмы, направленная на проработку и интеграцию травматического опыта и сопровождение процесса переживания утраты, включавшая дебriefинг и мультимодальную работу с ФБ (ПСИ) в количестве 10 сеансов по 50 мин [22, 23];

— одновременное применение психотерапии и транскраниальной электростимуляции (ПСИ + ТЭС) по вышеуказанным методикам в количестве 10 процедур;

— зеркальная терапия (ЗТ) с элементами когнитивной мультисенсорной реабилитации с применением вертикального зеркала, полностью отражающего сохранную конечность, в количестве 10 процедур по 15–30 мин в зависимости от динамики состояния [24, 25].

В связи с характером изучаемых немедикаментозных вмешательств «ослепление» пациентов и специалистов, проводящих лечение, было невоз-

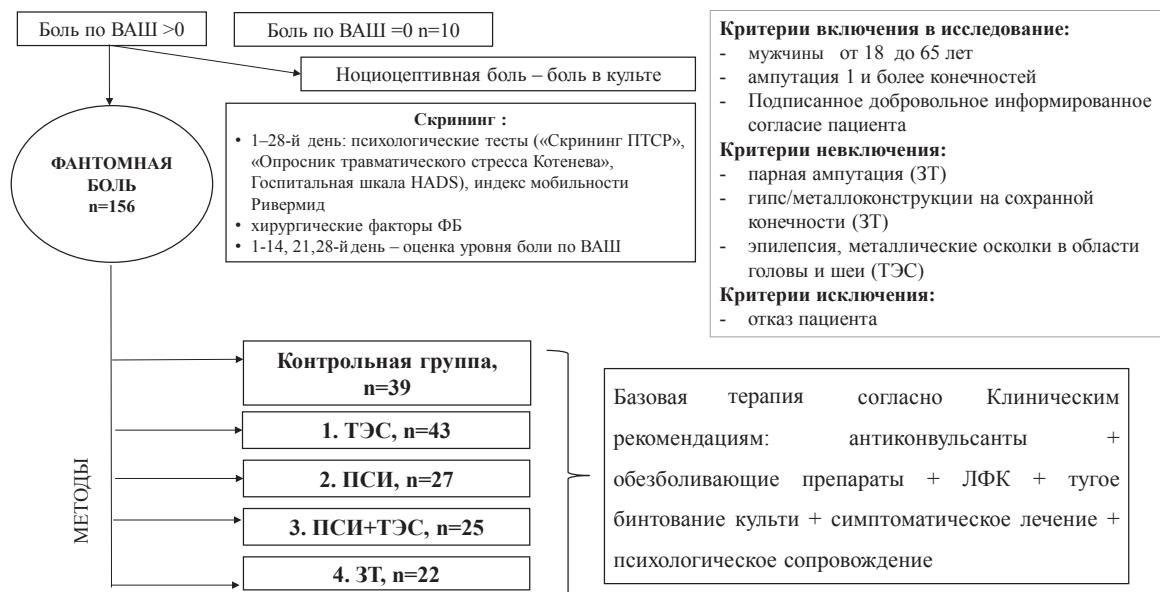


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

можно. Пациенты были напрямую вовлечены в процесс терапии и не могли не осознавать характер получаемого вмешательства. Аналогичным образом, специалисты, обеспечивающие проведение процедур, не могли быть «слепы» к назначаемому методу лечения в силу его специфики.

**Статистическая обработка.** Большинство изучаемых показателей не соответствовало закону нормального распределения, поэтому количественные данные описаны в виде медианы, 25-го, 75-го процентиелей ( $M [Q1 – Q3]$ ) и сравнивались с использованием критериев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса. Качественные данные представлены в виде % и сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат).

Для анализа динамики болевого синдрома использовался принцип «анализа в соответствии с намерением лечить» (intention-to-treat, ITT): все пациенты были включены в анализ в исходно randomизированных группах независимо от полноты последующего наблюдения. В рамках ITT построена и проанализирована линейная смешанная модель (linear mixed-effects model, LMM) как метод анализа результатов повторных измерений, учитывающий всю доступную информацию от всех пациентов, несбалансированность данных, наличие пропусков измерений, межиндивидуальную вариабельность. Модель включала следующие компоненты: зависимая переменная: ФБ. Фиксированные эффекты: «Группа», «Время» (в неделях), эффект взаимодействия «Группа × Время». Ковариаты: исходный уровень ФБ, время с момента ампутации, уровень ампутации. Случайные эффекты: случайный свободный член для учета межиндивидуальной вариабельности. Ковариационная структура: неструктурированная, как наиболее гибкий вариант, не накладывающий ограничений на характер корреляции между повторными

измерениями. Оценка параметров модели проводилась методом ограниченного максимального правдоподобия (Restricted Maximum Likelihood, REML). Для проверки предположений модели были использованы: графический анализ остатков (рис. 6), подтверждающий нормальность их распределения; анализ графика «остатки против предсказанных значений» (рис. 7), подтверждающий гомогенность дисперсий. Для оценки статистической значимости фиксированных эффектов использовались F-тесты типа III. Для попарного сравнения групп при значимом взаимодействии проводился post-hoc анализ с поправкой Бонферрони. Оценка клинической значимости результатов основных эффектов модели проводилась по величине частичного эста-квадрата ( $\text{Partial } \eta^2 = (\text{F} \times \text{df\_effect}) / (\text{F} \times \text{df\_effect} + \text{df\_error})$ ), интерпретируемого в соответствии с критериями Коэна: 0,01 – малый, 0,06 – средний, 0,14 – большой эффект. Клиническая значимость при межгрупповых сравнениях оценивалась по разнице медианной динамики уровня ФБ между опытной и контрольной группами относительно минимально клинически значимой разницы (Minimal Clinically Important Difference, MCID) для ВАШ, принятой за 2 балла:  $\Delta M_i = (M_{g0} - M_{gi}) - (M_{k0} - M_{ki})$ , где  $M$  – групповая медиана,  $g$  – опытная группа (ТЭС, ПСИ, ПСИ+ТЭС, ЗТ),  $k$  – контрольная группа, 0 – исходное значение ФБ,  $i$  – данный период исследования (неделя 1, 2, 3, 4).

Расчеты и построение графиков производились в программной среде IBM SPSS Statistics 27.0.1.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Характеристика пациентов.** Изучаемая выборка представлена мужчинами преимущественно молодого возраста с медианной давности ампутации 1 – 2 месяца, получающих базовую терапию

Таблица 1

## Характеристика пациентов

Table 1

## Patient characteristics

Показатель	Контроль	ТЭС	ПСИ	ПСИ+ТЭС	Зеркальная	p
Исходный уровень ФБ, балл ВАШ	5,0 [3,5–7,0]	7,0 [5,0–8,0]	6,0 [4,5–8,0]	7,0 [5,0–8,0]	7,5 [5,0–9,0]	0,318
Возраст, лет	33,0 [26,0–40,0]	35,5 [28,0–44,0]	28,0 [24,0–36,0]	41,0 [33,0–50,0]	41,0 [35,0–45,0]	0,165
Время, после ампутации, дней	35,0 [25,0–69,0]	59,0 [31,5–111,0]	31,0 [22,0–44,0]	40,0 [22,0–82,0]	27,0 [22,0–35,0]	0,700
Уровень ампутации	Рука	6; 16,7 %	4; 9,3 %	6; 22,2 %	0; 0 %	0,051
	Бедро	9; 25 %	15; 34,9 %	8; 29,6 %	14; 60,9 %	
	голень	21; 58,3 %	24; 55,8 %	13; 48,1 %	9; 39,1 %	
Степень заживления культи	Гн. рана	9; 25,7 %	9; 22 %	9; 33,3 %	7; 28 %	0,539
	Чистая рана	19; 54,3 %	20; 48,8 %	16; 59,3 %	12; 48 %	
	Зажившая	7; 20 %	12; 29,2 %	2; 7,4 %	6; 24 %	
Боль в культе, балл ВАШ	3,0 [1,0–5,0]	3,0 [1,0–7,0]	5,0 [3,0–7,5]	3,0 [1,0–7,0]	3,0 [0,0–6,0]	0,459
Доза габопентина, мг/сутки	1200 [900; 1800]	1200 [900–1800]	1500 [1050–1800]	1500 [1200–1800]	1200 [900–2100]	0,240
Активность по шкале Ривермид, балл	6,0 [3,0; 6,0]	6,0 [3,0–6,0]	3,0 [2,0–6,0]	6,0 [3,0–6,0]	6,0 [6,0–7,0]	0,262
ПТСР скрининг, балл	3,5 [2,5–4,5]	3,0 [2,0–5,0]	4,0 [3,5–6,0]	4,0 [3,0–5,0]	4,0 [3,0–5,0]	0,230
ПТСР по шкале Котенева, балл	110,0 [82,5–110,0]	85,0 [81,0–94,0]	92,0 [79,0–126,0]	74,0 [73,0–89,5]	97,0 [74,0–110,0]	0,417
HADS тревога, балл	6,0 [3,0–8,0]	3,0 [2,0–6,0]	7,0 [4,5–10,0]	4,0 [2,0–5,0]	6,0 [4,0–7,0]	0,006
HADS депрессия, балл	3,0 [2,0–5,5]	5,0 [3,0–6,0]	5,0 [2,0–7,5]	4,0 [2,0–6,0]	5,0 [4,0–6,0]	0,270

габапентином в дозе 900–2100 мг/сутки, госпитализированных для этапного хирургического лечения и проведения первого этапа реабилитации (табл. 1). Уровень мобильности соответствовал перемещению в пределах кровати и прикроватного стула.

По уровню ампутации преобладали ампутации нижних конечностей. Из всей выборки 20 человек были с парными ампутациями ног, 1 пациент с парной ампутацией руки, 2 пациента с ампутацией руки и ноги. Один пациент отмечал фантомную боль носа. Случаи реампутации отмечались у 43 %.

На момент исследования фантомные боли наблюдались у 94 % пациентов. В оставшиеся 6 % попали пациенты, у которых ФБ прошли к моменту поступления в госпиталь, либо пациенты, у которых боли начались после перевода в другие медицинские центры. В нашем опыте был лишь один пациент (ампутация стопы по Лисфранку), у которого ФБ отсутствовали изначально и не возникали в дальнейшем в течение года.

Характер ФБ был разнообразен: по типу кашалгий («жжет», «будто паяльником поджигают»); парестезий («колет», «мурашки ползают», «щекотка неприятная»); гиперпатий («электрические

разряды», «пятачу выкручивает», «будто ногти из пальцев вырывает»).

Боль в культе варьировала практически во всем диапазоне ВАШ, отражая фазу раневого процесса.

Медиана уровней тревоги, депрессии и травматического стресса не достигала субклинического уровня, что противоречит бытующему мнению о неизбежном развитии ПТСР после травматических событий и указывает на возможность профилактики его развития, особенно при наличии социальной поддержки и своевременной реабилитации [26]. Однако в 25 % случаев отмечено наличие клинически значимых симптомов ПТСР, требующих специфической психотерапии (раздражительность, нарушения сна в виде бессонницы и/или кошмарных сновидений, сверхбдительность, навязчивые травматические воспоминания). При этом анализ отдельных симптомов, таких как диссомния, не проводился ввиду множественности определяющих их факторов (ПТСР, тревожно-депрессивные состояния, болевой синдром, интоксикационный синдром, госпитальная обстановка).

Тревога отмечалась чаще, чем депрессия (25 % случаев против 17 %), что согласуется с данными о более высокой распространенности тревожных

расстройств при хронической боли (страх ограничений, ожидание боли) [27] и соответствует процессу эмоционального переживания утраты конечности — этапу, предшествующему принятию потери.

По нашим наблюдениям, в большинстве случаев (81 %) пациенты сообщали о сильной и выраженной ФБ (рис. 2). При этом болевое поведение даже при наличии легкой ФБ в 2–3 балла характеризовалось сниженной мотивацией к занятиям АФК и тревогой по поводу перспектив освоения протеза, что в ряде случаев фактически блокировало реабилитационные мероприятия.

В контрольной группе отмечена положительная итоговая динамика ФБ в 77 % случаев, в основном за счет умеренного (не более 2 баллов по ВАШ) снижения ФБ (54 %) (рис. 3). Добавление специфических методов лечения ФБ увеличивало долю пациентов с выраженным регрессом боли до 57 % против 23 %. Случаи ухудшения ФБ отмечались во всех группах, однако в объединенной опытной группе доля пациентов с ухудшением ФБ снизилась до 8 % против 23 % в контрольной группе ( $p = 0,005$ ).

Как видно из данных табл. 2, доля пациентов с клинически значимым ( $\geq 2$  баллов) улучшением ФБС увеличивалась в каждой группе во всех контрольных точках. При этом, в каждой из опытных групп % таких пациентов значимо отличался от контрольной группы (27 %), достигая 70 % в группе ТЭС, 72 % – ПСИ + ТЭС, 83 % – ПСИ и 89 % – ЗТ.

Уровень ФБ в изучаемых группах представлен в табл. 2 и на рис. 4. После завершения лечебной фазы в опытных группах наблюдалось продолжение развития эффекта, что типично для многих реабилитационных методик и может быть обусловлено нейропластичностью.

Смешанная модель выявила статистически значимое влияние на уровень боли факторов «Группа» ( $F(4, 141,033) = 5,710; p < 0,001$ ), «Неделя» ( $F(4, 424,924) = 59,168; p < 0,001$ ) и их взаимодействия ( $F(16, 423,013) = 3,542; p < 0,001$ ). Значения

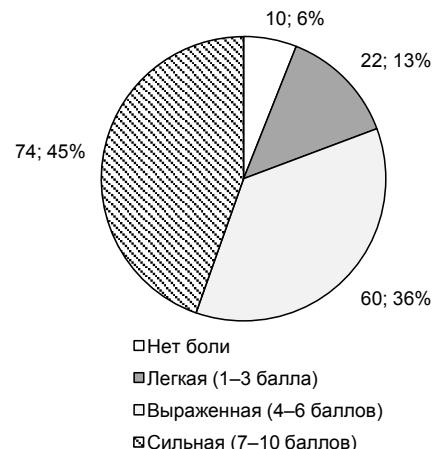


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от выраженности ФБ  
Fig. 2. Distribution of patients depending on the severity of PP

частичного эта-квадрата соответствуют высокой клинической значимости эффекта. Включенные в модель ковариаты (исходный уровень ФБ, время после ампутации и уровень ампутации) также продемонстрировали статистически значимое влияние ( $p < 0,05$ ). Таким образом, модель указывает на то, что ФБ менялась в течение периода наблюдения статистически и клинически значимо. Дополнительные методы лечения ФБ отличались от контрольной группы и по-разному влияли на динамику болевого синдрома во времени (табл. 3, рис. 5).

Post-hoc анализ с поправкой Бонферрони показал, что группы ПСИ и ЗТ достоверно отличались от контрольной, но не различались между собой; отличие группы ПСИ + ТЭС от контрольной группы определялось на уровне тенденции ( $p = 0,071$ ), а для группы ТЭС не достигло статистически значимого уровня (табл. 4). График предсказанных значений, наглядно демонстрирующий динамику изменения боли в группах, представлен на рис. 5.

Анализ медианной динамики ФБ показал клинически значимое превосходство всех дополнительных

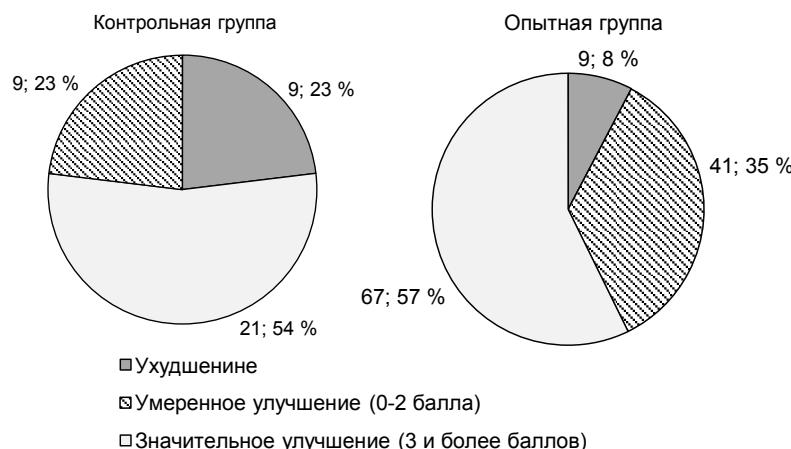


Рис. 3. Распределение пациентов в зависимости от эффективности лечения ФБ  
Fig. 3. Distribution of patients in the control and experimental groups depending on the effectiveness of PP treatment

Таблица 2

Основные показатели уровня ФБ в изучаемых группах в зависимости от периода наблюдения

Table 2

Key indicators of PP levels in the study groups depending on the observation period

Группа	Исходно	Лечение						Наблюдение					
		1-я неделя			2-я неделя			3-я неделя			4-я неделя		
		M [Q1–Q3]	M [Q1–Q3]	ΔMa	% <sup>b</sup>	M [Q1–Q3]	ΔMa	% <sup>b</sup>	M [Q1–Q3]	ΔMa	% <sup>b</sup>	M [Q1–Q3]	ΔMa
Контрольная	5,0 [2,0–7,0]	4,0 [1,0–5,1]	0	9,5	2,3 [0,0–5,0]	0	23,5	4,0 [1,0–7,0]	0	27,6	3,0 [1,0–5,0]	0	26,9
ТЭС	7,0 [5,0–8,0]	4,9 [3,6–6,3]	1,1	38,1 <sup>c</sup>	4,7 [2,5–5,7]	-0,4	50,0 <sup>c</sup>	4,0 [2,0–6,0]	2	53,8	3,0 [2,0–5,0]	2	69,6 <sup>c</sup>
ПСИ	6,0 [4,0–8,0]	3,5 [2,9–5,9]	1,5	53,6 <sup>c</sup>	2,7 [1,7–5,0]	0,6	65,2 <sup>c</sup>	2,0 [1,0–4,5]	3	66,7 <sup>c</sup>	2,0 [1,0–4,0]	2	82,6 <sup>c</sup>
ПСИ+ТЭС	7,0 [5,0–8,0]	4,4 [2,7–5,6]	1,6	45,8 <sup>c</sup>	2,7 [1,7–3,3]	1,6	63,2 <sup>c</sup>	3,0 [2,0–4,0]	3	77,3 <sup>c</sup>	2,0 [1,0–4,0]	3	72,2 <sup>c</sup>
ЗТ	7,5 [5,0–9,0]	5,0 [4,4–6,3]	1,5	42,9 <sup>c</sup>	3,8 [3,3–4,7]	1	66,7 <sup>c</sup>	3,0 [2,0–4,0]	3,5	71,4 <sup>c</sup>	3,0 [1,0–4,0]	2,5	88,9 <sup>c</sup>

Примечание: <sup>a</sup> – отличие от контрольной группы в динамике ФБ между исходным значением и данной неделей; <sup>b</sup> – % пациентов с клинически значимым улучшением ( $\geq 2$  баллов по ВАШ) в сравнении с исходным уровнем; <sup>c</sup> – статистически значимое отличие ( $p < 0,05$ ) от контрольной группы с учетом поправки Бонферрони.

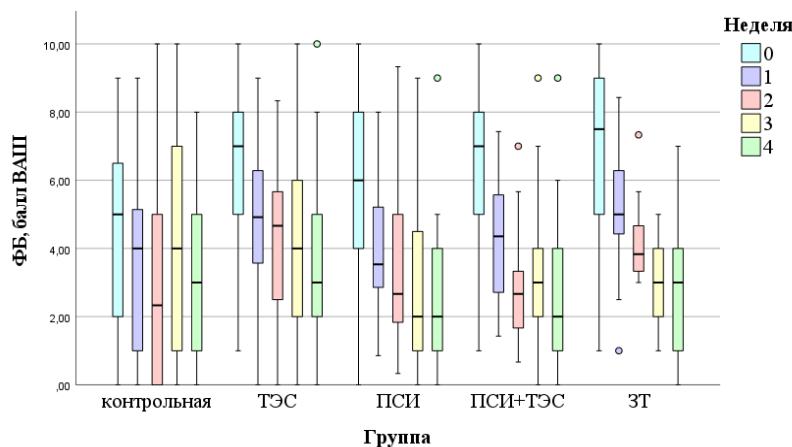


Рис. 4. Уровень ФБ в изучаемых группах в зависимости от периода исследования

Fig. 4. PP levels in groups depending on the study period

вмешательств. В группах ТЭС, ПСИ, ПСИ+ТЭС, ЗТ разница динамики ФБ по сравнению с контрольной группой ( $\Delta M$ , табл. 2) в периоде наблюдения (неделя 3, 4) достигла 2 – 3,5 баллов, преодолев порог минимальной клинической значимости ( $MCID = 2$  балла).

Таким образом, наши данные указывают на то, что уровень ФБ изменяется во времени во всех группах, что может быть обусловлено не только проводимой базовой терапией (табапентин, АФК, тугое бинтование), но и естественным течением патологического процесса. Уровень исходной боли, время, прошедшее после ампутации, и уровень ампутации являются независимыми факторами, оказывающими влияние на динамику ФБ в процессе лечения. Дополнительные методы лечения позволяют повысить эффективность стандартной терапии ФБ: снизить долю пациентов с ухудшением ФБ и повысить долю пациентов со значительным улучшением течения ФБ.

ТЭС-терапия значимо повышала долю пациентов с клинически значимым улучшением, но не достигла статистически значимого отличия от контроля в линейной смешанной модели. Умеренное снижение ФБ при изолированном применении ТЭС подтверждено в современных исследованиях [16]. Эффект ТЭС-терапии является дозозависимым и максимально проявляется при продолжительных или повторных курсах, что следует учитывать при планировании дальнейших исследований. Важными особенностями метода в реальной клинической практике являются его доступность, легкость применения и отсутствие необходимости дополнительных усилий со стороны пациента. Последнее особенно важно на раннем этапе реабилитации ввиду узкого «реабилитационного окна». Ограничениями применения метода могут являться эпилептический синдром, нарушение целостности кожного покрова головы.

Таблица 3

## Основные параметры и результаты построения линейной смешанной модели

Table 3

## Main parameters and results of LMM

Фактор	Ст. св. чисителя	Ст. св. знаменателя	F	Partial $\eta^2$	Знач.
Свободный член	1	136,613	11,242	—	0,001
Группа	4	141,033	5,710	0,139	0,000
Неделя	4	424,924	59,168	0,358	0,000
Группа * Неделя	16	423,013	3,542	0,118	0,000
Время после ампутации	1	138,690	6,754	—	0,010
Исходный уровень ФБ	1	131,418	156,835	—	0,000
Уровень ампутации	1	133,103	5,429	—	0,021

Примечание: зависимая переменная: уровень ФБ.

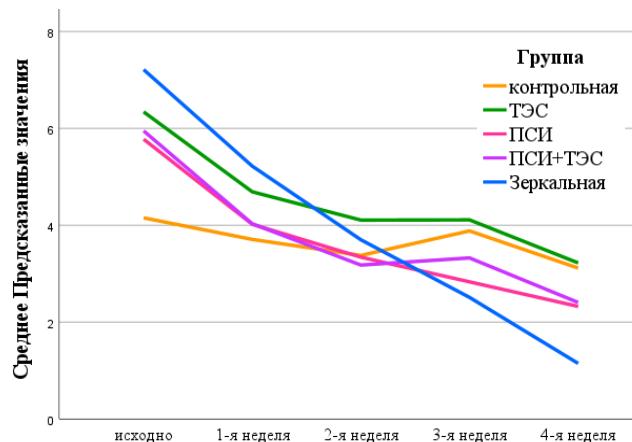


Рис. 5. Динамика предсказанных средних значений ФБ в изучаемых группах

Fig. 5. Dynamics of predicted mean values of PP in the studied groups

вы и наличие металлических частиц в зоне воздействия.

Психотерапия, направленная на проработку травматического опыта, показала себя как высокоэффективный метод, подтверждая значимость психологического механизма формирования ФБ и актуальность дальнейшего поиска эффективных, воспроизводимых и масштабируемых техник психотерапии ФБС [28]. В настоящее время психотерапия является наименее доступными методом ввиду кадрового дефицита медицинских психологов и необходимости дополнительного повышения квалификации в области психотерапии травмы.

Добавление ТЭС к психотерапии по принципу «прибор в руках специалиста» снижало ФБ с 7 до 2 баллов и существенно превышало по сравнению с контролем долю пациентов с клинически значимым улучшением (72,2 % против 26,9 %,  $p < 0,05$ ), но не увеличивало эффективность психотерапии. Это, вероятнее всего, обусловлено их антагонистичностью в отношении концентрации внимания пациента. Возможность синергизма психотерапии

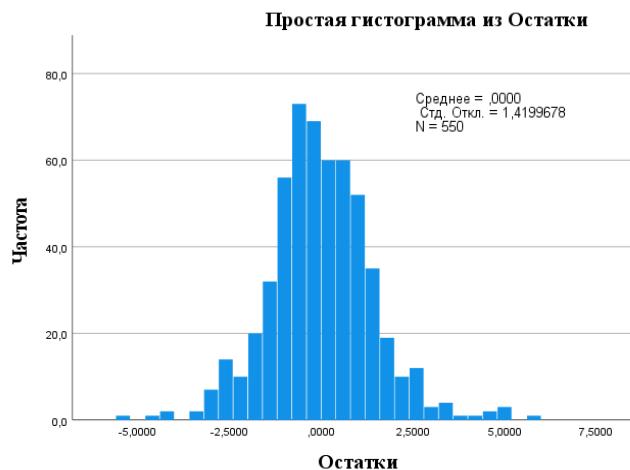


Рис. 6. Распределение остатков LMM

Fig. 6. Distribution of LMM residuals

и ТЭС при разнесенных во времени процедурах не исключена и требует дальнейшего изучения.

Зеркальная терапия с активным участием пациента обеспечила значительное снижение боли с 7,5 до 3 баллов и достоверно отличалась от контрольной группы, что позволяет также считать ее высокоэффективным методом. Значительное снижение боли вследствие применения зеркальной терапии у ряда пациентов согласуется с данными метаанализа [29], подтверждающими эффективность метода как при острой, так и хронической боли, но длительность эффекта требует дальнейшего изучения. Помимо значимой клинической эффективности важно подчеркнуть доступность данного метода. Ограничениями применения ЗТ в ранней реабилитации являются малоподвижность пациента, особенно в случае политравмы, невозможность применения при парных ампутациях, нарушениях зрения, а также необходимость обучения специалиста по физической реабилитации способам персонализации метода с учетом специфики ФБС.

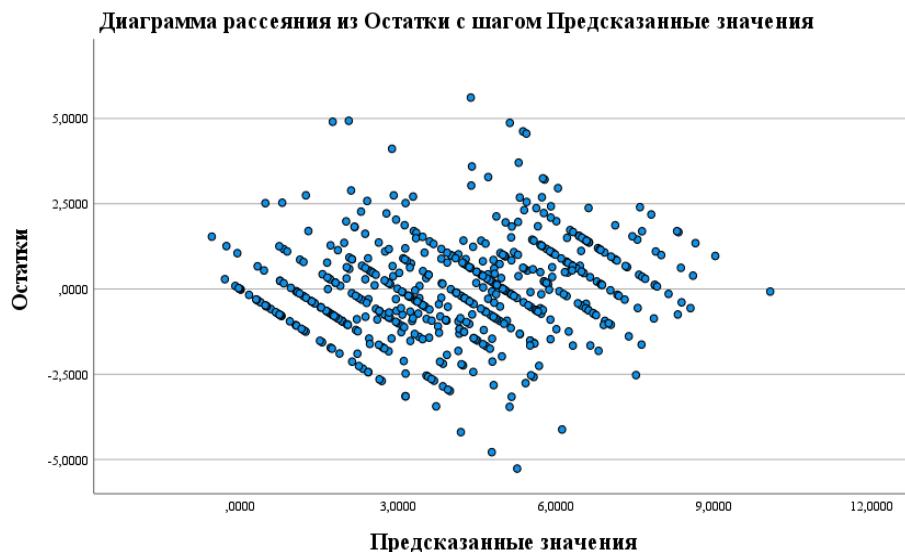


Рис. 7. Диаграмма рассеяния остатков и предсказанных значений LMM

Fig. 7. Scatter plot of residuals and predicted values of LMM

Таблица 4

## Парные межгрупповые сравнения по уровню фантомной боли в LMM

Table 4

## Pairwise intergroup comparisons of phantom pain levels in the LMM

(I) Группа	(J) Группа	Средняя разность (I – J)	Среднеквадратичная ошибка	Ст. св.	Знач. <sup>c</sup>	95 % доверительный интервал для разности <sup>c</sup>	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Контрольная	ТЭС	0,366	0,309	144,412	1,000	-0,513	1,246
	ПСИ	1,135*	0,324	134,443	0,006	0,211	2,060
	ПСИ + ТЭС	0,955	0,349	134,672	0,071	-0,042	1,952
	зеркальная	1,707*	0,443	160,617	0,002	0,447	2,967
ТЭС	контрольная	-0,366	0,309	144,412	1,000	-1,246	0,513
	ПСИ	0,769	0,321	132,769	0,181	-0,149	1,687
	ПСИ + ТЭС	0,589	0,343	133,891	0,885	-0,391	1,568
	зеркальная	1,341*	0,426	160,502	0,020	0,128	2,554
ПСИ	контрольная	-1,135*	0,324	134,443	0,006	-2,060	-0,211
	ТЭС	-0,769	0,321	132,769	0,181	-1,687	0,149
	ПСИ + ТЭС	-0,180	0,361	127,160	1,000	-1,210	0,850
	зеркальная	0,572	0,434	154,556	1,000	-0,664	1,808
ПСИ + ТЭС	контрольная	-0,955	0,349	134,672	0,071	-1,952	0,042
	ТЭС	-0,589	0,343	133,891	0,885	-1,568	0,391
	ПСИ	0,180	0,361	127,160	1,000	-0,850	1,210
	зеркальная	0,752	0,458	152,364	1,000	-0,554	2,058
ЗТ	контрольная	-1,707*	0,443	160,617	0,002	-2,967	-0,447
	ТЭС	-1,341*	0,426	160,502	0,020	-2,554	-0,128
	ПСИ	-0,572	0,434	154,556	1,000	-1,808	0,664
	ПСИ + ТЭС	-0,752	0,458	152,364	1,000	-2,058	0,554

Примечание: основано на оцененных маргинальных средних; \* — средняя разность значима на уровне 0,05;  
<sup>a</sup> — зависимая переменная: ФБ, балл ВАШ; <sup>c</sup> — корректировка для нескольких сравнений: Бонферрони.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о ФБ как о мультифакторном феномене, требующем интеграции нейрофизиологических, психологических и сенсорных методов. Добавление немедикаментозных методов терапии ФБС на раннем этапе медицинской реабилитации значительно улучшает его течение. Психотерапия и ЗТ в наибольшей степени снижают уровень ФБ. ТЭС – наиболее доступный метод с клинически значимой эффективностью. Сочетание ПСИ и ТЭС при одномоментном проведении процедур не обладает выраженным синергизмом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение факторов развития ФБС, определение показаний для дополнительных терапевтических методов, персонализацию протокола лечения ФБ, а также более продолжительный период наблюдения для определения эффективности терапии ФБ за пределами изучаемого в данной работе периода ранней реабилитации.

**Ограничения исследования.** Основным ограничением нашего исследования является отсутствие «ослепления» пациентов и персонала, что могло привести к возникновению ожиданий (эффекта плацебо), искажающего субъективную оценку основного исхода (интенсивности ФБ). Данное ограничение обусловлено активным участием пациента и уникальным, легко узнаваемым характером изучаемых вмешательств. Для минимизации потенциального влияния на результаты были предприняты следующие меры: для оценки ФБ использовалась ВАШ – стандартизованный и валидированный инструмент, протоколы всех вмешательств были стандартизированы и строго соблюдались для обеспечения воспроизводимости, статистический анализ проводился на анонимизированных данных с применением LMM (учтывнутригрупповых корреляций, контроль посторонних факторов через включение ковариат, анализ временных трендов и индивидуальных различий, коррекция неравномерности измерений).

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда это необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of

animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность всему коллективу и пациентам Центра лечения сочетанной травмы.

### Acknowledgements

The authors express their gratitude to all team members and patients of the Polytrauma Center.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yuan B., Hu D., Gu S. et al. The global burden of traumatic amputation in 204 countries and territories // Front Public Health. – 2023. – Vol. 11. – P. 1258853. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1258853>. PMID: 37927851; PMCID: PMC10622756.
2. Jensen T. S., Nikolajsen L. Phantom pain and other phenomena after amputation // Textbook of Pain. 4th ed. Wall P., Melzack R., eds. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999. – P. 799–814.
3. Давыдов А. Т., Тюкавин А. И., Резванцев М. В. и др. Фантомная боль, роль и место различных методов лечения фантомно-болевого синдрома // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 35–58. <https://doi.org/10.17816/RCF12135-58>.
4. Психопатология боевой травмы: Сборник трудов / под ред. проф. Э. М. Залкинд; Психиатр. клиника Молотовск. го.С. мед. ин-та и Молотовск. психиатр. больница Министерства здравоохранения РСФСР. – Молотов : Молотовское обл. изд-во, 1946. – 116 с.
5. Голубев В. Л., Данилов А. Б., Добрушина О. Р. Применение стратегии повышения мотивации пациента в лечении хронической боли // РМЖ. – 2011. – Спецвыпуск «Болевой синдром». – С. 1–5.
6. Корабельников Д. И., Ткаченко Е. В., Магомедалиев М. О. Фантомы и фантомные конечности: история описания феномена // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2024. – Т. 16, № 4. – С. 409–416. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.219>.
7. Di Pino G., Piombino V., Carassiti M., Ortiz-Catalan M. Neurophysiological models of phantom limb pain: what can be learnt // Minerva Anestesiol. – 2021. – Vol. 87, № 4. – P. 481–487. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.15067-3> PMID: 33432796.
8. Шагина Е. Д., Никишина В. Б., Запесоцкая И. В. Нейропатогенез фантомно-болевого синдрома: обзор зарубежной литературы // Национальный психологический журнал. – 2025. – Т. 20, № 2. – С. 24–36. <https://doi.org/10.11621/npj.2025.0202>
9. Makin T. R., Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain // Neuroimage. – 2020. – Vol. 218. – P. 116943. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116943>. PMID: 32428706; PMCID: PMC7422832.
10. Kikkert S., Mezue M., Henderson Slater D. et al. Motor correlates of phantom limb pain // Cortex. – 2017. – Vol. 95. – P. 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.015>. PMID: 28822914; PMCID: PMC5637164.
11. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix // Trends Neurosci. – 1990. – Vol. 13, № 3. – P. 88–92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-e](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-e). PMID: 1691874.
12. Treede R. D., Meyer R. A., Raja S. N., Campbell J. N. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia // Prog Neurobiol. – 1992. – Vol. 38, № 4. – P. 397–421. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(92\)90027-c](https://doi.org/10.1016/0301-0082(92)90027-c). PMID: 1574584.
13. Bonica's Management of Pain: 5th edition / Balantyne J. C., Fishman S., Rathmell J. P. (eds.). – Phila-

- adelphia: Walters Kluwer Health, 2019. – 6053 p. – ISBN: 9781496349033.
14. Pursel A., Nichols R., Evans D., Lindquist K. The Exploration of the GWOT Combat Amputee's Experience With Longitudinal Care: A Qualitative Study // Military Medicine. – 2024. – Vol. 189, № 11–12. – P. 2408–2415.
  15. Мокиенко О. А., Ивкина М. В. Методы лечения фантомной боли с позиций доказательной медицины // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 11–18. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-6-11-18>.
  16. Garcia-Pallero M. Á., Cardona D., Rueda-Ruzafa L. et al. Central nervous system stimulation therapies in phantom limb pain: a systematic review of clinical trials // Neural Regen Res. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 59–64. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314288>.
  17. Foell J., Bekrater-Bodmann R., Diers M., Flor H. Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation // Eur J Pain. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 729–39. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x>. PMID: 24327313.
  18. Sehirioglu A., Ozturk C., Yazicioglu K. et al. Painful neuroma requiring surgical excision after lower limb amputation caused by landmine explosions // Int Orthop. – 2009. – Vol. 33, № 2. – Р. 533–6. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0466-y>. PMID: 17940765; PMCID: PMC2899049.
  19. Коваленко А. П., Мисиков В. К., Базуева Т. В. и др. Лечение синдрома фантомной боли ботулиническим нейротоксином // Российский журнал боли. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 44–54. <https://doi.org/10.17116/pain20242203144>.
  20. Fang J., Lian Y. H., Xie K. J., Cai S. N. Pharmacological interventions for phantom limb pain // Chin Med J (Engl). – 2013. – Vol. 126, № 3. – Р. 542–9. PMID: 23422122.
  21. Федеральные клинические рекомендации по предотвращению фантомного болевого синдрома при ампутации конечности. Федерация анестезиологов и реаниматологов Российской Федерации. РОИБ. М., 2014. – 24 с. URL:<http://www.painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/> (дата обращения: 24.10.25).
  22. Horowitz M. J. Stress Response Syndromes: PTSD, Grief and Adjustment Disorders. 3rd ed. – Northvale, NJ: Jason Aronson, 1997. – 368 p.
  23. Mann J. Time-Limited Psychotherapy. – Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980. – 216 p.
  24. Ramachandran V. S., Rogers-Ramachandran D. C. Synesthesia in phantom limbs induced with mirrors // Proceedings of the Royal Society of London. – 1996. – Vol. 263. – Р. 377–386.
  25. Zernitz M., Rizzello C., Rigoni M., Van de Winckel A. Case Report: Phantom limb pain relief after cognitive multisensory rehabilitation // Front. PainRes. – 2024. – Vol. 5. – Р. 1374141. <https://doi.org/10.33.89/fpain.2024.1374141>.
  26. Пушкирев А. Л., Доморацкий В. А., Аринчина Н. Г. Диагностика посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у участников военных действий. – Минск: БНИИЭТИН, 1999. – 17 с.
  27. Kazemi H., Ghassemi S., Fereshtehnejad S. M. et al. Anxiety and depression in patients with amputated limbs suffering from phantom pain: a comparative study with non-phantom chronic pain // IntJPrevMed. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 218–25. PMID: 2354814; PMCID: PMC3604856.
  28. Cárdenas K., Aranda M. Uso de psicoterapias como tratamiento del dolor de miembro fantasma [Psychotherapies for the Treatment of Phantom Limb Pain] // Rev Colomb Psiquiatr. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 178–186. (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.08.003>. PMID: 28728802.
  29. Xie H. M., Zhang K. X., Wang S. et al. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis // Arch Phys Med Rehabil. – 2022. – Vol. 103, № 5. – P. 988–997. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.810>. PMID: 34461084.

## REFERENCES

1. Yuan B., Hu D., Gu S. et al. The global burden of traumatic amputation in 204 countries and territories // Front Public Health. 2023;11:1258853. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1258853>. PMID: 37927851; PMCID: PMC10622756.
2. Jensen T. S., Nikolajsen L. Phantom pain and other phenomena after amputation // Textbook of Pain. 4th ed. Wall P., Melzack R., eds. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 799–814.
3. Davydov A. T., Tyukavin A. I., Rezvantsev M. V. et al. Phantom pain, role and place of different methods of treatment of the phantom pain syndrome // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2014;12(1):35–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF12135-58>.
4. Psychopathology of combat trauma: Proceedings / Zalkind E. M., eds. Psychiatric Clinic of the Molotov State Medical Institute and Molotov Psychiatric Hospital of the Ministry of Health of the RSFSR. Molotov, Molotov Regional Publishing House, 1946, 116 pp. (In Russ.).
5. Golubev V. L., Danilov A. B., Dobrushina O. R. Application of patient motivation enhancement strategy in chronic pain treatment // Russian Medical Journal (RMZh). 2011;Special issue “Pain syndrome”:1–5. (In Russ.).
6. Korabelnikov D. I., Tkachenko E. V., Magomedaliev M. O. Phantoms and phantom limbs: history of describing the phenomenon // Epilepsy and Paroxysmal Conditions. 2024;16(4):409–416. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.219>.
7. Di Pino G., Piombino V., Carassiti M., Ortiz-Catalan M. Neurophysiological models of phantom limb pain: what can be learnt // Minerva Anestesiol. 2021;87(4):481–487. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.15067-3> PMID: 33432796.
8. Shagina E. D., Nikishina V. B., Zapesotskaya I. V. Neuro-pathogenesis of phantom pain syndrome: overview of foreign research // National Psychological Journal. 2025;20(2):24–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.11621/npj.2025.0202>.
9. Makin T. R., Flor H. Brain (re)organisation following amputation: Implications for phantom limb pain // Neuroimage. 2020;218:116943. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116943>. PMID: 32428706; PMCID: PMC7422832.
10. Kikkert S., Mezue M., Henderson Slater D. et al. Motor correlates of phantom limb pain // Cortex. 2017;95:29–36. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.07.015>. PMID: 28822914; PMCID: PMC5637164.
11. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix // Trends Neurosci. 1990;13(3):88–92. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90179-e](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90179-e). PMID: 1691874.
12. Treede R. D., Meyer R. A., Raja S. N., Campbell J. N. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia // Prog Neurobiol. 1992;38(4):397–421. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(92\)90027-c](https://doi.org/10.1016/0301-0082(92)90027-c). PMID: 1574584.
13. Bonica’s Management of Pain: 5th edition / Ballantyne J. C., Fishman S., Rathmell J. P. (eds.). Philadelphia: Walters Kluwer Health, 2019. 6053 p. ISBN: 9781496349033.
14. Pursel A., Nichols R., Evans D., Lindquist K. The Exploration of the GWOT Combat Amputee’s Experience With Longitudinal Care: A Qualitative Study // Military Medicine. 2024;189(11–12):2408–2415.
15. Mokienko O. A., Ivkina M. V. Phantom limb pain: actual concepts of pathophysiology and treatment methods from the standpoint of evidence-based medicine // Russian neurological journal. 2023;28(6):11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-6-11-18>.

16. Garcia-Pallero M. Á., Cardona D., Rueda-Ruzafa L. et al. Central nervous system stimulation therapies in phantom limb pain: a systematic review of clinical trials // *Neural Regen Res.* 2022;17(1):59–64. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.314288>.
17. Foell J., Bekrater-Bodmann R., Diers M., Flor H. Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation // *Eur J Pain.* 2014;18(5):729–39. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00433.x>. PMID: 24327313.
18. Sehirlioglu A., Ozturk C., Yazicioglu K. et al. Painful neuroma requiring surgical excision after lower limb amputation caused by landmine explosions // *Int Orthop.* 2009;33(2):533–6. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0466-y>. PMID: 17940765; PMCID: PMC2899049.
19. Kovalenko A. P., Misikov V. K., Bazueva T. V. et al. Treatment of phantom pain syndrome with botulinum neurotoxin // *Russian Journal of Pain.* 2024;22(3):44–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20242203144>.
20. Fang J., Lian Y. H., Xie K. J., Cai S. N. Pharmacological interventions for phantom limb pain // *Chin Med J (Engl).* 2013;126(3):542–9. PMID: 23422122.
21. Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of the Russian Federation. Federal clinical guidelines for the prevention of phantom pain syndrome after limb amputation. Russian Society for the Study of Pain (ROIB). Moscow, 2014. 24 pp. (In Russ.).
22. Horowitz M. J. Stress Response Syndromes: PTSD, Grief and Adjustment Disorders. 3rd ed. Northvale, NJ: Jason Aronson, 1997. 368 p.
23. Mann J. Time-Limited Psychotherapy. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980. 216 p.
24. Ramachandran V. S., Rogers-Ramachandran D. C. Synesthesia in phantom limbs induced with mirrors // *Proceedings of the Royal Society of London.* 1996;263:377–386.
25. Zernitz M., Rizzello C., Rigoni M., Van de Winckel A. Case Report: Phantom limb pain relief after cognitive multisensory rehabilitation // *Front. PainRes.* 2024;5:1374141. <https://doi.org/10.33.89/fpain.2024.1374141>.
26. Pushkarev A. L., Domoratsky V. A., Arinchina N. G. Diagnosis of post-traumatic stress disorder (PTSD) in combat veterans. Belarusian Research Institute for Medical Expertise and Rehabilitation (BNIETIN). Minsk, 1999. 17 pp. (In Russ.).
27. Kazemi H., Ghassemi S., Fereshtehnejad S. M. et al. Anxiety and depression in patients with amputated limbs suffering from phantom pain: a comparative study with non-phantom chronic pain // *IntJPrevMed.* 2013;4(2):218–25. PMID: 2354814; PMCID: PMC3604856.
28. Cárdenas K., Aranda M. Uso de psicoterapias como tratamiento del dolor de miembro fantasma [Psychotherapies for the Treatment of Phantom Limb Pain] // *Rev Colomb Psiquiatr.* 2017;46(3):178–186. (In Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.08.003>. PMID: 28728802.
29. Xie H. M., Zhang K. X., Wang S. et al. Effectiveness of Mirror Therapy for Phantom Limb Pain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103(5):988–997. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.810>. PMID: 34461084.

## Информация об авторах

**Яковлева Мария Борисовна**, кандидат психологических наук, ассистент кафедры общей и клинической психологии, медицинский психолог Центра лечения сочетанной травмы, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0007-0452-3203; **Белаш Василий Алексеевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, руководитель отдела реабилитологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7979-6811; **Биличенко Елена Борисовна**, ассистент кафедры медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, врач ЛФК центра лечения сочетанной травмы, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-5083-4595; **Теплов Вадим Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений, руководитель отдела скорой медицинской помощи, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4299-4379; **Потапчук Алла Аскольдовна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской реабилитации и адаптивной физической культуры, проректор по воспитательной работе, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Кобзева Татьяна Максимовна**, врач-стажер Центра лечения сочетанной травмы, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0007-9621-5709; **Никонова Ольга Васильевна**, студентка 5 курса кафедры общей и клинической психологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0005-7254-9734.

## Information about authors

**Yakovleva Maria B.**, Cand. of Sci. (Psy.), Assistant of the Department of General and Clinical Psychology, Medical Psychologist of the Polytrauma Treatment Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0007-0452-3203; **Belash Vasili A.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Education, Head of the Department of Rehabilitology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7979-6811; **Bilichenko Elena B.**, Assistant of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Education, Doctor of Physical Therapy of the Polytrauma Treatment Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-5083-4595; **Teplov Vadim M.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Medicine and Injury Surgery, Head of the Department of Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4299-4379; **Potapchuk Alla A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Adaptive Physical Education, Vice-Rector for Educational Work, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6943-8949; **Kobzeva Tatiana M.**, Resident Physician of the Polytrauma Treatment Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0007-9621-5709; **Nikonova Olga V.**, Fifth-year Student of the Department of General and Clinical Psychology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0005-7254-9734.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© ① Коллектив авторов, 2025

УДК [618.2 : 616.381-001]-08

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-116-121>

**А. Ю. Корольков, Б. В. Аракелян, Т. О. Никитина\*, Д. Н. Попов, Д. Д. Паскошева,  
В. Ф. Беженарь, А. В. Трофимов**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАКРЫТОЙ ТРАВМЫ ЖИВОТА У БЕРЕМЕННОЙ

Поступила в редакцию 18.04.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

Приводится наблюдение из практики — клинический случай лечения закрытой травмой живота у беременной. Данная статья демонстрирует трудности диагностики и лечения беременных с закрытой травмой живота, имеющих осложненное течение и требующих выполнения экстренного оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** закрытая травма живота, беременность, забрюшинная гематома, острые хирургическая патология у беременных

**Для цитирования:** Корольков А. Ю., Аракелян Б. В., Никитина Т. О., Попов Д. Н., Паскошева Д. Д., Беженарь В. Ф., Трофимов А. В. Случай успешного лечения закрытой травмы живота у беременной. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025; 32(3):116 – 121. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-116-121>.

\*Автор для связи: Татьяна Олеговна Никитина, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

**Andre Yu. Korolkov, Buzand V. Arakelyan, Tatyana O. Nikitina\*, Dmitrij N. Popov,  
Dana D. Paskosheva, Vitalij F. Bezhnar, Aleksandr V. Trofimov**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A CLOSED ABDOMINAL INJURY IN A PREGNANT WOMAN

Received 18.04.2025; accepted 03.10.2025

We present an observation from practice — a clinical case of successful treatment of a pregnant woman with a closed abdominal trauma. This article demonstrates the difficulties of diagnostics and treatment of pregnant women with a closed abdominal trauma that has a complicated course and requires emergency surgical intervention.

**Keywords:** closed abdominal trauma, pregnancy, retroperitoneal hematoma, acute surgical pathology in pregnant women

**For citation:** Korolkov A. Yu., Arakelyan B. V., Nikitina T. O., Popov D. N., Paskosheva D. D., Bezhnar V. F., Trofimov A. V. A case of successful treatment of a closed abdominal injury in a pregnant woman. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(3):116 – 121. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-116-121>.

\*Corresponding author: Tatyana O. Nikitina, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: dr.nikitina11@yandex.ru.

### ВВЕДЕНИЕ

Около 7–8 % беременных ежегодно получают закрытую травму живота [1–7]. Наиболее частой причиной закрытой травмы живота

у беременных является дорожно-транспортное происшествие 40–74,7 %, на долю падений приходится 9–22 %, а на долю физического насилия 7,4–32,3 %, что является основной

неакушерской причиной смерти матери и плода [1, 2, 4, 6–10]. Большинство травм происходит в III триместре 47,7–54 %; в I – 8–15 %, во II – 31–40 % [1–7].

Наиболее часто при закрытой травме живота возникает разрыв селезенки – 27,9 %, почек в 18,6 %, печени в 12,8 % [5, 8, 11]. Забрюшинные гематомы встречаются в 22,1 % случаев [5, 8, 11].

Общая материнская смертность от травм колеблется от 10 до 20 % [9]. Смерть плода наступает в 61–90 % случаев разрыва матки, в 80–85 % – при геморрагическом шоке и примерно в 100 % смерти беременной при закрытой травме живота [1, 8, 11, 12].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 47 лет, первобеременная, на сроке 37 недель, госпитализирована в экстренном порядке 26.03.2025 г. в 13:40 в клинику акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России с жалобами на боли в животе, больше по левому фланку, с иррадиацией в левую поясничную область.

Из анамнеза известно, что 25.03.25 г. около 23:30 пациентка, выходя из машины, поскользнулась и упала левой половиной тела на поребрик. По данному поводу вызвала бригаду СМП и была доставлена в 01:00 в СПбГБУЗ «Родильный дом № 13». Пациентка обследована. Из предоставленной медицинской документации: сознание ясное, гемодинамически стабильна, живот мягкий, умеренно болезненный по левому фланку. По лабораторным данным: гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ . В остальном в пределах нормальных значений. Пациентке выполнено УЗИ ОБП и УЗИ плода – без патологии. Осмотрена акушером-гинекологом – данных за острую акушерскую патологию получено не было. Также из анамнеза известно, что пациентка с 12-й недели беременности по рекомендациям акушера-гинеколога осуществляла терапию препаратом «кардиомагнит» в дозировке 150 мг 1 раз в сутки. В последующем с 20-й недели беременности в связи с заболеванием новой коронавирусной инфекцией пациентке дополнительно был назначен «клексан» в дозировке 0,6 мкг п/к 1 раз в сутки с целью профилактики тромбоэмбологических осложнений. В ходе динамического наблюдения отмечено ухудшение общего состояния больной, нарастание болевого синдрома, в связи с чем у пациентки заподозрена острая хирургическая патология.

Пациентка была переведена в клинику акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России. Проведено обследование. Объективно: состояние тяжелое. АД 90/50 мм рт. ст., пульс 96 уд./мин, ЧДД 17/мин, Sat 98 %. Живот при пальпации мягкий, резко бо-

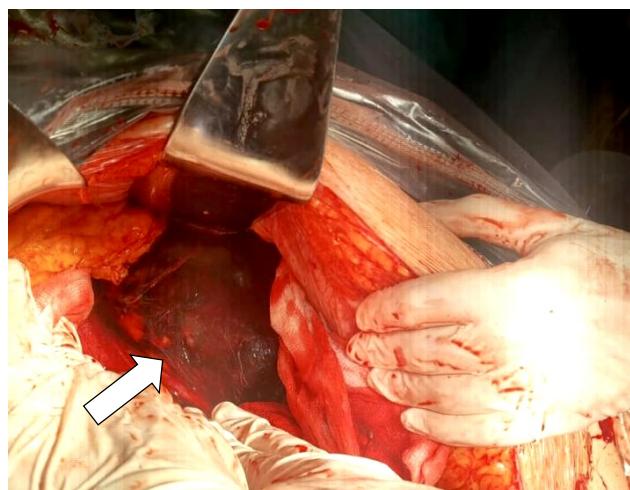


Рис. 1. Интраоперационное фото: стрелкой указана гематома забрюшинного пространства

Fig. 1. Intraoperative photo: the arrow indicates a retroperitoneal hematoma

лезненный по левому фланку, перитонеальных симптомов нет. По лабораторным данным: гемоглобин 88 г/л, эритроциты  $2,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $14,65 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 25 мг/л, креатинин 139 ммоль/л, СКФ 36,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мочевина 9,1 ммоль/л, общий белок 51 г/л, лактат 2,3 ммоль/л, в остальном в пределах нормальных значений. По данным УЗИ ОБП: по латеральному контуру левой почки и в нижнем полюсе локируется объемное образование неоднородной структуры размерами  $13,4 \times 7,6 \times 7,3$  см. У левого края матки свободная жидкость объемом около 250 мл, также имеется свободная жидкость под левой долей печени. По данным УЗИ плода: нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» – не выявлено, данных за наличие ретроплацентарной гематомы в настоящее время нет. Пациентка осмотрена хирургом, акушером-гинекологом, терапевтом. Установлен диагноз: Основной: беременность 37 недель, 2 дня, ЭКО. Донорская яйцеклетка. Криопротокол, 1-я попытка. Закрытая травма живота от 25.03.25 г. Продолжающееся внутрибрюшное кровотечение. Забрюшинная гематома. Сопутствующий: ГБ 1 ст. АГ 3. РССОЗ. ОАГА (бесплодие I, двусторонняя тубэктомия от 2007 г.).

Сформулированы показания к экстренному оперативному вмешательству в составе мультидисциплинарной бригады (акушер-гинеколог, хирург, уролог). 1-м этапом выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Родился живой, доношенный ребенок – девочка 5/7 баллов по шкале Апгар, 50 см, 3450 гр. Далее лапаротомный разрез продлен до мечевидного отростка. При ревизии: в забрюшинном пространстве слева обнаружена гематома, размерами  $30 \times 15$  см, распространяющаяся от малого таза до нижнего полюса селезенки (рис. 1).

Сигмовидная кишка в средней ее трети синюшного цвета на протяжении 10 см, серозная

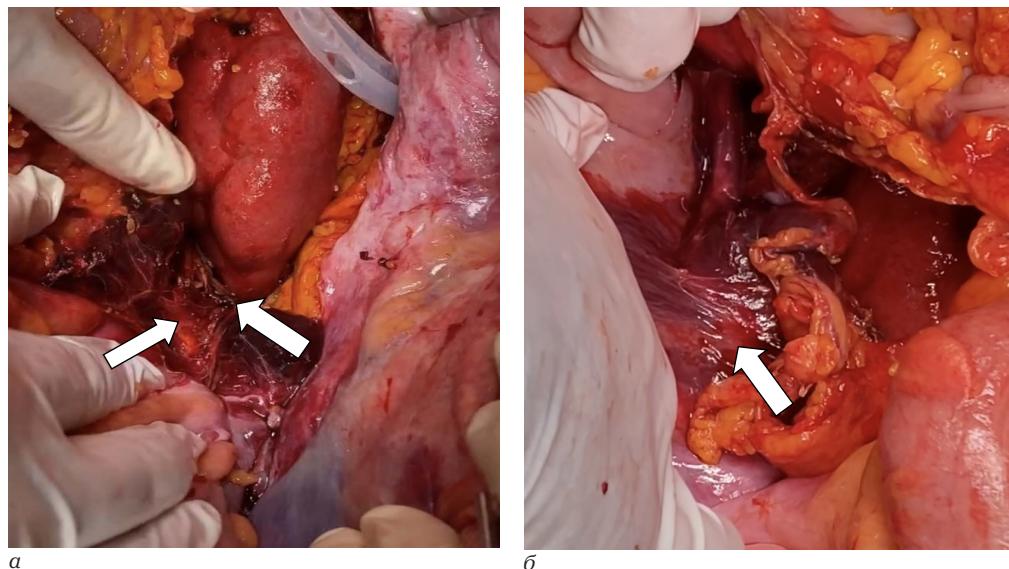


Рис. 2. Интраоперационное фото: а – стрелкой указано ложе эвакуированной гематомы; б – стрелкой указана брыжейка имбибированная кровью, в области резецированного участка сигмовидной кишки

Fig. 2. Intraoperative photo: а – the arrow indicates the bed of the evacuated hematoma; б – the arrow indicates the mesentery imbibed with blood in the area of the resected section of the sigmoid colon

оболочка тусклая, перистальтика не определяется. На этом же измененном участке кишки обнаружен разрыв серозной оболочки, размером  $5 \times 4$  см. Данный участок сигмовидной кишки с зоной разрыва серозной оболочки признан нежизнеспособным. Брыжейка сигмовидной кишки на всем протяжении имбибирована кровью. Кроме того, корень брыжейки тонкой кишки, брыжейка попечечно-ободочной кишки имбибированы кровью. Вскрыта брюшина по левому боковому каналу в проекции гематомы. Эвакуировано 2700 мл крови со сгустками. Выделена сосудистая ножка левой почки, наложены турникеты, левая почка выделена из гематомы, произведена ее ревизия, данных за повреждение левой почки не получено, левая почка – жизнеспособна. Также произведена ревизия левого мочеточника, дефектов не определяется. Явного источника кровотечения в левом забрюшинном пространстве не обнаружено. Отмечается диффузная кровоточивость тканей. Вскрыта сальниковая сумка. В проекции головки, тела и хвоста поджелудочной железы определяется гематома. Выполнена ревизия гематомы – повреждения паренхимы поджелудочной железы не обнаружено. Очагов стеатонекрозов нет. Видимого источника кровотечения из поджелудочной железы не выявлено. Осмотрена левая и правая доли печени, селезенка, тонкая, все отделы толстой кишки – повреждений не обнаружено. Учитывая вышеописанные находки, тяжелую кровопотерию, а также диффузную кровоточивость тканей, мультидисциплинарным интраоперационным консилиумом (руководитель консилиума – академик С. Ф. Багненко) принято решение о выполнении обструктивной резекции сигмовидной кишки и тампонировании левого забрюшинного пространства с последующей программируемой релапаротомии.

После операции состояния больной. Выполнена резекция 15 см сигмовидной кишки в пределах жизнеспособных тканей, левое забрюшинное пространство тщательно тампонировано двумя тампонами. В ходе оперативного вмешательства производилась реинфузия крови с помощью аппарата «Cell saver». Суммарный объем кровопотери составил 3500 мл. Контроль гемостаза – сухо. Швы на кожу.

Послеоперационный диагноз: Роды I срочные путем операции кесарева сечения от 26.03.2025 г. на сроке гестации 37 недель 2 дня. ЭКО. Закрытая травма живота от 25.03.2025 г. Гематома забрюшинного пространства слева с распространением на брыжейку сигмовидной кишки, корень брыжейки тонкой кишки, поджелудочную железу. Некроз участка сигмовидной кишки.

В послеоперационном периоде, на 1-е сутки, состояние оставалось тяжелым. Сознание – медикаментозная седация, гемодинамическая стабильна, по газообмену компенсирована на фоне продолжающейся ИВЛ. Объективно: живот при пальпации мягкий умеренно вздут, перистальтика выслушивается. По лабораторным данным: гемоглобин 98 г/л, эритроциты  $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$  (на фоне гемотрансфузии 4 доз эритроцитарной массы), лейкоциты  $10,4 \times 10^{12}/\text{л}$ , ПКТ 0,768 мкг/л, СРБ 76 мг/л, креатинин 133 ммол/л, СКФ 41,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мочевина 8,4 ммоль/л, общий белок 46 г/л, лактат 2,9 ммоль/л, амилаза 208 г/л.

Учитывая стабильное состояние больной, компенсированную кровопотерю, через 24 часа пациентке выполнена программируемая релапаротомия. С послеоперационной раны сняты швы. В брюшной полости свежей крови нет. Осмотрено левое забрюшинное пространство. Удалено два тампона, отмечается диффузное подтекание

алой крови из левого забрюшинного пространства. Тонкая кишка спавшаяся. Дистальный и проксимальный концы толстой кишки жизнеспособны. Поперечно-ободочная и восходящий отделы толстой кишки забиты плотными каловыми массами. Принято решение о формировании односторонней колостомы, тампонирования и дренирования левого забрюшинного пространства, что и было выполнено (рис. 2, 3).

В послеоперационном периоде на 2-е сутки пациентка экстубирована, по газообмену компенсирована, гемодинамически стабильна. На 5-е сутки послеоперационного периода родильница в стабильном состоянии переведена на отделение неотложной хирургии. По лабораторным данным: гемоглобин 130 г/л, эритроциты  $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $14,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , ПКТ 0,28 мкг/л, СРБ 158 мг/л, креатинин 129 ммоль/л, СКФ 42,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мочевина 6,4 ммоль/л, общий белок 55 г/л, в остальном в пределах нормальных значений. Удален дренаж из малого таза.

На 8-е сутки послеоперационного периода пациентке удалены тампоны из забрюшинного пространства, на 14-е сутки удалены дренажи из забрюшинного пространства. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением, сняты швы с ран. По лабораторным данным: гемоглобин 125 г/л, эритроциты  $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , лейкоциты  $7,2 \times 10^{12}/\text{л}$ , ПКТ 0,01 мкг/л, СРБ 15 мг/л, креатинин 0,097 ммоль/л, СКФ 60,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, мочевина 3,4 ммоль/л, общий белок 58 г/л. На 16-е сутки послеоперационного периода пациентка в стабильном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

**Заключительный диагноз при выписке:**

**Основное заболевание.** Другие уточненные травмы живота, нижней части спины и таза код по МКБ: S39.8 Роды 1 срочные путем операции кесарева сечения от 26.03.2025 г. на сроке гестации 37 недель 2 дня. ЭКО. Донорская яйцеклетка. Криопротокол. Закрытая травма живота от 25.03.2025 г. Гематома забрюшинного пространства слева с распространением на брыжейку сигмовидной кишки, корень брыжейки тонкой кишки, поджелудочную железу. Некроз участка сигмовидной кишки. Состояние после операции кесарева сечения 19 сутки. Лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства слева. Вскрытие и эвакуация гематомы. Резекция сигмовидной кишки. Тампонирование и дренирование забрюшинного пространства слева от 26.03.2025 г. Состояние после операции: релапаротомия. Ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства слева. Удаление тампонов из забрюшинного пространства слева. Выведение односторонней колостомы. Тампонирование и дренирование забрюшинного пространства слева от 27.03.2025 г. Удаление тампонов забрюшинного пространства слева 03.04.2025 г.

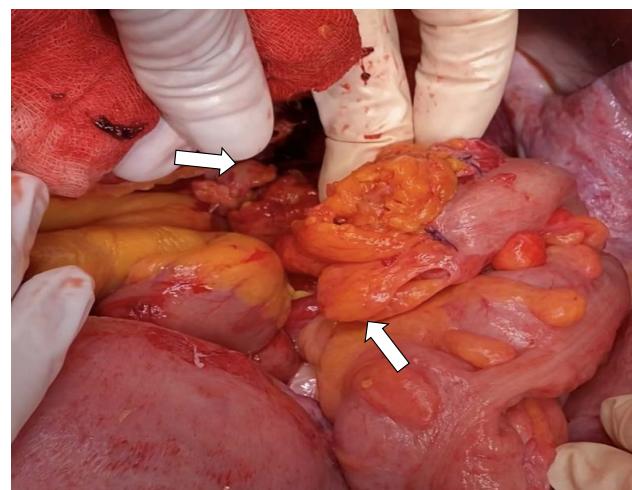


Рис. 3. Интраоперационное фото: стрелками указаны проксимальный и дистальный участки сигмовидной кишки  
Fig. 3. Intraoperative photo: the arrows indicate the proximal and distal sections of the sigmoid colon

**Осложнения основного заболевания.** Шок матери во время или после родов и родоразрешения код по МКБ: O75.1. Геморрагический шок 2 степени. Внешняя причина при травмах, отравлениях.

**Сопутствующие заболевания.** Болезни эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, осложняющие беременность, деторождение и послеродовый период код по МКБ: O99.2 Гипертоническая болезнь 1 ст. АГ 3 ст. риск ССОЗ. Ожирение 2 ст (ИМТ 37,7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По статистике каждая четвертая женщина хотя бы один раз падает во время беременности [2, 4, 10]. Согласно мировой литературе 79,3 % падений происходит в III триместре беременности из-за неустойчивости походки в результате смещения центра тяжести, увеличения массы тела, ослабления связок и суставов таза, повышения давления в полости таза, приводящего к нарушениям нервно-мышечной передачи и повышенному травматизму [2, 4, 10].

Закрытая травма живота приводит к прерыванию беременности в 90 % случаев, а также повышает риск преждевременных родов в 4,4 раза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты – в 8 раз, гипоксии плода – в 2,9 раза и дистресса плода – в 2,1 раза [1, 12].

Таким образом, закрытая травма живота у беременных является актуальной проблемой ургентной хирургии вследствие высокого риска развития неблагоприятного исхода матери и плода, и решение этой проблемы требует мультидисциплинарного подхода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен редкий клинический случай успешного лечения беременной с закрытой травмой живота, некрозом сигмовидной кишки и гематомой левого забрюшинного пространства.

В случае закрытой травмы живота, произошедшей в период гестации, необходима своевременная маршрутизация в многопрофильный стационар, имеющий в своей структуре клинику акушерства и гинекологии. При лечении необходимо использовать мультидисциплинарный подход совместно с бригадой акушеров-гинекологов, неонатологов, а также стратегию «damage control».

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Данькина И. А., Данькина В. В., Данькин К. В., Чистяков А. А. Особенности травмогенеза у беременных пациенток с политравмой // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 59–62.
2. Al-Thani H., El-Menyar A., Sathian B. et al. Blunt traumatic injury during pregnancy: a descriptive analysis from a level 1 trauma center // Eur J Trauma Emerg Surg. – 2019. – Vol. 45, № 3. – P. 393–401. PMID: 29589039. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0948-1>.
3. Osei-Ampofo M., Flynn-O'Brien K. T., Owusu-Dabo E. et al. Injury patterns and health outcomes among pregnant women seeking emergency medical care in Kumasi, Ghana: Challenges and opportunities to improve care // Afr J Emerg Med. – 2016;6(2):87–93. PMID: 30456072. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2016.01.003>.
4. Greco P. S., Day L. J., Pearlman M. D. Guidance for Evaluation and Management of Blunt Abdominal Trauma in Pregnancy // Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 134, № 6. – P. 1343–1357. PMID: 31764749. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000358>.
5. Aggarwal R., Soni K. D., Trikha A. Initial management of a pregnant woman with trauma // J Obstet Anaesth Crit Care. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. 66–72. [https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC\\_4\\_18](https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_4_18).
6. Queensland Clinical Guideline: Trauma in pregnancy. Guideline № MN14.31-V1-R19. Queensland Health. 2019. URL: <http://www.health.qld.gov.au> (accessed: 22.11.21).
7. Page N., Roloff K., Modi A. P. et al. Management of Placental Abruptio Following Blunt Abdominal Trauma // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. e10337. PMID: 32923305. <https://doi.org/10.7759/cureus.10337>.
8. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2018.
9. Jain V., Chari R., Maslovitz S. et al. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient // J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(6):553–574. PMID: 26334607. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30232-2).
10. Ярыгин Н. В., Фомина М. Н., Степанов Д. В. и др. Травматизм у беременных: современные аспекты диагностики и ведения пациенток (обзор литературы) // Московский хирургический журнал. – 2020. – Т. 1, № 71. – С. 95–101. <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.1.95-101>.
11. Emergency Imaging of Pregnant Patients / Patlas M. N., Katz D. S., Scaglione M. (eds.). – Springer Nature Switzerland AG, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-42722-1>.
12. Battaloglu E., McDonnell D., Chu J. et al. Epidemiology and outcomes of pregnancy and obstetric complications in trauma in the United Kingdom // Injury. – 2016;47(1):184–187. PMID: 26404664. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.08.026>.

## REFERENCES

1. Dan'kina I. A., Dan'kina V. V., Dan'kin K. B., Chistjakov A. A. Features of Traumogenesis in Pregnant Patients with Polytrauma // Bulletin of Urgent and Recovery Surgery. 2020;5(1):59–62. (In Russ.).
2. Al-Thani H., El-Menya A., Sathian B. et al. Blunt traumatic injury during pregnancy: a descriptive analysis from a level 1 trauma center // Eur J Trauma Emerg Surg. 2019;45(3):393–401. PMID: 29589039. <https://doi.org/10.1007/s00068-018-0948-1>.
3. Osei-Ampofo M., Flynn-O'Brien K. T., Owusu-Dabo E. et al. Injury patterns and health outcomes among pregnant women seeking emergency medical care in Kumasi, Ghana: Challenges and opportunities to improve care // Afr J Emerg Med. 2016;6(2):87–93. PMID: 30456072. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2016.01.003>.
4. Greco P. S., Day L. J., Pearlman M. D. Guidance for Evaluation and Management of Blunt Abdominal Trauma in Pregnancy // Obstet Gynecol. 2019;134(6):1343–1357. PMID: 31764749. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000358>.
5. Aggarwal R., Soni K. D., Trikha A. Initial management of a pregnant woman with trauma // J Obstet Anaesth Crit Care. 2018;8(2):66–72. [https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC\\_4\\_18](https://doi.org/10.4103/joacc.JOACC_4_18).
6. Queensland Clinical Guideline: Trauma in pregnancy. Guideline № MN14.31-V1-R19. Queensland Health. 2019. URL: <http://www.health.qld.gov.au> (accessed: 22.11.21).
7. Page N., Roloff K., Modi A. P. et al. Management of Placental Abruptio Following Blunt Abdominal Trauma // Cureus. – 2020;12(9):e10337. PMID: 32923305. <https://doi.org/10.7759/cureus.10337>.
8. Obstetrics: National Guide. 2nd ed. Moscow: GEOTARMedia, 2018. (In Russ.).
9. Jain V., Chari R., Maslovitz S. et al. Guidelines for the Management of a Pregnant Trauma Patient // J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(6):553–574. PMID: 26334607. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30232-2](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30232-2).
10. Ярыгин Н. В., Фомина М. Н., Степанов Д. В. и др. Injuries in pregnant women: modern aspects of diagnosis and management of patients (literature review) // Moscow Surgical Journal. 2020;(1):95–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/issn2072-3180.2020.1.95-101>.
11. Emergency Imaging of Pregnant Patients / Patlas M. N., Katz D. S., Scaglione M. (eds.). Springer Nature Switzerland AG, 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-42722-1>.
12. Battaloglu E., McDonnell D., Chu J. et al. Epidemiology and outcomes of pregnancy and obstetric complications in trauma in the United Kingdom // Injury. 2016;47(1):184–187. PMID: 26404664. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.08.026>.

## Информация об авторах

**Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии госпитальной № 2 с клиникой имени академика Ф. Г. Углова, руководитель отдела общей и неотложной хирургии, НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Аракелян Бузанд Вазгенович**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель руководителя клиники - врач-акушер-гинеколог, Клиника акушерства и гинекологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Никитина Татьяна Олеговна**, кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Попов Дмитрий Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии госпитальной № 2 с клиникой имени академика Ф. Г. Углова, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Паскошева Дана Докковна**, врач-хирург хирургического отделения № 4 (неотложной хирургии) НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0006-5162-3432; **Беженар Виталий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии/репродуктологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Трофимов Александр Владимирович**, врач анестезиолог – реаниматолог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID:

## Information about authors

**Korolkov Andre Yu.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 2 with the Clinic named after Academician F. G. Uglov, Head of the Department of General and Emergency Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Arakelyan Buzand V.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the Clinic, Obstetrician-Gynecologist, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Nikitina Tatyana O.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2743-7128; **Popov Dmitrij N.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery № 2 with the Clinic named after Academician F. G. Uglov, Surgeon, Head of the Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6995-4601; **Paskosheva Dana D.**, Surgeon of the Surgical Department № 4 (Emergency Surgery), Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0006-5162-3432; **Bezhenar Vitalij F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology/Reproductology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7807-4929; **Trofimov Aleksandr V.**, Anesthesiologist and Intensivist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID:



Наблюдения из практики / Observation from practice

© ⓘ Коллектив авторов, 2025

УДК 616.34-007.272-036.11 : 616.344-002-031.84

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-122-127>

**В. П. Морозов, А. А. Каманин, В. В. Костюков\*, А. Ю. Корольков, О. Б. Щукина, Д. В. Куликов, Д. Г. Номоконов, Р. В. Чеминава, С. Ф. Багненко**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Поступила в редакцию 03.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

**Введение.** В статье рассматривается одна из важнейших проблем современной гастроэнтерологии и колопроктологии — выбор оптимального подхода к лечению острых осложнений болезни Крона (БК), таких как кишечная непроходимость. Настоящая работа привлекает внимание своим междисциплинарным характером и фокусировкой на особенностях диагностики и лечения в условиях острого кризиса, где время и правильность принятого решения играют решающую роль. Исследователи справедливо отмечают, что большинство пациентов с БК сталкиваются с рецидивирующими обострениями и осложнениями, такими как непроходимость кишечника, которые требуют особого подхода к лечению. Стандартные хирургические протоколы, применяемые при аналогичных состояниях у других пациентов, могут оказаться неэффективными или излишне агрессивными, вызывая нежелательные последствия. Необходимость дифференцированного подхода подчеркивает особую актуальность темы.

**Цель.** Основная цель статьи — продемонстрировать целесообразность междисциплинарного подхода к управлению ситуацией при острых осложнениях БК. Исследователи ставят задачу представить клинический случай, иллюстрирующий преимущество сотрудничества гастроэнтерологов, колопроктологов и хирургов в принятии решений о стратегии лечения. Задача ясна и достижима, позволяет наглядно показать преимущества мультидисциплинарного подхода.

**Методы и материалы.** Центральный элемент статьи — клинический случай пациента с острой кишечной непроходимостью на фоне обострения БК. Пациенту изначально рекомендовали экстренную операцию, однако благодаря быстрому обсуждению ситуации на междисциплинарном консилиуме был выбран путь консервативного лечения, позволивший избежать ненужного хирургического вмешательства. Такой подход усиливает доказательную базу статьи, делая ее наглядной иллюстрацией важности междисциплинарного взаимодействия.

**Результаты.** Одним из значительных достоинств статьи является детализированное описание хода лечения конкретного случая. Конкретные шаги, предпринятые командой специалистов, позволили успешно разрешить ситуацию без операции, избежав серьезных осложнений и негативных последствий для пациента. Приведенные результаты подтверждают справедливость выдвинутой авторами концепции: лечение осложнений БК требует особых подходов, отличных от стандартных протоколов, применимых к другим заболеваниям.

**Вывод.** Основное заключение авторов касается необходимости проведения междисциплинарных консилиумов при постановке диагноза и выборе тактики лечения у пациентов с острым проявлением БК. Их вывод подкреплен конкретным клиническим случаем, показывающим, что грамотное сотрудничество специалистов различных дисциплин позволяет избегать необоснованных хирургических вмешательств и минимизировать риски осложнений.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, междисциплинарный подход, глюокортикостероиды, воспалительные заболевания кишечника, предоперационная терапия

**Для цитирования:** Морозов В. П., Каманин А. А., Костюков В. В., Корольков А. Ю., Щукина О. Б., Куликов Д. В., Номоконов Д. Г., Чеминава Р. В., Багненко С. Ф. Междисциплинарный подход в лечении острой кишечной непроходимости при болезни Крона. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):122 – 127. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-122-127>.

\* Автор для связи: Владислав Вадимович Костюков, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kostuykovs3006@gmail.com.

**Victor P. Morozov, Alexey A. Kamanin, Vladislav V. Kostyukov\*, Andrey Yu. Korolkov, Oksana B. Shchukina, Dmitry V. Kulikov, Dmitry G. Nomokonov, Revaz V. Cheminava, Sergey F. Baggenko**

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION IN CROHN'S DISEASE

Received 03.07.2025; accepted 03.10.2025

**Introduction.** The authors of the article address one of the most pressing issues in modern gastroenterology and coloproctology — the choice of an optimal approach to treating acute complications of Crohn's disease (CD), such as intestinal obstruction. This work is notable for its interdisciplinary nature and its focus on the specifics of diagnosis and treatment during an acute crisis, where timing and the accuracy of decision-making play a crucial role. The researchers rightly point out that most patients with CD experience recurrent exacerbations and complications such as intestinal obstruction, which require a specialized treatment approach. Standard surgical protocols used for similar conditions in other patients may be ineffective or overly aggressive, leading to undesirable outcomes. The need for a differentiated approach underscores the particular relevance of the topic.

**The objective** of the article was to demonstrate the feasibility and importance of an interdisciplinary approach in managing acute complications of CD. The authors aimed to present a clinical case that illustrated the benefits of collaboration between gastroenterologists, colorectal surgeons, and general surgeons in deciding on a treatment strategy. The objective was clearly defined and achievable, allowing the article to effectively showcase the advantages of a multidisciplinary approach.

**Methods and materials.** The central element of the article is a clinical case of a patient with acute intestinal obstruction during a CD exacerbation. An emergency surgery was initially recommended, but thanks to a prompt interdisciplinary consultation, a conservative treatment plan was chosen, which helped avoid unnecessary surgical intervention. This approach strengthens the evidence base of the article, serving as a vivid illustration of the importance of interdisciplinary collaboration.

**Results.** One of the major strengths of the article is the detailed description of the treatment course in this particular case. The specific steps taken by the medical team led to a successful resolution without surgery, avoiding serious complications and adverse outcomes for the patient. The results support the authors' central thesis: managing complications of CD requires tailored approaches distinct from standard protocols used for other conditions.

**Conclusion.** The authors' key conclusion is the necessity of conducting interdisciplinary consultations when diagnosing and choosing a treatment strategy for patients with acute manifestations of CD. Their conclusion is supported by a specific clinical case showing that well-coordinated collaboration among specialists from different fields can help avoid unwarranted surgical interventions and minimize the risk of complications.

**Keywords:** Crohn's disease, interdisciplinary approach, glucocorticosteroids, inflammatory bowel disease, preoperative therapy

**For citation:** Morozov V. P., Kamanin A. A., Kostyukov V. V., Korolkov A. Yu., Shchukina O. B., Kulikov D. V., Nomokonov D. G., Cheminava R. V., Baggenko S. F. Multidisciplinary approach in the treatment of acute intestinal obstruction in Crohn's disease. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(3):122–127. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-122-127>.

\*Corresponding author: Vladislav V. Kostyukov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: kostuykovs3006@gmail.com.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1].

Междисциплинарный подход в лечении болезни Крона (БК) по праву считается одним из важных условий повышения эффективности лечения, особенно при осложненном течении заболевания. Взаимодействие специалистов различных специальностей, объединенных единым пониманием патогенеза заболевания и цели лечения, обеспечивает высокую точность диагностики и позволяет разработать оптимальную тактику лечения. БК неизлечима, поэтому лечение направлено не на полное избавление от нее, а на контроль симптомов и предотвращение осложнений. У половины пациентов даже в стадии клинической ремиссии обнаруживаются симптомы воспалительных реак-

ций [2]. Междисциплинарный подход способствует как повышению эффективности лечения, так и сохранению качества жизни пациентов [3]. Кроме того, по данным литературы, междисциплинарные консилиумы сокращают количество экстренных операций и увеличивает долю плановых.

Согласно рекомендациям европейской организации по болезни Крона (ECCO), при острой кишечной непроходимости у пациентов с болезнью Крона, в отличие от общехирургических пациентов, предпочтение отдается не хирургическому, а консервативному лечению. Медикаментозная патогенетическая терапия рекомендуется при отсутствии некротических процессов, перфорации полых органов, перитонита. Хирургическое вмешательство предлагается при неэффективности консервативного лечения. Обоснованная отсрочка оперативных вмешательств минимизирует частоту послеоперационных осложнений и сохраняет качество жизни пациентам с БК [4].

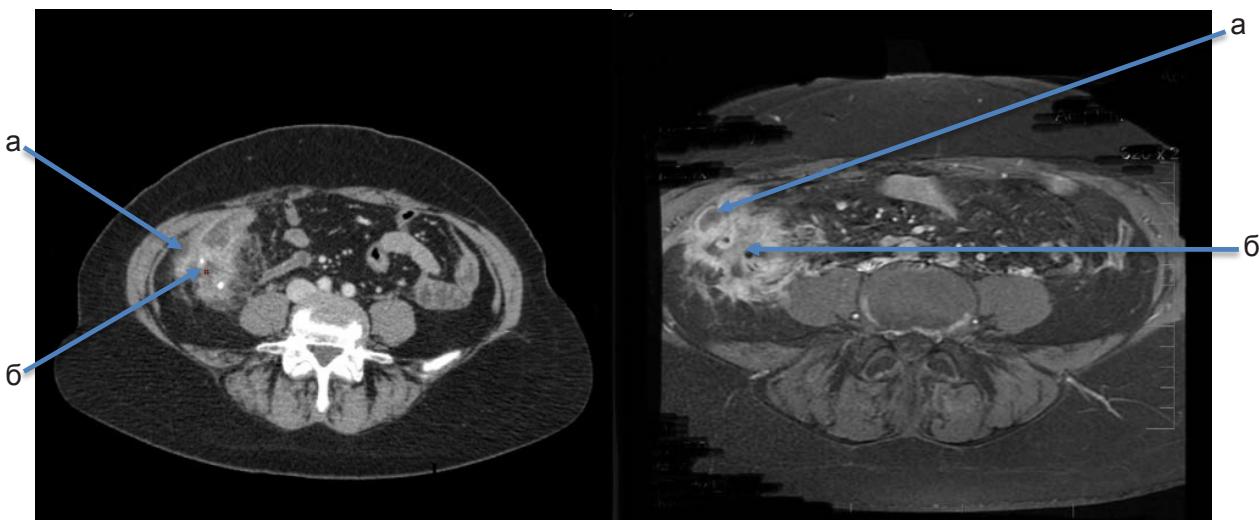


Рис. 1. КТ/МРТ органов брюшной полости до начала гормональной терапии: а – жидкостное скопление; б – воспалительный инфильтрат

Fig. 1. CT/MRI scans of the abdominal cavity organs before the start of hormone therapy: a – fluid accumulation; б – inflammatory infiltrate

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент С., 58 лет, 19.03.2025 г. поступил в экстренном порядке в стационарное отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с жалобами на схваткообразные боли в животе, локализующиеся преимущественно в мезогастральной области справа, тошноту, задержку стула и газов, лихорадку до 38 °C. Вышеописанные жалобы появились за 48 часов до поступления в отделение.

Из анамнеза известно, что с сентября 2021 г. пациента стали беспокоить боли в животе, ноющего характера, без четкой локализации. При колоноскопии была выявлена рубцовая структура восходящей ободочной кишки, непроходимая для эндоскопа. В 2022 г., в одном из лечебных учреждений Санкт-Петербурга, в связи с субкомпенсированной кишечной непроходимостью, вызванной якобы опухолью кишечника, была выполнена

на правосторонняя гемиколэктомия и наложен илео-трансверзоанастомоз по типу «бок-в-бок». При гистологическом исследовании препарата онкологическое заболевание не подтвердилось, и впервые был поставлен диагноз БК. Одновременно были верифицированы внекишечные проявления болезни Крона (афтозный стоматит). Назначена генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ)-Инфликсимаб (Ремикейд). Получен положительный клинический и лабораторный эффект. Начиная с декабря 2024 г. вновь стали появляться боли в животе, периодически отмечал задержку стула и газов. За двое суток до поступления в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова отметил усиление болей в животе, перестали отходить газы, не было стула.

При поступлении пациент жаловался на схваткообразные боли в животе, тошноту, задержку газов, отсутствие стула два дня. При объективном обследовании установлено: состояние средней степени тяжести, пульс 94 в мин, ритмичный, артериальное давление 140/85, частота дыхательных экскурсий 22 в мин. Язык сухой, обложен белесоватым налетом, живот подвздут, умеренно болезненный в мезогастральной области и в правой половине живота. Там же пальпируется опухолевидное образование около 12 см в диаметре. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика усиlena. При лабораторном исследовании: лейкоцитоз – 13,74, без сдвига влево, СРБ – 118 мг/л, прокальцитонин – 0,093 мкг/л.

Выполнены МСКТ и МРТ исследования (рис. 1), при которых обнаружено: в области ранее наложенного илеотрансверзоанастомоза определяется отечность тканей с формированием инфильтрата без четких границ. Просвет анастомоза не визуализируется. Рядом с межкишечном анастомозом обнаружено скопление жидкости (абсцесс?), отмечается ее сообщение с просветом приводящей

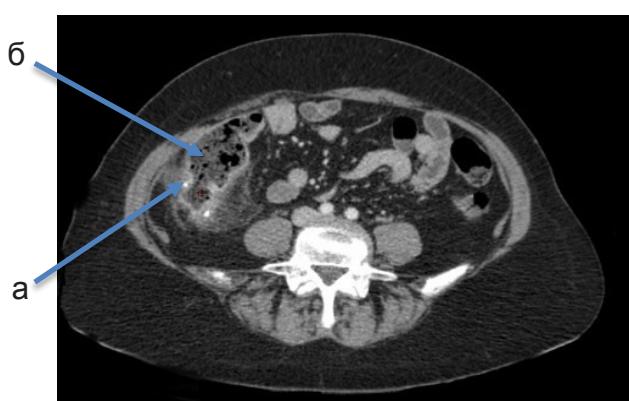


Рис. 2. КТ органов брюшной полости после курса терапии глюкокортикоидами: а – жидкостное скопление; б – межкишечный анастомоз

Fig. 2. CT scans of the abdominal cavity organs after a course of glucocorticosteroid therapy: a – fluid accumulation; б – interintestinal anastomosis

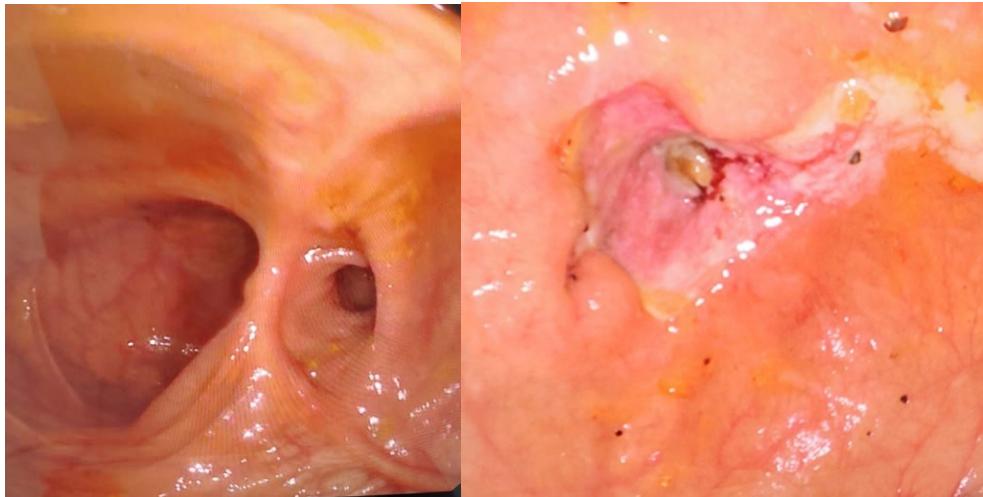


Рис. 3. Видеофиброколоноскопия  
Fig. 3. Videofibrocolonoscopy

кишки, визуализируются морфологические признаки кишечной непроходимости.

Ответственный дежурный хирург определяет диагноз согласно Paris Classification System: болезнь Крона, илеоколит, пенетрирующая форма (A3L3L4B3), тяжелое прогрессирующее течение, состояние после правосторонней гемиколэктомии и резекции терминального отдела подвздошной кишки от 07.06.2022 г., острая обтурационная толстокишечная непроходимость, паракишечный абсцесс, прикрытая перфорация/пенетрация кишки. Предварительный план лечения – хирургическая операция.

В соответствии с принятыми в нашем вузе принципами лечения пациентов с болезнью Крона был проведен междисциплинарный консилиум в составе гастроэнтеролога, колопроктолога, ответственного дежурного хирурга. Консилиум, учитывая отсутствие перитонита, клинические особенности течения воспалительных процессов при БК, а также учитывая опыт применения консервативной патогенетической терапии при БК, рекомендовал воздержаться от экстренного хирургического вмешательства. Назначил консервативное лечение, включающее: преднизолон в дозировке 1 мг/кг массы тела в сутки, антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Рекомендовал продолжать наблюдение хирурга.

Через 6 часов после введения гормональных препаратов у пациента отмечено уменьшение болей в животе, начали отходить газы. Через 48 часов от начала патогенетического лечения зарегистрировано значительное улучшение общего состояния: повысилась активность пациента, появился стул, нормализовалась температуры тела. Через 7 суток уровень С-реактивного белка снизился до физиологических значений (2 мг/л).

04.04.2025 г. выполнено контрольное КТ (рис. 2). Отмечено уменьшение воспалительных изменений кишечника и мягких тканей, уменьшение

размеров инфильтрата, исчезли морфологические признаки кишечной непроходимости. Отграниченное скопление жидкости в зоне анастомоза сохраняется, но в меньшем объеме.

В дальнейшем, на основании данных лабораторных исследований, зарегистрировано снижение активности общих воспалительных реакций. 08.04.2025 г. выполнена колоноскопия (рис. 3). Установлено, что межкишечный анастомоз свободно проходит. Сквозных дефектов в стенке кишки не обнаружено. Определяются признаки воспалительных изменений в заглушенном участке тонкой кишки, которые расценены как проявление рецидива БК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай иллюстрирует сложности в выборе лечебной тактики у больных с осложненными формами болезни Крона, особенно при наличии симптомов кишечной непроходимости. Принятие решения о тактике лечения на основе междисциплинарного консилиума позволило избежать неотложного хирургического вмешательства, провести эффективную терапию и добиться клинической ремиссии.

Междисциплинарный консилиум в составе гастроэнтеролога, колопроктолога и хирурга, имеющих большой опыт лечения БК, обсудили состояние пациента. Консилиум установил, что кишечная непроходимость вызвана воспалительным инфильтратом, который является следствием обострения БК. Признаков перитонита нет. Консилиум рекомендовал воздержаться от операции и начать патогенетическое противовоспалительное лечение преднизолоном. Хирургическое вмешательство рекомендовали только при неэффективности консервативной терапии.

Через 6 часов от начала глюкокортикоидной терапии уменьшились боли и стали отходить газы. Спустя 48 часов зарегистрировано отчетливое улучшение самочувствия пациента. Все симптомы

кишечной непроходимости купировались. Результаты контрольных анализов и обследований подтвердили регресс воспалительных реакций. Очередной междисциплинарный консилиум принял решение выписать пациента и продолжить терапию второй линии в амбулаторных условиях под наблюдением гастроэнтеролога в центре ВЗК. Общая длительность госпитализации составила 14 дней.

Согласно данным проспективных и ретроспективных исследований, до 60–70 % пациентов с воспалительными стенозами при болезни Крона успешно избегают хирургического вмешательства при своевременном начале медикаментозной терапии. Однако риск повторных обострений и необходимости отсроченной операции в течение 3–5 лет сохраняется у 30–50 % пациентов, особенно при отсутствии поддерживающей терапии или наличии факторов риска (длина стеноза, курение, частые рецидивы в анамнезе) [5].

Таким образом, междисциплинарный подход обеспечил оптимальную тактику лечения, позволил избежать ненужной операции и оказал положительное влияние на качество жизни пациента.

#### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

#### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

#### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

#### Информация об авторах

**Морозов Виктор Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Каманин Алексей Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8432-9182; eLibrary SPIN: 6046-1254; **Костюков Владислав Вадимович**, клинический ординатор кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7039-8622; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии № 2, руководитель отдела общей и неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины, заместитель главного врача клиники по хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Щукина Оксана Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), заведующая кабинетом воспалительных заболеваний кишечника поликлиники с клинико-диагностическим центром, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Куликов Дмитрий Викторович**, кандидат медицинских наук, врач-хирург, хирургическое отделение № 3, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4126-2886, eLibrary SPIN: 5887-3250; **Номоконов Дмитрий Георгиевич**, старший лаборант кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0006-3451-5733, eLibrarySPIN: 2636-0476; **Чеминава Реваз Валерьянович**, доктор медицинских наук, профессор

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sandborn W. J., Feagan B. G., Hanauer S. B. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 512–30. <https://doi.org/10.1053/gast.2002>.
2. Bernell O., Lapidus A., Hellers G. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: A prospective longitudinal study // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 683–690. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0150-5>.
3. Garcia N. M., Cohen N. A., Rubin D. T. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2022. – Vol. 10. – P. 1121–1128. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12336>.
4. Bemelman W. A., Warusavitarne J., Sampietro G. M. et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease // *J Crohns Colitis*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>.
5. Rieder F., Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease—current knowledge and future perspectives // *J Crohns Colitis*. – 2008. – Vol. 2, № 4. – P. 279–290. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2008.06.008>.

## REFERENCES

1. Sandborn W. J., Feagan B. G., Hanauer S. B. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2002;122:512–30. <https://doi.org/10.1053/gast.2002>.
2. Bernell O., Lapidus A., Hellers G. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: A prospective longitudinal study // *International Journal of Colorectal Disease*. 2006;21(7):683–690. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0150-5>.
3. Garcia N. M., Cohen N. A., Rubin D. T. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease // *United Eur. Gastroenterol. J.* 2022;10:1121–1128. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12336>.
4. Bemelman W. A., Warusavitarne J., Sampietro G. M. et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease // *J Crohns Colitis*. 2018;12(1):1–16. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx061>.
5. Rieder F., Fiocchi C. Intestinal fibrosis in inflammatory bowel disease—current knowledge and future perspectives // *J Crohns Colitis*. 2008;2(4):279–290. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2008.06.008>.

кафедры хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0000-0814-1914; **Багненко Сергей Фёдорович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, ректор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6380-137X.

#### Information about authors

**Morozov Victor P.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Kamanin Alexey A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8432-9182, eLibrary SPIN: 6046-1254; **Kostyukov Vladislav V.**, Clinical Resident, Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7039-8622; **Korolrov Andrey U.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery № 2, Head of the Department of General and Emergency Surgery, Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Deputy Chief Physician of the Clinic for Surgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7449-6908; **Shchukina Oksana B.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Head of the Office of Inflammatory Bowel Diseases of the Clinic with a Clinical Diagnostic Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8402-0743; **Kulikov Dmitry V.**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Surgical Department № 3, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); Nomokonov Dmitry G., Senior Laboratory Assistant of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0006-3451-5733, eLibrary SPIN: 2636-0476; **Cheminava Revaz V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0000-0814-1914; **Baginenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6380-137X.



Наблюдения из практики / Observation from practice

© М. А. Рябова, Ж. О. Рахмонов, 2025  
УДК [616.24-008.444 : 616.213.6]-089.81  
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-128-134>

**М. А. Рябова, Ж. О. Рахмонов\***

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

## РОЛЬ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПОЛОСТИ НОСА У СОМАТИЧЕСКИ ОТЯГОЩЕННОГО ПАЦИЕНТА В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Поступила в редакцию 24.07.2025 г.; принята к печати 03.10.2025 г.

### Резюме

В статье рассматривается актуальная проблема лечения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с тяжелыми соматическими сопутствующими заболеваниями в сочетании с патологией полости носа, которая часто осложняет применение терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР). Подчеркивается, что носовая обструкция существенно снижает эффективность СРАР-терапии из-за дискомфорта и ухудшения проходимости дыхательных путей. Приводятся данные исследований, подтверждающих более высокую частоту апноэ при наличии неаллергического ринита.

Особое внимание уделяется малоинвазивным хирургическим методам, в частности интерстициальной лазерной коагуляции нижних носовых раковин, которая позволяет эффективно уменьшить объем и отек тканей, улучшить носовое дыхание и повысить комплаентность к СРАР-терапии. В статье подробно приведен клинический случай пациента с тяжелой формой СОАС и вазомоторным ринитом, для которого после лазерной коагуляции отмечены значительные улучшения показателей дыхательной функции и общего состояния.

Данный труд будет полезен специалистам в области сомнологии и оториноларингологии, а также врачам, занимающимся комплексной терапией СОАС у пациентов с множественными соматическими патологиями. Изложенные данные и практический опыт малоинвазивного лечения помогают оценить эффективность современных подходов и возможности улучшения приверженности к СРАР-терапии, что непосредственно влияет на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, вазомоторный ринит, СРАР-терапия, лазерная коагуляция, носовая обструкция, малоинвазивная хирургия

**Для цитирования:** Рябова М. А., Рахмонов Ж. О. Роль малоинвазивных хирургических вмешательств в полости носа у соматически отягощенного пациента в лечении синдрома обструктивного апноэ сна. Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(3):128 – 134. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-128-134>.

\* Автор для связи: Жахонгир Одил угли Рахмонов, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: janik.27@mail.ru.

**Marina A. Ryabova, Zhaxongir Odil ugli Raxmonov\***

Pavlov University  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

## THE ROLE OF MINIMALLY INVASIVE SURGICAL INTERVENTIONS IN THE NASAL CAVITY IN A SOMATICALLY BURDENED PATIENT IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Received 24.07.2025; accepted 03.10.2025

This article addresses the current challenges in treating obstructive sleep apnea syndrome (OSA) in patients with severe somatic concomitant diseases in combination with nasal pathology, which often complicates the use of continuous positive

airway pressure (CPAP) therapy. The nasal obstruction significantly reduces CPAP effectiveness by causing discomfort and limiting airway patency. The article reviews studies highlighting a higher prevalence of apnea among patients with non-allergic rhinitis.

Special emphasis is placed on minimally invasive surgical methods, particularly interstitial laser coagulation of the inferior nasal turbinates, which effectively reduces tissue volume and edema, improves nasal breathing, and enhances CPAP compliance. A detailed clinical case is presented involving a patient with severe OSA and vasomotor rhinitis, who demonstrated significant improvement in respiratory function and overall clinical status after laser coagulation.

This work is valuable for specialists in somnology and otolaryngology, as well as physicians managing comprehensive OSA therapy in patients with multiple somatic disorders. The described data and practical experience with minimally invasive treatments aid in assessing the efficacy of modern approaches and improving adherence to CPAP therapy, directly impacting patients' quality of life.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, vasomotor rhinitis, CPAP therapy, laser coagulation, nasal obstruction, minimally invasive surgery

**For citation:** Ryabova M. A., Raxmonov Zh. O. The role of minimally invasive surgical interventions in the nasal cavity in a somatically burdened patient in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(3):128 – 134. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-3-128-134>.

\*Corresponding author: Zhaxongir Odil ugli Raxmonov, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: janik.27@mail.ru.

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой широко распространенное и серьезное патологическое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей во время сна, что приводит к значительным нарушениям газообмена и качества сна [1, 2]. Симптомы СОАС включают громкий храп, удушье во сне, частые пробуждения, дневную сонливость, утренние головные боли и раздражительность. Для диагностики используются полисомнография или портативные устройства, позволяющие мониторировать оксигенацию крови во время сна, а также видеоэндоскопия верхних дыхательных путей с пробой Мюллера [3].

Особенно сложным является лечение СОАС у пациентов с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, такими как ожирение, артериальная гипертензия и т. д. Терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), являющаяся золотым стандартом лечения СОАС [4, 5], обеспечивает значительное улучшение клинических исходов, однако ее эффективность может быть существенно снижена вследствие сопутствующих заболеваний носа, сопровождающихся обструкцией полости носа, включая вазомоторный ринит. Вазомоторный ринит, характеризующийся гиперреактивностью сосудистой системы слизистой оболочки носа, приводит к ее отеку и гиперсекреции, что, в свою очередь, увеличивает сопротивление дыхательных путей и вызывает дискомфорт при использовании СРАР-терапии, снижая приверженность пациентов к лечению и ухудшая общие результаты терапии.

В исследовании турецких коллег изучена роль аллергического и неаллергического ринита как факторов риска синдрома обструктивного апноэ во сне. Оказалось, что пациенты с неаллергическим ринитом чаще отмечают апноэ и имеют более высокие баллы по шкале Эпвортта по сравнению с пациентами с аллергическим ринитом [6].

В статье [2] рассматриваются различные варианты лечения хронического ринита у пациентов с СОАС, включая местное медикаментозное лечение, которое позволило улучшить качество жизни и насыщение организма кислородом, но не оказалось существенного влияния на индекс апноэ и гипопноэ. Использование назальных противоотечных средств не рекомендуется из-за ограниченной эффективности и потенциальных побочных эффектов, в то время как кортикоステроиды местного действия считаются наиболее эффективным средством лечения.

При неэффективности консервативного лечения или противопоказаниях к постоянному использованию медикаментов обсуждается возможность хирургического лечения ринита [7]. Однако у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе СОАС тяжелой степени, не всегда возможно выполнять операции под общей анестезией с использованием тампонады полости носа в послеоперационном периоде.

Последние достижения в области оториноларингологии, включая малоинвазивные вмешательства, такие как лазерная коагуляция нижней носовой раковины, предоставляют многообещающие решения для оптимизации лечения пациентов СОАС с сопутствующими заболеваниями носа [8]. Лазерная коагуляция нижних носовых раковин, являясь минимально инвазивной процедурой, направленной на уменьшение объема нижней носовой раковины, способствует улучшению проходимости дыхательных путей, что имеет значение и для успешного использования СРАР-терапии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 44 года, с индексом массы тела 37,5 (ожирение II степени), впервые обратился в ЛОР-отделение ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в октябре 2024 г. Жалобы: храп, остановки дыхания во сне, дневная сонливость, затрудненное носовое дыхание, неэффективность сосудосуживающих капель.

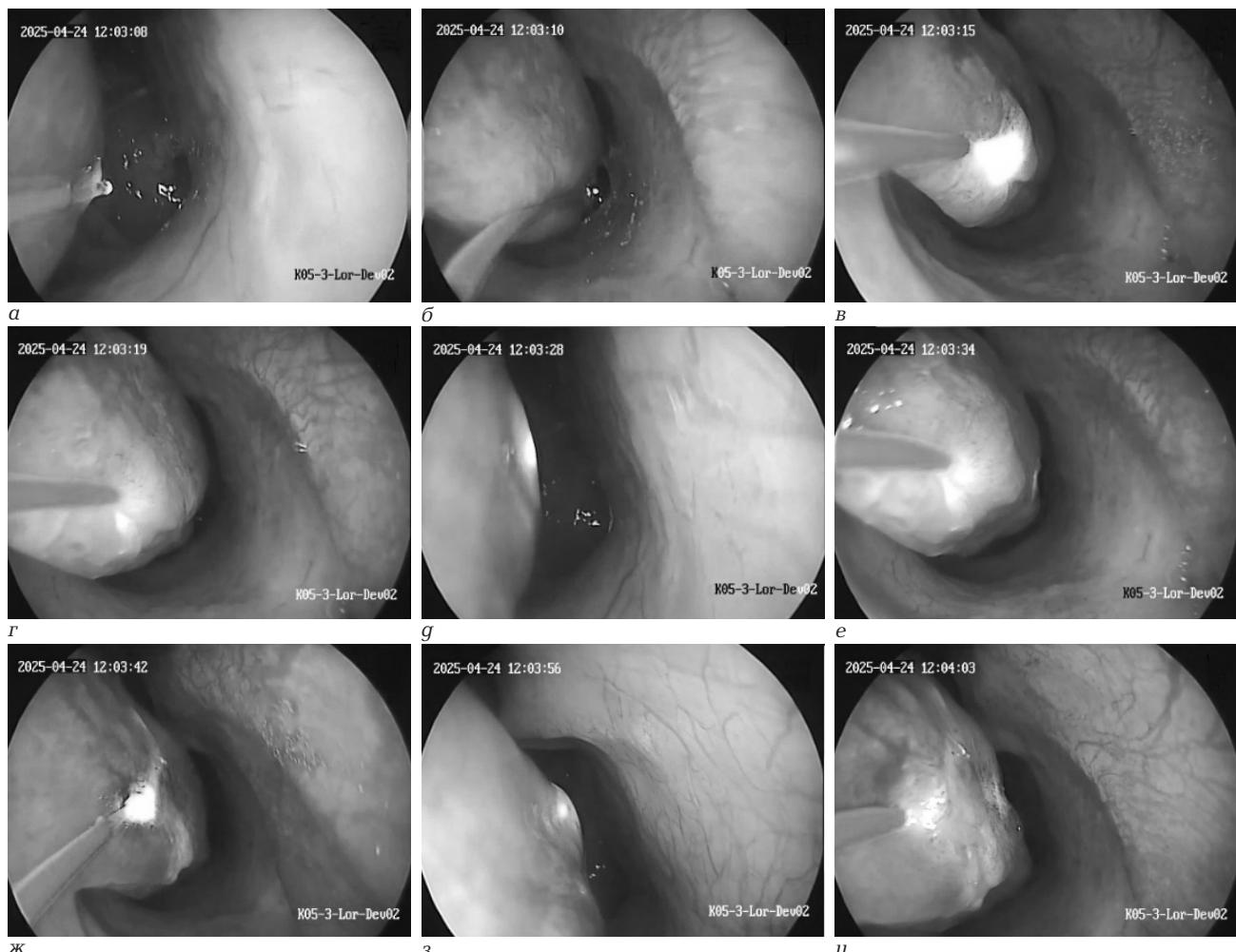


Рис. 1. Интраоперационная картина этапности лазерного воздействия: *а, б* – измерение длины волокна перед воздействием; *в, г* – начала воздействия и вкола в толщу кавернозной ткани, *г* – точка конца воздействия обозначено ярким светом; *е* – при обратном воздействии удаление волокна из толщи ткани; *ж* – второе воздействие в толще нижней носовой раковины; *з* – визуализация кончика волокна в конце нижней носовой раковины; *и* – выход волокна из толщи нижней носовой раковины

Fig. 1. Intraoperative picture of the stages of laser exposure: *a, б* – measurement of the length of the fiber before exposure; *в, г* – the start of exposure and injection into the thickness of the cavernous tissue, *г* – the point of the end of the exposure is indicated by bright light; *е* – with reverse exposure, the removal of the fiber from the thickness of the tissue; *ж* – the second exposure in the thickness of the lower nasal turbinate; *з* – visualization of the tip of the fiber at the end of the lower nasal turbinate; *и* – exit of the fiber from the thickness of the lower nasal turbinate

Из анамнеза следует, что пациент находился под наблюдением терапевта с диагнозом: метаболический синдром, гипертоническая болезнь II стадии, неконтролируемая артериальная гипертензия, риск сердечно-сосудистых осложнений 3, дислипидемия, бессимптомная гиперурикемия, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), стеатогепатоз, желчнокаменная болезнь, камни желчного пузыря без признаков холецистита, дискинезия желчевыводящих путей, гипертензивная болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности. Также выявлены сопутствующие заболевания: дивертикулярная болезнь кишечника, подагра, остеохондроз позвоночника.

В связи с лабильностью артериального давления по рекомендации кардиологов было проведено респираторное мониторирование (РМ). По результатам РМ выявлен СОАС тяжелой степени

(индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) 35,7 в час), что может влиять на течение артериальной гипертензии. Однако пациент отмечал трудности засыпания и плохое качество сна во время сомнологического обследования, что могло привести к недооценке тяжести нарушения дыхания во сне.

По результатам РМ пациенту планировалось инициировать постоянную положительную (РАР)-терапию. На фоне пробного курса РАР-терапии средний индекс апноэ-гипопноэ составил 11,3 в час. Пациент отметил улучшение самочувствия и снижение артериального давления. Терапия была признана успешной, после чего были скорректированы настройки аппарата.

Рекомендовано продолжить использование РАР-аппарата в домашних условиях. Из-за проблем с носовым дыханием и неэффективностью сосудосуживающих капель пациент не мог адекватно использовать маску аппарата и встал вопрос о кон-

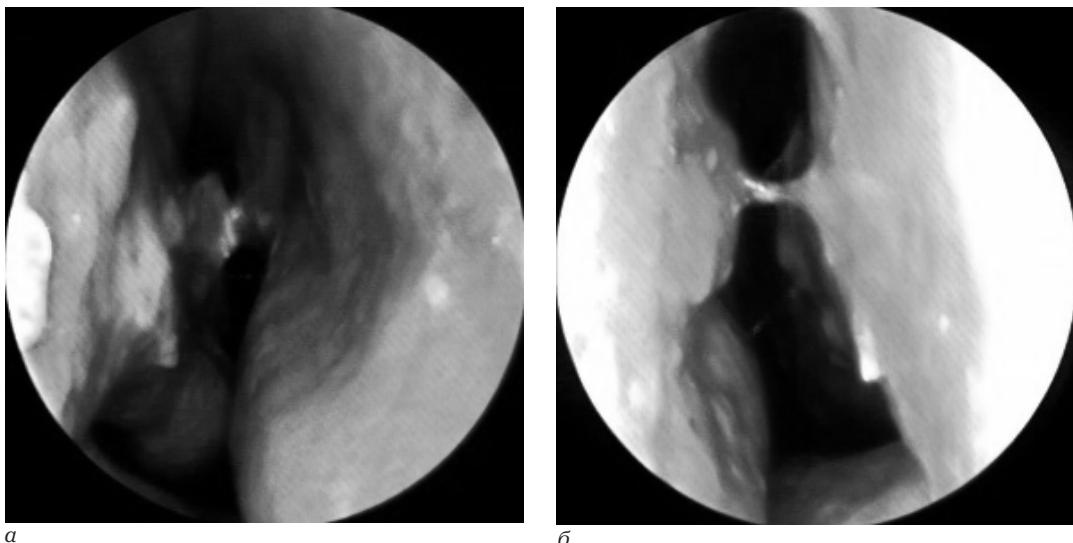


Рис. 2. Эндоскопическая картина полости носа через один месяц после операции:  
а – правая половина полости носа; б – левая половина полости носа

Fig. 2. Endoscopic picture of the nasal cavity one month after surgery: а – the right half of the nasal cavity;  
б – the left half of the nasal cavity

сультации ЛОР-врача и применении кислородного концентратора.

При передней риноскопии слизистая оболочка полости носа была застойно гиперемирована. Визуализировалось большое количество сухих корок в преддверии полости носа. Перегородка была незначительно искривлена. Нижние носовые раковины были отечными. Адреналиновая проба была положительная. При фарингоскопии зев симметричен, слизистая оболочка глотки пастозная, мягкое небо и небный язычок умеренно гипертрофированы. Небные миндалины не выступают за небные дужки, казеоза и налетов нет. Другие ЛОР-органы без особенностей.

Пациент также заполнял опросники: по шкале STOP BANG – 7 баллов (высокий риск развития СОАС), по Берлинскому опроснику – высокий риск развития СОАС, по шкале дневной сонливости Epworth 12 баллов – выраженная дневная сонливость. При проведении трансназальной фиброларингоскопии с тестом Мюллера в полости носа значимые для прохождения воздушного потока изменения не были выявлены, на уровне носоглотки наблюдалась обструкция за счет увеличенных задних концов носовых раковин, свод носоглотки свободен, на уровне ротоглотки имелось концентрическое сужение просвета глотки до 50 % за счет тканей мягкого неба и боковых стенок глотки, на уровне гортаноглотки – сужение просвета до 40 % за счет боковых стенок глотки.

В связи с наличием противопоказаний к объемным хирургическим вмешательствам из-за сопутствующих заболеваний и высокого анестезиологического риска пациенту рекомендовано малоинвазивное хирургическое лечение. Учитывая хронический вазомоторный ринит с гипертрофией нижних носовых раковин, а также гипертрофию

мягкого неба, пациенту была выполнена лазерная поверхностная дезинтеграция нижних носовых раковин и лазерная нерезекционная увулопалатопластика.

Через 5 месяцев после оперативного вмешательства по опроснику STOP BANG – 6 баллов, по шкале EPWORTH – 10 баллов. По Берлинскому опроснику сохранялись высокие риски. При проведении РМ выявлены: СОАС тяжелой степени (ИАГ 53,5 в час, в положении тела «на спине» ИАГ 97,7 в час). Средний уровень сатурации во время сна составил 91,9 %, минимальный уровень сатурации – 60 %.

Пациент также отметил сохранение заложенности носа и необходимость использования сосудосуживающих капель.

По передней активной риноманометрии (ПАРМ) выявлен резерв слизистой нижних носовых раковин. До анемизации суммарный поток при вдохе составлял 225 мл/с, при выдохе – 271 мл/с. После анемизации: 838 мл/с и 873 мл/с соответственно. По шкале NOSE – 80 баллов.

Из-за неэффективности поверхностной коагуляции выполнена интерстициальная коагуляция. Операция началась с аппликационной анестезии 10 % раствором лидокаина объемом 2 мл, к которому был добавлен адреналин. После достижения адекватного обезболивания и вазоконстрикции нижних носовых раковин была выполнена инъекционная анестезия передних отделов нижних носовых раковин при помощи 1 % раствора лидокаина по 1 мл в каждую носовую раковину с использованием инсулинового шприца. Затем для обеспечения гемостаза был установлен ватный тампон на 1 мин.

Для обеспечения более точного воздействия волокно позиционировалось на передней

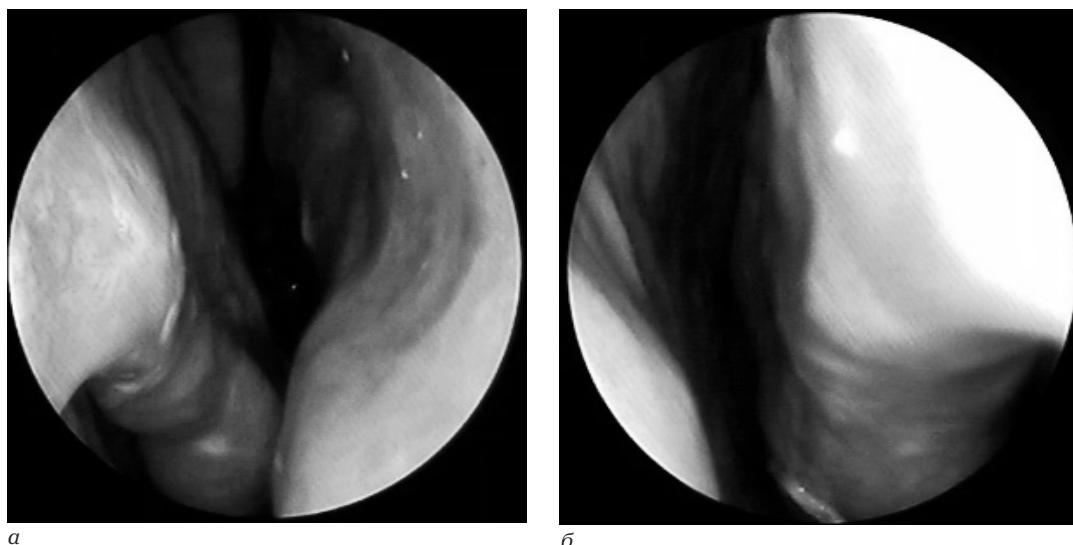


Рис. 3. Эндоскопическая картина полости носа через два месяца после операции: *а* – правая половина полости носа; *б* – левая половина полости носа

Fig. 3. Endoscopic picture of the nasal cavity two months after surgery: *a* – the right half of the nasal cavity; *b* – the left half of the nasal cavity

поверхности нижней носовой раковины в области, и оголенная часть волокна приводилась в соответствие длине носовой раковины. На основании расчета времени коагуляции по формуле ( $t = s/v$ ), где  $t$  – время,  $s$  – расстояние,  $v$  – скорость, была определена зона коагуляции. Лазерная активация осуществлялась как при прямом, так и при обратном движении волокна. Расстояние в 30 миллиметров преодолевалось со скоростью 4 миллиметра в секунду, что обеспечивало время коагуляции в 7,5 секунд при прямом движении и эквивалентное время для обратного перемещения до исходной позиции.

Данный режим, основанный на исследованиях [9], предполагает интерстициальное воздействие с использованием лазера с длиной волны 1560 нм на мощности излучения 1 Вт, 2 Вт и 3 Вт, со скоростью перемещения лазерного волокна – около 1,7 мм/с.

В ходе исследования было установлено, что при использовании мощности 3 Вт глубина воздействия на указанной скорости составляет примерно 1,2 мм. Эта глубина считается оптимальной для коагуляции анемизированной слизистой оболочки нижней носовой раковины для достижения коагуляции кавернозного слоя носовой раковины. Прежде чем приступить к процедуре, мы скальывали и очищали волокна. Процедура проводилась на медиальной поверхности раковины по трем линиям, а также на нижней части носовой раковины.

В раннем послеоперационном периоде пациент отмечал по шкале NOSE 55 баллов. Через неделю – 20 баллов, что является легкой обструкцией [10], через месяц – 10 баллов. По данным ПАРМ через неделю после операции суммарный поток составил при вдохе 655 мл/с, а при выдохе – 597 мл/с, а через месяц суммарный поток при вдохе составил 941 мл/с, при выдохе – 779 мл/с. При эндоскопи-

ческом осмотре через неделю отмечены корки в области воздействия, при этом выраженного отека не было. Пациент продолжал орошение носа изотоническим солевым раствором. Через месяц после операции отмечено минимальное количество корок в области воздействия.

При осмотре через два месяца жалоб на носовое дыхание нет, пациент не использовал сосудосуживающие капли в нос, отмечал нормализацию артериального давления в течение суток. ПАРМ: суммарный поток при вдохе – 1163 мл/с, при выдохе – 886 мл/с. Пациент продолжает использовать кислородоконцентратор во время сна, нет необходимости закапывать сосудосуживающие капли ночью и днем.

В настоящем клиническом случае мы представляем успешное применение интерстициальной лазерной коагуляции нижних носовых раковин у пациента с тяжелой формой СОАС и сопутствующим вазомоторным ринитом, при наличии тяжелой многогранной соматической патологии. После проведения процедуры наблюдалось значительное улучшение показателей комплаентности к СРАР-терапии и дыхательной функции, что подчеркивает возможности лазерной хирургии не только в лечении ринита, но и как дополнения к терапии СОАС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем в терапии СОАС, особенно при использовании СРАР-терапии, является наличие проходимости верхних дыхательных путей. Вазомоторный ринит приводит к отеку и гиперсекреции слизистой оболочки, что увеличивает сопротивление дыхательных путей и снижает приверженность пациентов к СРАР-терапии, в том числе из-за необходимости постоянного примене-

ния сосудосуживающих капель в нос ночью. Это подтверждается клиническими наблюдениями и исследованиями, где отмечается, что пациенты с неаллергическим ринитом чаще страдают апноэ и имеют более выраженные симптомы. В план обследования пациентов перед планированием СРАР-терапии необходимо включить консультацию оториноларинголога, а лечение ЛОР-патологии может существенно повысить как эффективность СРАР-терапии, так и комплаентность пациентов. Лазерная коагуляция нижних носовых раковин позволяет уменьшить объем тканей нижних носовых раковин, улучшить проходимость дыхательных путей и повысить эффективность СРАР-терапии.

Клинический случай демонстрирует успешное применение интерстициальной лазерной коагуляции у пациента с тяжелой формой СОАС и вазомоторным ринитом. После процедуры отмечено значительное улучшение носового дыхания, отказ от сосудосуживающих капель, улучшение показателей риноманометрии и повышение комплаентности к СРАР-терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение СОАС требует мультидисциплинарного подхода с учетом всех анатомо-физиологических особенностей пациента, что в большинстве случаев требует консультации оториноларинголога. Малоинвазивные методы, такие как лазерная коагуляция нижних носовых раковин, открывают новые возможности для повышения эффективности терапии и улучшения долгосрочных исходов у соматически отягощенных пациентов. Таким образом, интеграция малоинвазивных хирургических методов, таких как интерстициальная коагуляция нижних носовых раковин, в лечение СОАС может значительно повысить эффективность лечебных мероприятий, улучшить качество жизни пациентов и минимизировать риск возникновения осложнений.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

### Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fueyo G. O. Chronic rhinitis treatment: effects on obstructive sleep apnea // Current Treatment Options in Allergy. – 2022. – Vol. 9, № 3. – P. 292–301. <https://doi.org/10.1007/s40521-022-00307-4>.
2. Сурикова Н. А., Глухова А. С. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы // CardioСоматика. – 2023. – Т. 14, № 1. – С. 67–76. <https://doi.org/10.17816/CS321374>.
3. Platon A. L., Stelea C. G., Boișteanu O. et al. An update on obstructive sleep apnea syndrome—A Literature review // Medicina. – 2023. – Vol. 59, № 8. – P. 1459. <https://doi.org/10.3390/medicina59081459>.
4. Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 35. – С. 34–45. – EDN YNMYUP.
5. Myśliwiec N., Pniak, M., Miklis P. et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea // Quality in Sport. – 2025. – Vol. 37. – P. 56951–56951. <https://doi.org/10.12775/QS.2025.37.56951>.
6. Kalpaklioğlu A. F., Kavut A. B., Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2009. – Vol. 103, № 1. – P. 20–25. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60138-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60138-X).
7. Арефьева Н. А., Вишняков В. В., Карпищенко С. А. и др. Вазомоторный ринит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации (под ред. А. С. Лопатина). – М., 2014, 25 с.
8. Рябова М. А., Карпищенко С. А., Улупов М. Ю. и др. Структура соматической патологии у пациентов с ронхопатией // Ученые записки ПСБГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 58–64. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2023-30-4-58-64>.
9. Рябова М. А., Улупов М. Ю., Фаизова А. Р. и др. Экспериментальный поиск оптимальных режимов интерстициального воздействия лазером 1560 нм с целью разработки малоинвазивного метода лечения ронхопатии // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoria. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 53–61. <https://doi.org/10.33848/folior23103825-2022-28-2-53-61>.
10. Stewart M. G., Witsell D. L., Smith T. L. et al. Development and Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale1 // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2004. – Vol. 130, № 2. – P. 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.09.016>.

## REFERENCES

1. Fueyo G. O. Chronic rhinitis treatment: effects on obstructive sleep apnea // Current Treatment Options in Allergy. 2022;9(3):292–301. <https://doi.org/10.1007/s40521-022-00307-4>.
2. Сурикова Н. А., Глухова А. С. Obstructive sleep apnea syndrome: literature review // Cardiosomatics. 2023;14(1):67–76. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/CS321374>.
3. Platon A. L., Stelea C. G., Boișteanu O. et al. An update on obstructive sleep apnea syndrome—A Literature review // Medicina. 2023;59(8):1459. <https://doi.org/10.3390/medicina59081459>.
4. Buzunov R. V., Palman A. D., Melnikov A. Yu. et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists // Effective Pharmacotherapy. 2018;(35):34–45. EDN YNMYUP. (In Russ.).
5. Myśliwiec N., Pniak, M., Miklis P. et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea // Quality in

- Sport. 2025;37:56951–56951. <https://doi.org/10.12775/QS.2025.37.56951>.
6. Kalpaklioğlu A. F., Kavut A. B., Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2009;103(1):20–25. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60138-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60138-X).
7. Arefieva N. A., Vishnyakov V. V., Karpishchenko S. A. et al. Vasomotor rhinitis: pathogenesis, diagnosis, and treatment principles. Clinical guidelines (edited by A. S. Lopatin). Moscow, 2014, 25 p. (In Russ.).
8. Ryabova M. A., Karpishchenko S. A., Ulupov M. Yu. et al. Structure of somatic pathology in patients with rhonchopathy // The Scientific Notes of the Pavlov University. 2023;30(4):58–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2023-30-4-58-64>.
9. Ryabova M. A., Ulupov M. Yu., Faizova A. R. et al. Experimental search for optimal modes of interstitial exposure to a 1560 nm laser in order to develop a minimally invasive method for treating ronchopathy // Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoria. 2022;28(2):53–61. (In Russ.).
10. Stewart M. G., Witsell D. L., Smith T. L. et al. Development and Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale1 // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. 2004;130(2):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.09.016>.

### Информация об авторах

**Рябова Марина Андреевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6714-9454; **Жахонгир Одил угли Рахмонов**, аспирант 2-го года на кафедре оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0005-9176-0156.

### Information about authors

**Ryabova Marina A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6714-9454; **Zhaxongir Odil ugli Raxmonov**, 2nd year Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0005-9176-0156.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

«Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» — официальный научный журнал ПСПбГМУ, публикующий статьи по проблемам медицинской науки, практики и преподавания.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Учёные записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов докторских исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

В журнале имеются следующие разделы:

- передовые статьи;
- оригинальные статьи;
- обзоры и лекции;
- дискуссии;
- в помощь практическому врачу;
- краткие сообщения;
- история и современность;
- исторические даты;
- информация о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов.

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

• Редакция обеспечивает экспертизу оценку (двойное слепое рецензирование, которое предполагает, что ни рецензент, ни автор не знают друг друга) материалов, соответствующих ее тематике, с целью их экспертной оценки.

• Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

• Один из рецензентов является членом редколлегии журнала. После получения двух положительных рецензий статья рассматривается на заседании редколлегии, с обязательным участием члена редколлегии, рецензировавшего статью. По итогам обсуждения выносится решение о публикации статьи, отклонении, или ее доработке под руководством назначенного члена редакционной коллегии. В случае расхождения оценки статьи внешним рецензентом и членом редколлегии может быть назначено дополнительное рецензирование.

• На основании письменных рецензий и заключения Редколлегии рукопись принимается к печати, высыпается автору (соавторам) на доработку или отклоняется.

• В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ.

• Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

• Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

- Статьи публикуются в журнале бесплатно.

## ИНДЕКСИРОВАНИЕ

Публикации в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова» входят в системы расчетов индексов цитирования авторов и журналов. «Индекс цитирования» — числовой показатель, характеризующий значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Журнал индексируется в системах:

• Российский индекс научного цитирования — библиографический и реферативный указатель, реализованный в виде базы данных, аккумулирующий информацию о публикациях российских ученых в российских и зарубежных научных изданиях. Проект РИНЦ разрабатывается с 2005 г. компанией «Научная электронная библиотека» (elibrary.ru). На платформе elibrary к 2012 г. размещено более 2400 отечественных журналов;

• Академия Google (Google Scholar) — свободно доступная поисковая система, которая индексирует полный текст научных публикаций всех форматов и дисциплин. Индекс Академии Google включает в себя большинство рецензируемых online журналов Европы и Америки крупнейших научных издательств.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Редакция журнала при принятии решений и разрешении возможных конфликтов придерживается признанных международных правил, регулирующих этические взаимоотношения между всеми участниками публикационного процесса — авторами, редакторами, рецензентами, издателем и учредителем.

Положения, перечисленные в этом разделе, основаны на рекомендациях Committee on Publication Ethics (COPE), Publication Ethics and Publication Malpractice Statement издательства Elsevier, Декларации Ассоциации научных редакторов и издателей «Этические принципы научных публикаций».

### I. Положение об информированном согласии

В своей работе журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» опирается на положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в ред. 2013 г. (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) и стремится обеспечить соблюдение этических норм и правил сбора данных для исследований, которые проводятся с участием людей. Перед началом проведения исследования ученый должен ознакомиться с положениями об информированном согласии Хельсинкской декларации и проводить исследование в строгом соответствии с принципами, изложенными ниже (пункты 25 – 32 в оригинальном документе).

1. Участие в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, должно быть добровольным. Несмотря на то, что в ряде случаев может быть уместной консультация с родственниками или лидерами социальной группы, ни одно лицо, способное дать информированное согласие, не может быть включено в исследование, если оно не дало своего собственного добровольного согласия. В медицинском исследовании с участием в качестве субъектов исследования лиц, способных дать информированное согласие, каждый потенциальный субъект должен получить достаточную информацию о целях, методах, источниках финансирования, любых возможных конфликтах интересов, принадлежности к каким-либо организациям, ожидаемой пользе и потенциальных рисках, о неудобствах, которые могут возникнуть вследствие участия в исследовании, условиях, действующих после окончания исследования, а также о любых иных значимых аспектах исследования. Потенциальный субъект исследования

должен быть проинформирован о своем праве отказаться от участия в исследовании или отозвать свое согласие на участие в любой момент без каких-либо неблагоприятных для себя последствий. Особое внимание должно уделяться специфическим информационным потребностям каждого потенциального субъекта, а также методам, используемым для предоставления информации.

2. Убедившись, что потенциальный субъект понял предоставленную ему информацию, врач или иное лицо, имеющее соответствующую квалификацию, должны получить добровольное информированное согласие субъекта на участие в исследовании, предпочтительно в письменной форме. Если согласие не может быть выражено в письменной форме, должно быть надлежащим образом оформлено и засвидетельствовано устное согласие. Всем субъектам медицинского исследования должна быть предоставлена возможность получения информации об общих выводах и результатах исследования.

3. При получении информированного согласия на участие в исследовании врач должен проявлять особую осмотрительность в тех случаях, когда потенциальный субъект находится в зависимом по отношению к врачу положении, или может дать согласие под давлением. В таких случаях информированное согласие должно быть получено лицом, имеющим соответствующую квалификацию и полностью независимым от такого рода отношений.

4. Если потенциальным субъектом исследования является лицо, не способное дать информированное согласие, врач должен получить информированное согласие его законного представителя. Такие лица не должны включаться в исследования, которые не несут для них вероятной пользы, кроме случаев, когда такое исследование проводится в целях улучшения оказания медицинской помощи группе людей, представителем которой является потенциальный субъект, не может быть заменено исследованием на лицах, способных дать информированное согласие, а также связано только с минимальными рисками и неудобствами.

5. Если потенциальный субъект, признанный не способным дать информированное согласие, способен, тем не менее, выразить собственное отношение к участию в исследовании, врач должен запросить его мнение в дополнение к согласию его законного представителя. Несогласие потенциального субъекта должно учитываться.

6. Исследования с участием субъектов, физически или психически не способных дать согласие, например, пациентов, находящихся в бессознательном состоянии, могут проводиться только при условии, что физическое или психическое состояние, препятствующее получению информированного согласия, является неотъемлемой характеристикой исследуемой группы. В таких случаях врач должен запрашивать информированное согласие у законного представителя. Если такой представитель не доступен и если включение пациента не может быть отсрочено, исследование может проводиться без получения информированного согласия при условии, что особые причины для включения субъектов в исследование в состоянии, препятствующем предоставлению информированного согласия, оговорены в протоколе исследования, а проведение исследования одобрено комитетом по этике. При первой возможности должно быть получено согласие субъекта или его законного представителя на продолжение участия в исследовании.

7. Врач должен предоставить пациенту полную информацию о том, какие из аспектов лечения относятся к проводимому исследованию. Отказ пациента участвовать в исследовании или решение о выходе из исследования не должны отражаться на его взаимоотношениях с врачом.

8. В медицинских исследованиях с использованием биологических материалов или данных, допускающих идентификацию лица, от которого они были получены,

например, при исследованиях материалов либо данных, содержащихся в биобанках или аналогичных хранилищах, врач должен получить информированное согласие на получение, хранение и/или повторное использование таких материалов и данных. Могут иметь место исключения, когда получение согласия для такого исследования невозможно или нецелесообразно. В таких случаях исследование может проводиться только после рассмотрения и одобрения комитетом по этике.

## II. Положение о правах человека

При представлении результатов экспериментальных исследований на людях необходимо указать, соответствовали ли проведенные процедуры этическим нормам, прописанным в Хельсинкской декларации. Если исследование проводилось без учета принципов Декларации, необходимо обосновать выбранный подход к проведению исследования и гарантировать, что этический комитет организации, в которой проводилось исследование, одобрил выбранный подход.

## III. Оформление рукописи

**1. Рукопись.** Направляется в редакцию в электронном варианте через online-форму. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

**2. Объем полного текста рукописи** должен составлять примерно 0,5 авторских листа (20 000 знаков).

**3. Формат текста рукописи.** Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,0 pt. Отступы с каждой стороны страницы – 2 см. Выделения в тексте можно приводить ТОЛЬКО курсивом или **полужирным** начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

**4. Файл с текстом статьи**, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы). Структура рукописи должна соответствовать шаблону:

• **Авторы статьи.** При написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П. С., Петров С. И., Сидоров И. П.)

• **Название учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и ФИО авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Русскоязычная аннотация** должна быть (если работа оригинальная) структурированной: введение, цель, материал и методы, результаты, выводы. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен быть в пределах 150 – 200 слов (250 – 750 знаков). В аннотации не должно быть общих слов. Рекомендуем обратиться к руководствам по написанию аннотаций, например: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstracts-and-titles/> (англ.) или: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (русс.)

### • Название статьи.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова (от 4 до 10), способствующие индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по

смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

Название статьи на английском языке рекомендуем давать с прописных букв (кроме предлогов и союзов):

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review

• **Author names.** ФИО необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях, корректный формат: Ivan I. Ivanov. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN.

• **Affiliation.** Необходимо указывать англоязычное название учреждения. Наиболее полный список названий российских учреждений в их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ: eLibrary.ru.

• **Keywords.** Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США – Medical Subject Headings (MeSH).

• **Полный текст** (на русском и/или английском языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results and Discussion – Введение, Методы, Результаты и Обсуждение) с выделением соответствующих разделов.

• Благодарности **на русском языке**: в этом разделе должны быть указаны ФИО людей, которые помогали в работе над статьей, но не являются авторами, а также информация о финансировании, как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.). Указывать размер финансирования не требуется.

• Благодарности **на английском языке (Acknowledgements)**.

• **Информация о конфликте интересов** (перевод этой информации также должен быть сделан). Авторы должны раскрыть потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Конфликтом интересов может считаться любая ситуация (финансовые отношения, служба или работа в учреждениях, имеющих финансовый или политический интерес к публикуемым материалам, должностные обязанности и др.), способная повлиять на автора рукописи и привести к сокрытию, искажению данных или изменить их трактовку. Наличие конфликта интересов у одного или нескольких авторов не является поводом для отказа в публикации статьи. Выявленное редакцией сокрытие потенциальных и явных конфликтов интересов со стороны авторов может стать причиной отказа в рассмотрении и публикации рукописи.

• **Список литературы (и перевод).** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля» с указанием в конце источника индекса DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). Поиск DOI на сайте: <http://search.crossref.org/>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке.

#### Правила оформления списка литературы

Нумерация в списке литературы осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются цифрами в квадратных скобках: [1, 2, 3, 4, 5].

#### Внимание!

#### НЕ ЦИТИРУЮТСЯ:

– тезисы, учебники, учебные пособия. Материалы конференций могут быть включены в список литературы только в том случае, если они доступны, обнаруживаются поисковыми системами;

– статистические сборники (указываются в постраничных сносках);

– диссертации без депонирования не указываются вообще!

Источниками в списке литературы могут быть печатные (опубликованные, изданные полиграфическим способом) и электронные издания (книги, имеющие ISBN, или статьи из периодических журналов, имеющие ISSN).

#### Примеры оформления

При оформлении ссылки рекомендуется обращать внимание на пример ниже, учитывая все детали (интервалы, знаки препинания, заглавные буквы и пр.):

Дулаев А. Л., Цег А. Н., Усубалиев Л. Н., Ильющенко К. Г., Муштин Н. Е. Результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава при переломах вертельной области бедренной кости у пациентов пожилого возраста // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 54–58.

#### • References (список на английском).

Внимание! Все имена авторов русскоязычных источников пишем на транслите в системе «BSI», а имена авторов иностранных источников – на английском. Название русскоязычных журналов на английском должно быть взято у издателя (как правило, на сайте журнала есть английская версия). Названия иностранных журналов и книги следует ставить в оригинале. Указывать всех авторов. Менять очередность авторов в изданных источниках не допускается. Сначала пишется фамилия автора, затем – инициалы:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usubaliev K. T., Iljushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprostheses replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I. P. Pavlova. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

Автор несет полную ответственность за точность и достоверность данных, приведенных в рукописи статьи, присыпаемой в редакцию журнала.

• **Английский язык и транслитерация.** При публикации статьи часть или вся информация должна быть продублирована на английский язык или транслитерирована (имена собственные).

При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BGN/PCGN (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on Geographical Names for British Official Use), рекомендованный международным издательством Oxford University Press как «British Standard». Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BGN можно воспользоваться ссылкой: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgn-pcgn/>.

• **Таблицы** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Названия таблиц необходимо переводить на английский.*

• **Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, где это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен в текст и сопровождаться нумерованной подрисуночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. *Подрисуночные подписи необходимо переводить на английский.*

• **Фотографии, отпечатки экранов мониторов** (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для

подачи статьи в виде файлов формата \*.jpg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx – в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть >300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуточную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: *Rис. 1. Сеченов Иван Михайлович*).

• **Соответствие нормам этики.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие. В случае проведения исследований с участием животных – соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо указать, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета).

• **Сопроводительные документы.** При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате \*.pdf). К сопроводительным документам относится **сопроводительное письмо** с места работы автора с печатью и подписью руководителя организации, а также подписями всех соавторов (для каждой указанной в рукописи организации необходимо предоставить отдельное сопроводительное письмо). Сопроводительное письмо должно содержать сведения, что данный материал не был опубликован в других изданиях и не принят к печати другим издательством/издающей организацией, конфликт

интересов отсутствует. В статье отсутствуют сведения, не подлежащие опубликованию.

• **Письмо-сопровождение**, подписанное каждым автором: «Настоящим подтверждаю передачу прав на публикацию статьи ФИО авторов „Название статьи“ в неограниченном количестве экземпляров в журнале «Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова», включая электронную версию журнала».

#### IV. Авторские права

Авторы, публикующие статьи в данном журнале, соглашаются со следующим.

1. Авторы сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

2. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся не-эксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.

3. Авторы имеют право размещать их работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или на персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (См. *The Effect of Open Access*).

### МАТЕРИАЛЫ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ СЛЕДУЕТ ЗАГРУЖАТЬ НА САЙТ ЖУРНАЛА

Информация по заполнению электронной формы для отправки статьи в журнал подробно описана на сайте <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Редакция журнала «Учёные записки ПСПбГМУ».

телефон: 338-70-07  
факс: 8 (812) 338-66-77  
e-mail: nauka@spb-gmu.ru  
<http://www.sci-notes.ru>

Главный редактор – академик РАН, профессор *C. Ф. Багненко*  
Зам. главного редактора – профессор *Э. Э. Звартау*  
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор *Ю. С. Полушин*

---

## **REGULATIONS FOR AUTHORS**

The «The Scientific Notes of Pavlov University» is the official journal of the IPP-SPSMU. It publishes reports on the problems of medical science, practical work and teaching.

In accordance with the resolution of the Higher Attestation Commission (HAC) of the Ministry of Education and Science the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is included in the list of the leading reviewed scientific journals issued in the Russian Federation and is recommended for publication of the main results of dissertation researches.

The journal offers the following sections:

- editorials;
- original papers;
- reviews and lectures;
- discussions;
- practical guidelines
- brief information;
- history and present day events;
- historical calendar;
- information on the schedule of conferences, symposia, and congresses.

### **PEER REVIEW PROCESS**

• Editorial staff provides expert analysis (double blind review, implying that neither author nor reviewer know each other) of the materials, going with its subject for the purpose of its expert analysis.

• All the readers are acknowledged specialists in the subject of reviewed materials and have had publications on the subject of reviewed article during the last 3 years.

• One of the readers is a member of editorial board of the journal. Having received two appreciations, the article was considered at the meeting of editorial board with obligatory participation of the member of editorial board who reviewed the article. Following the results of the discussion a decision is made about the publication of the article, its rejection or its adaptation under the guidance of appointed member of editorial board. In case of discrepancy of evaluation of the article by the external reviewer and the member of the editorial board, additional peer review can be set up.

• Pursuant to written reviews and conclusion of the Editorial board the manuscript is accepted for printing, sent to the author (coauthors) for adaptation or rejected.

• In case of refusal in publication of the article the editorial staff sends a reasoned refusal to the author.

• The Editorial staff will send copies of the reviews to the Ministry of Education and Science of the Russian Federation in case of corresponding inquiry sent to the editorial staff of the journal.

- Reviews are kept in the publishing house for 5 years.
- Articles are published in the journal free of charge.

### **INDEXATION**

Articles in «The Scientific Notes of Pavlov University» are included into systems of settlements of citation indexes of authors and journals. «Citation index» is an index number, characterizing significance of this article, which can be calculated based on following publications, referring to this paper.

The journal is indexed in several systems:

Russian Scientific Citation Index (RSCI) — a database, accumulating information on papers by Russian scientists, published in native and foreign titles. The RSCI project is under development since 2005 by «Electronic Scientific Library» foundation (elibrary.ru). Over 2400 of national journals had been published on platform elibrary by 2012.

Google Academy (Google Scholar) is a freely accessible web search engine that indexes the full text of scholarly literature across an array of publishing formats and disciplines. The Google Scholar index includes most peer-reviewed online journals of Europe and America's largest scholarly publishers, plus scholarly books and other non-peer reviewed journals.

### **AUTHOR GUIDELINES**

Preparing the manuscript to the Editorial Board, authors are kindly requested to adhere to the following regulations based on the «Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals», developed by the International Committee of Medical Journal Editors. Making decisions and resolving possible conflicts, the Editorial Board of the journal adheres to the recognized international rules governing ethical relations between all participants of the publication process — authors, editors, reviewers, publisher and founder.

The provisions listed in this part are based on the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE), the Publication Ethics and Publication Malpractice Statement of the publisher Elsevier, the Declaration of the Association of scientific editors and publishers «Ethical principles of scientific publication».

#### **I. Provision of Informed Consent**

The work of the journal «The Scientific Notes of Pavlov University» is based on the World Medical Association Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (updated in 2013) and is directed to ensure compliance with ethical principles and rules of data collection for researches carried out with the involvement of human subjects. Before starting the research, the scientist must read provisions of the informed consent of the Declaration of Helsinki and carry out the research in strict accordance with the principles set out below (items 25—32 in original document).

1. Participation by individuals capable of giving informed consent as subjects in medical research must be voluntary. Although it may be appropriate to consult family members or community leaders, no individual capable of giving informed consent may be enrolled in a research study unless he or she freely agrees.

2. In medical research involving human subjects capable of giving informed consent, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, post-study provisions and any other relevant aspects of the study. The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject's freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed. All medical research subjects should be given the option of being informed about the general outcome and results of the study.

3. When seeking informed consent for participation in a research study the physician must be particularly cautious if the potential subject is in a dependent relationship with the physician or may consent under duress. In such situations the informed consent must be sought by an appropriately

qualified individual who is completely independent of this relationship.

4. For a potential research subject who is incapable of giving informed consent, the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. These individuals must not be included in a research study that has no likelihood of benefit for them unless it is intended to promote the health of the group represented by the potential subject, the research cannot instead be performed with persons capable of providing informed consent, and the research entails only minimal risk and minimal burden.

5. When a potential research subject who is deemed incapable of giving informed consent is able to give assent to decisions about participation in research, the physician must seek that assent in addition to the consent of the legally authorised representative. The potential subject's dissent should be respected.

6. Research involving subjects who are physically or mentally incapable of giving consent, for example, unconscious patients, may be done only if the physical or mental condition that prevents giving informed consent is a necessary characteristic of the research group. In such circumstances the physician must seek informed consent from the legally authorised representative. If no such representative is available and if the research cannot be delayed, the study may proceed without informed consent provided that the specific reasons for involving subjects with a condition that renders them unable to give informed consent have been stated in the research protocol and the study has been approved by a research ethics committee. Consent to remain in the research must be obtained as soon as possible from the subject or a legally authorised representative.

7. The physician must fully inform the patient which aspects of their care are related to the research. The refusal of a patient to participate in a study or the patient's decision to withdraw from the study must never adversely affect the patient-physician relationship.

8. For medical research using identifiable human material or data, such as research on material or data contained in biobanks or similar repositories, physicians must seek informed consent for its collection, storage and/or reuse. There may be exceptional situations where consent would be impossible or impracticable to obtain for such research. In such situations the research may be done only after consideration and approval of a research ethics committee.

## II. Provision of Human Rights

When presenting results of the experimental research involving human subjects, it is necessary to note that procedures were carried out in accordance with ethical principles of the Declaration of Helsinki. If the research was carried out without accounting principles of the Declaration, it is necessary to substantiate the chosen approach to the research and ensure that the ethics committee of the organization, where the research was carried out, approved this approach.

## III. Manuscript preparation

**1. Manuscript.** Please sent the manuscript to the Editorial Board uploading via the online form. You should upload your manuscript as a Microsoft Office Word document (\*.doc, \*.docx, \*.rtf.).

**2. The length of the full text** of the manuscript should not exceed 0.5 authors sheet (20 000 characters).

**3. Manuscript formatting.** The text should be printed in Times New Roman, font size 12 pt and line spacing 1.0 pt. Margins on each side of the page are 2 cm. It is acceptable to use ONLY *italic* and bold formatting in the text, but not underlining. It is necessary to remove all repeated spaces and extra line breaks from the text (automatically through the Microsoft Word service «Find and replace»).

**4. The file with the text** of the manuscript uploaded via the online form should contain all the information for publication (including figures and tables). Please organize the structure of the manuscript according to the following template:

- **Author names in Russian.** When writing author names of the manuscript, the surname should be standed before initials of the name and the patronymic (Ivanov P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.).

- **Affiliation in Russian.** You should use the official FULL name of institution (without abbreviations). If authors from different institutions took part in the writing of the manuscript, it is necessary to correlate names of institutions and author names adding numerical indices in the upper register before names of institutions and surnames of appropriate authors.

- **Abstract in Russian** should be (if the work is original) structured: introduction, objective, material and methods, results, conclusion. The abstract should fully correspond to the content of the work. The text length of the abstract should be within 150 – 200 words (250 – 750 characters). The abstract should not contain general words. We refer to use guidelines for writing annotations, for example: <http://authorservices.taylorandfrancis.com/abstractsandtitles/> (Eng.) or: <http://www.scieditor.ru/jour/article/view/19> (Russ.)

- **Article title.**

- **Keywords.** It is necessary to use keywords (from 4 to 10) that promote the indexing of the manuscript in search engines. Keywords should correspond in pairs in Russian and English.

- **Abstract in English.** The English version of the abstract of the manuscript should be in the sense and structure fully consistent with the Russian version and correct in terms of English.

- **Article title in English.** The article title in English should be correct in terms of English and within the sense fully consistent with the Russian version. We recommend to write the article title in English in capital letters (except prepositions and conjunctions): Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure in Elderly People: Literature Review.

- **Author names in English.** Full name should be printed in accordance with your foreign passport or in the same way as previously published in foreign journals. The correct format: Ivan I. Ivanov. Authors who publish for the first time and do not have foreign passport should use the transliteration standard BGN/PCGN.

- **Affiliation in English.** You should use the english name of an institution. The most complete list of names of Russian institutions and their official English version can be found on the RUNEB website: eLibrary.ru.

- **Keywords in English.** When selecting keywords in English, you should use the thesaurus of the U. S. National Library of Medicine – Medical Subject Headings (MeSH).

- **Full text** (in Russian and/or English) should be structured in sections. The structure of the full text of the manuscript devoted to the description of the results of the original research should correspond to the format **IMRAD** (Introduction, Methods, Results and Discussion) with marking appropriate sections.

- **Acknowledgements in Russian:** this section should contains full names of people who helped in the work on the manuscript, but are not authors, as well as information about the financing of both scientific work and the process of publication of the manuscript (fund, commercial or public organization, private person, etc.). You do not need to indicate the amount of funding.

- **Acknowledgements in English** (Acknowledgements).

- **Conflict of interest information** (translation of this information should also be done). Authors should disclose potential and obvious conflicts of interest related to the manuscript. A conflict of interest can be any situation (financial relations, service or

work in institutions with financial or political interest in the published materials, official duties, etc.) that can affect the author of the manuscript and lead to concealment, distortion of data or change their interpretation. The presence of a conflict of interest for one or more authors is not a reason for refusal to publish the manuscript. The concealment of potential and obvious conflicts of interests of the authors revealed by the Editorial Board can become the reason for refusal in consideration and publication of the manuscript.

• **References (and translation).** Reference list should be prepared in accordance with the requirements of the «Vancouver style» noting at the end the DOI (Digital Object Identifier; a unique digital identifier of the article in the CrossRef system). Search for DOI on the website: <http://search.crossref.org/>. You should enter the article title in English in a search string to obtain a DOI.

• **Reference list guidelines.** References should be enumerated in the order in which they are cited, but not in alphabetical order. Bibliographic references in the text of the manuscript should be listed in Arabic numerals figures and enclosed in square brackets: [1, 2, 3, 4, 5].

Important!

NOT QUOTED:

— theses, textbooks, manuals. Conference materials can be included in the list of references only if they are available, detected by search engines;

— statistic digests (indicated in pagebypage footnotes);  
— dissertations without depositing are not indicated at all!

Sources in references can be published and electronic versions of publications (books with ISBN, or articles from periodicals with ISSN).

For example:

When listed references, it is recommended to pay attention to the example below, taking into account all the details (intervals, punctuation marks, capital letters, etc.):

Dulaev A. L., Tsed, A. N., Usualiev, L. N., Iliushchenko K. G., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients // The Scientific Notes of Pavlov University. — 2016. — 2016. — Т. 23, № 1. — Р. 54–58.

• **References (in English).**

Important! All author names of the Russian-language sources should be printed in accordance with the transliteration system «BSI», and author names of foreign sources — in English. The name of Russian-language journals in English should be taken from the publisher (as a rule, English version is on the website of the journal). Names of foreign journals and books should be put in the original. Specify all authors. It is excluded changing the order of authors in published sources. Please begin with the author's surname, then initials:

Dulaev A. K., Tsed A. N., Usualiev K. T., Iliushchenko N. E., Mushtin N. E. Results of primary hip endoprosthesis replacement at fractures of trochanteric region of the femur in elderly patients. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2016;23(1):54–58. (In Russ.).

The author is fully responsible for the accuracy and reliability of the presented data in the manuscript sent to the journal.

• **English translation.** When publishing the article, part or all of the information should be repeated in English or transliterated (proper names).

We recommend to use BGN/PCGN standard (United States Board on Geographic Names / Permanent Committee on geographic Names for British Official Use) recommended by Oxford University Press as «British Standard». You can use the following link to transliterate your text in accordance with the BGN standard: <http://www.transliteration.com/transliteration/en/russian/bgnpcgn/>.

• **Tables** should be placed in the text of the manuscript, have enumerated title and clearly marked columns, be con-

venient and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeat the information presented in the text. References to tables in the text are required. Names of tables should be translated into English.

• **Figures** (graphics, diagrams, schemes, drawings and other illustrations drawn by MS Office) should be contrasting and clear. Reduce graphical material to minimum (unless the nature of your study dictates otherwise). Each figure should be placed in the text and accompanied by enumerated caption. References to figures in the text are required. Captions should be translated in English.

• **Pictures, screenshots** and other not drawn illustrations should be uploaded as separate files via our web form in \*.jpg, \*.bmp or \*.gif (\*.doc and \*.docx — if the image contains additional notes). The image resolution should be >300 dpi. Image files should be named according to the number of the picture in the text. The description of the file should contain the separate caption, which should correspond to the name of the picture placed in the text (for example: Fig. 1. Sechenov Ivan Mikhailovich).

• **Ethics statement.** When publishing results of original work, it is necessary to indicate whether the participants signed the informed consent. In the case of studies involving animals, it is necessary to indicate whether the protocol of the research corresponds to the ethical principles and standards of biomedical research involving animals. In both cases, it is necessary to indicate whether the protocol of the research was approved by the ethics committee (with the name of the organization, its location, protocol number and date of the meeting of the committee).

• **Supporting documents.** When submitting a manuscript to the Journal Editorial Board, it is necessary to additionally upload files containing scanned images of filled and certified supporting documents (\*.pdf). Supporting documents include a cover letter from the author's place of work authenticated by seal and signed by the head of the organization, as well as signed by all co-authors (we require a separate letter for each of the affiliations declared in the manuscript). The cover letter should contain information that this material has not been published in other publications and is not under consideration for publication in another publisher/publishing organization, and there is no conflict of interest. The article does not contain information that cannot be published.

• **Cover letter.** The cover letter should be signed by each co-author: «I hereby confirm the transfer of rights to publish the article of author FULL NAMES «Article title» in an unlimited number of copies in the journal «The Scientific Notes of Pavlov University», including the electronic version of the journal».

#### IV. Copyright

Authors who publish with this journal agree to the following terms:

1. The authors retain their copyrights of the work and grant the journal the right to publish the work in the first place under the terms of the Creative Commons Attribution License, which allows others to distribute this work with the mandatory preservation of references to authors of the original work and the original publication in this journal.

2. The authors retain their rights to conclude separate contractual arrangements for the non-exclusive distribution of the published version of the work (for example, placement in an institutional data warehouse, publication in a book), with reference to its original publication in this journal.

3. The authors have the right to post their work on the Internet (for example, in institutional data warehouse or personal website) before and during the process of reviewing it by this journal, as this can lead to productive discussion and more references to this work (See The Effect of Open Access).

**SOFT COPIES OF MATERIALS SHOULD BE UPLOADED TO THE WEBSITE OF THE JOURNAL**

Information of filling in of electronic form for sending article to the journal can be found on the website <http://www.sci-notes.ru/jour>.

197022, Saint Petersburg, 6-8 Lev Tolstoy str.,  
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

Tel.: 7 (812) 338-70-07  
Fax: 7 (812) 338-66-77  
e-mail: nauka@spb-gmu.ru

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU» <http://www.sci-notes.ru>

Editor-in-chief – *S. F. Bagnenko*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

Deputy Editors – *E. E. Zvartau*, MD, PhD, DMSc, professor

Deputy Editors – *Yu. S. Polushin*, MD, PhD, DMSc, professor, academician of RAS

**ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!**

Сообщаем Вам, что на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» проводится подписка по каталогу «Урал Пресс». Подписной индекс для организаций и частных лиц – 29248.

Информацию о подписке на журнал «Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Вы также можете получить в РИЦ ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8

Телефон: (812) 338-70-07

Факс: (812) 338-66-77