



Кв. Павлов

PAVLOV UNIVERSITY

THE SCIENTIFIC NOTES

of Pavlov University

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

Editor-in-chief
Sergei F. BAGNENKO

Vol. XXXII · № 4 · 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 · № 4 · 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, № 4, 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 М. А. Кучер

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 30.03.2026 г. Формат бумаги 60×84¹/₈.

Печать офсетная. Усл. печ. л. 16. Заказ № 73/26.

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, несут 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. 4, 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 Maksim A. Kucher

Editorial Secretary Daria A. Tochilina

Corректор 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 30.03.2026. Paper format 60×84¹/₈. Offset printing.
Conventional printed sheets 6. Order № 73/26.

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. Вальмана, советник при ректорате, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Полушин 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 –

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

Артёмьева 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

Баранова 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 Фёдорович – 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. В. 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

Зайнуллина 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, 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 Валерьяновна – 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 аддитологии, 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

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинова» 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, заведующий 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, 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, заслуженный 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

Поталчук 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 нейрореабилитации 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 аддитивных состояний отдела психофармакологии, Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Теу 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

Тотоян Арег 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

Хоялин 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

Черемилло 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

Юрьев 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. Bezhenar – 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. Vishniakov – 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. Ulitin – 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. Soloujov – 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 Candidat of Science and of a Doctor of Science.

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и лекции

Горбань В. И. ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ: АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ДИСКУРСА	11
Саганова Е. С., Полушин А. Ю., Заялов Ю. Р., Куликов А. Н., Кулагин А. Д. ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ: ФОКУС НА СИСТЕМНУЮ СКЛЕРОДЕРМИЮ	19
Муравьев И. О., Аптекарь В. И., Аптекарь И. А., Вихарева Л. В., Абрамова Е. В., Лебедев И. А. ВАРИАТИВНОСТЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА	30
Нифонтова А. М., Горшков А. Н., Гюлиханданова Н. Е., Шнейдер О. В., Асланов Б. И., Гончаров А. Е., Лиознов Д. А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФАГОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ НЕНАПРАВЛЕННОЙ УСКОРЕННОЙ ЭВОЛЮЦИИ БАКТЕРИОФАГОВ	37

Оригинальные работы

Курнухина М. Ю., Черebilло В. Ю., Карпенко А. К., Сажина И. В., Гаврилов Г. В., Грачев В. А., Борисов А. Е. МР-ЭЛАСТОГРАФИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ КОНСИСТЕНЦИИ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА	45
Рябова М. А., Кралина Д. О. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОНЗИЛЛЭКТОМИИ С ЛАЗЕРНОЙ УВУЛОПАЛАТОПЛАСТИКОЙ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА	53
Карпищенко С. А., Верещагина О. Е., Шавгулидзе М. А., Болознева Е. В., Карпов А. А., Королевская В. А. МУКОЦЕЛЕ РЕШЕТЧАТОГО ЛАБИРИНТА С ОРБИТАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ	59
Кушнир Я. Б., Безводинских А. И., Кулагин П. А., Бубнова Е. В., Тотолян Н. А. ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: АНАЛИЗ 158 СЛУЧАЕВ	65
Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Колдунова А. И., Шимко М. А., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Кулагин А. Д. АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	77
Гапонов А. А., Якимов А. А. АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В СЕРДЦЕ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА	90
Каманин А. А., Морозов В. П., Данильченко О. В., Корольков А. Ю., Костюков В. В., Помелова А. А., Багненко С. Ф. ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ КРОНА	97
Прокопьев И. А., Минасян А. Г., Шемчук О. С., Петухова Н. В., Кременецкая У. А., Миколайчук О. В., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В. ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАНОРОВОЙ КИСЛОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ЛИШАЙНИКА <i>PARMOTREMA TINCTORIUM</i>	103
Жигунова А. С., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Яковлева Е. А., Ерашева Е. В., Шварцман Г. И., Коровьякова А. А., Белевитин А. Б. ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА АГРЕГАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ	116
Правила для авторов	122

CONTENTS

Reviews and lectures

Gorban V. I. DIGITAL SOLUTIONS IN ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE: AN ANALYSIS OF TRENDS IN RUSSIAN SCIENTIFIC DISCOURSE	11
Saganova E. S., Polushin A. Yu., Zalyalov Iu. R., Kulikov A. N., Kulagin A. D. HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE PATHOLOGY: FOCUS ON SYSTEMIC SCLEROSIS	19
Muravyov I. O., Aptekar V. I., Aptekar I. A., Vikhareva L. V., Abramova E. V., Lebedev I. A. VARIABILITY OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL POSITION OF THE SKULL BONES	30
Nifontova A. M., Gorshkov A. N., Gyulikhhandanova N. E., Shneider O. V., Aslanov B. I., Goncharov A. E., Lioznov D. A. IMPROVEMENT OF PHAGE THERAPY BASED ON METHODS OF NON-DIRECTIONAL ACCELERATED EVOLUTION OF BACTERIOPHAGES	37

Original papers

Kurnukhina M. Yu., Cherebillo V. Y., Karpenko A. K., Sazhina I. V., Gavrilov G. V., Grachev V. A., Borisov A. E. MR-ELASTOGRAPHY IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT OF THE CONSISTENCY OF PITUITARY ADENOMA	45
Ryabova M. A., Kralina D. O. THE EFFECTIVENESS OF TONSILLECTOMY WITH LASER UVULOPLASTOPLASTY IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME	53
Karpishchenko S. A., Vereshchagina O. E., Shavgulidze M. A., Bolozneva Y. V., Karpov A. A., Korolevskaya V. A. MUCOCELE OF ETHMOID LABYRINTH WITH ORBITAL EXTENSION	59
Kushnir Ya. B., Bezvodinskikh A. I., Kulagin P. A., Bubnova E. V., Totolyan N. A. LABORATORY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: ANALYSIS OF 158 CASES	65
Polushin A. Yu., Skiba I. B., Koldunova A. I., Shimko M. A., Nikitina T. P., Porfirieva N. M., Ionova T. I., Kulagin A. D. ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS WITH NEUROLOGICAL INDICATIONS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION	77
Gaponov A. A., Iakimov A. A. ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF THE PULMONARY VEIN OSTIA IN THE HEART OF HUMAN ADULTS	90
Kamanin A. A., Morozov V. P., Danilchenko O. V., Korolkov A. Yu., Kostiukov V. V., Pomelova A. A., Bagnenko S. F. FEATURES OF INTESTINAL ULTRASOUND IN PATIENTS WITH COMPLICATED COURSE OF CROHN'S DISEASE	97
Prokopyev I. A., Minasyan A. G., Shemchuk O. S., Petukhova N. V., Kremenetskaya U. A., Mikolaichuk O. V., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V. CYTOTOXICITY OF LECANORIC ACID ISOLATED FROM THE LICHEN <i>PARMOTREMA TINCTORIUM</i>	103
Zhigunova A. S., Sorokoumov V. A., Vavilova T. V., Bogatenkova Y. D., Yakovleva E. A., Eragheva E. V., Shvartsman G. I., Korovyakova A. A., Belevitin A. B. THE EFFECT OF TYPE TWO DIABETES MELLITUS ON PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AND ISCHEMIC STROKE	116
Regulations for authors	122



© В. И. Горбань, 2025
УДК [616-089.5+616-085]-004.03:001.8
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-11-18>

В. И. Горбань*

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России
194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

ЦИФРОВЫЕ РЕШЕНИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ: АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ДИСКУРСА

Поступила в редакцию 20.11.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Введение. Настоящая статья посвящена аналитическому обзору научных публикаций российских авторов за последний десятилетний период, отражающих процессы цифровой трансформации службы анестезиологии и реанимации медицинских учреждений России.

Цель — систематизировать и критически осмыслить основные направления, результаты и ограничения отечественных исследований в области цифровизации службы анестезиологии и реанимации, выявить ключевые тенденции, дефицит знаний и перспективные векторы дальнейшего развития.

Методы и материалы. По основным ключевым словам и их словосочетаниям проведен поиск публикаций в российской электронной научной библиотеке eLibrary за период с 2015 г. по 2024 г.

Результаты. Проведенный анализ публикаций призван не только отразить текущее состояние и динамику развития цифровых технологий в анестезиологии и реаниматологии в России, но и обозначить наиболее значимые научно-практические заделы, потенциальные «узкие места» и барьеры для масштабирования успешных решений.

Выводы. Отсутствие обобщающего анализа отечественных исследований по цифровизации службы анестезиологии и реанимации ограничивает возможности для выработки согласованных стратегий развития, формирования приоритетов научно-технической политики и обоснования государственных решений в области развития медицинской информатики и технологий искусственного интеллекта в анестезиологии и медицине критических состояний.

Ключевые слова: медицинская информационная система, служба анестезиологии и реанимации, уровень, цифровизация, публикации

Для цитирования: Горбань В. И. Цифровые решения в анестезиологии и реаниматологии: анализ тенденций российского научного дискурса. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025;32(4):11–18. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-11-18>.

* **Автор для связи:** Вера Ивановна Горбань, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова) МЧС России, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2. E-mail: ms.gorban@inbox.ru.

Vera I. Gorban*

Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine
4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044

DIGITAL SOLUTIONS IN ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE: AN ANALYSIS OF TRENDS IN RUSSIAN SCIENTIFIC DISCOURSE

Received 20.11.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Introduction. This article presents an analytical review of scientific publications by Russian authors over the past ten-year period from 2015 to 2024, reflecting the processes of digital transformation of anesthesiology and intensive care services in Russian medical institutions.

The objective was to systematize and critically comprehend the main directions, outcomes and limitations of domestic research in the field of digitalization of the anesthesiology and intensive care services and to identify key trends, knowledge gaps and promising vectors of further development.

Methods and materials. The main keywords and their combinations were used to search for publications in the Russian electronic scientific library eLibrary for the period from 2015 to 2024.

Results. The analysis of publications is intended not only to describe the current state and dynamics of digital technology development in anesthesiology and intensive care in Russia, but also to highlight the most significant scientific and practical foundations, as well as potential bottlenecks and barriers to scaling up successful solutions.

Conclusions. The absence of a comprehensive synthesis of Russian research on the digitalization of anesthesiology and intensive care services limits the ability to develop coordinated development strategies, set priorities for science and technology policy, and inform governmental decision-making in the field of medical informatics and artificial intelligence technologies in anesthesiology and critical care medicine.

Keywords: medical information system, anesthesiology and intensive care service, level, digitalization, publications

For citation: Gorban V. I. Digital solutions in anesthesiology and intensive care: an analysis of trends in Russian scientific discourse. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):11–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-11-18>.

* **Corresponding author:** Vera I. Gorban, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, 4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, Russia, 194044. E-mail: ms.gorban@inbox.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Цифровая трансформация здравоохранения в последние годы стала ключевым фактором модернизации клинической практики, организации медицинской помощи и управления ресурсами системы здравоохранения. Служба анестезиологии и реанимации (АиР) как высокотехнологичная, ресурсозатратная и критически значимая область медицины особенно чувствительна к внедрению цифровых технологий. Развитие систем мониторинга, систем принятия клинических решений, телемедицины, анализа больших данных и искусственного интеллекта создает предпосылки для повышения безопасности медицинской деятельности и пациентов, стандартизации лечебно-диагностических процессов и оптимизации использования кадровых и материальных ресурсов.

Один из ключевых документов стратегического планирования в сфере цифровизации здравоохранения — Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17.04.2024 г. № 959-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения», в котором подчеркивается, что цифровизация играет важную роль в повышении качества медицинской помощи и рассматривается как этап на пути к цифровой трансформации здравоохранения [1].

По мнению академика РАН Ю. С. Полушина с соавторами, активная цифровизация службы АиР в российском здравоохранении началась примерно 5 лет назад и находится на первоначальном этапе развития [2]. При этом ключевыми направлениями ее развития считаются внедрение электронных медицинских карт, развитие концепции «подключенный пациент» — мониторинг состояния и предоставления медицинских услуг с помощью встроенных интеллектуальных устройств, а также телемедицина.

В этих условиях системный анализ научных исследований, выполненных российскими авторами в области цифровизации службы анестезиологии и реанимации, приобретает принципиальное значение как для науки, так и для практического здравоохранения.

Цель исследования — систематизировать и критически осмыслить основные направления и результаты отечественных исследований в области цифровизации службы анестезиологии и реанимации, выявить ключевые тенденции и перспективные векторы дальнейшего развития.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

По основным ключевым словам (цифровизация, информационные технологии, цифровые технологии, телемедицина, искусственный интеллект, система поддержки принятия врачебных решений, медицинская информационная система и др.) и их словосочетаниям с такими поисковыми запросами, как «служба анестезиологии и реанимации», «отделение анестезиологии и реанимации», «отделение реанимации и интенсивной терапии», «анестезиология», «реаниматология», «интенсивная терапия», а также между собой, проведен поиск и наукометрический анализ публикаций в российской электронной научной библиотеке eLibrary за период с 2015 по 2024 гг. В поисковой строке выделяли разделы / рубрики: медицина, клиническая медицина, здравоохранение, медицинская техника, информатика. Типы документов: статьи рецензируемых журналов, материалы конференций. Язык: русский (и английский, если российские коллективы/журналы). Были сформированы блоки поисковых выражений (комбинируемые через AND/OR).

Примеры готовых запросов для электронной научной библиотеки eLibrary выглядели следующим образом:

— «анестезиология» OR «реаниматология» OR «ОРИТ» AND «информационная система» OR «электронная анестезиологическая карта»;
— «интенсивная терапия» OR «ОРИТ» AND «телемедицина» OR «телеконсилиум» OR «удаленный мониторинг».

Варианты запросов имели более 50 комбинаций между собой в разных контекстах (анестезиология и реанимация, цифровые решения, телемедицина, искусственный интеллект, системы поддержки принятия врачебных решений, интеграция оборудования, кибербезопасность, персональные данные).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск, проводимый по вышеуказанным параметрам, оказался нерезультативным. За весь поисковый период (10 лет) количество публикаций, посвященных конкретным вопросам цифровой трансформации службы анестезиологии и реанимации, не превысило нескольких десятков. Вероятнее всего, публикаций мало не потому, что «ничего не делается», а потому что большинство активностей остается на уровне внедрений, внутренних отчетов и локальных улучшений, не проходя полный цикл научной валидации и публикации результатов. Одна из основных причин сложности проведения исследований заключается в том, что в анестезиологии и реанимации парк оборудования особенно разнородный (мониторы, аппараты ИВЛ, НДА, инфузионные насосы, анестезиологические станции, газоанализаторы), часто с закрытыми протоколами передачи данных и старыми интерфейсами. Без слоя интеграции медицинских приборов подключение к МИС, и цифровая трансформация в том числе, затягивается или оказывается неполным, а данные получаются фрагментарными и низкого качества — из такого массива сложно строить исследовательские наборы данных и публиковать результаты.

Таким образом, степень изученности цифровизации отделений анестезиологии и реанимации в российском научном поле на сегодняшний день можно охарактеризовать как умеренную по инфраструктурно-организационному и техническому направлениям и недостаточную — по разработке медицинских проблем и технологий, оценке клинических эффектов их внедрений. В профильных журналах (по специальности «анестезиология и реаниматология») и смежных изданиях по клинической информатике, телемедицине и медицинской инженерии преобладают описательные и технологические публикации [2–16].

В русскоязычной рецензируемой научной литературе отсутствуют сведения о наличии открытых баз данных пациентов ОАР уровня и объема, сопоставимого с международными стандартами. На уровне методологии исследований также заметен дефицит ссылок на руководства, что отражает раннюю стадию стандартизации отчетности в российских научных работах по аналитике и системам поддержки принятия решений в ОАР [2, 7–10, 17].

Сегмент интеграции специального медицинского оборудования службы АиР с МИС стационара представлен отдельными публикациями по инженерии и информационным технологиям в медицине, а также коммерческими статьями производителей оборудования [8–10, 12, 15–16]. Отдельным направлением является автоматизация документации и формирование электронных карт анестезии и/или интенсивной терапии в составе

МИС [5, 7–12, 16]. Вопросы искусственного интеллекта (ИИ), системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) и алгоритмы раннего предупреждения в отделениях АиР отражены в нескольких тематических публикациях [3, 8–10, 13–16, 19].

Телемедицинские формы организации анестезиологической и реаниматологической помощи в российских публикациях описываются преимущественно в контексте дистанционных врачебных консилиумов без круглосуточного присутствия специалистов и центров удаленного мониторинга пациентов в критическом состоянии [2, 9, 10, 20–22].

На сегодняшний день вопросам оценки уровня цифровизации/информатизации медицинского учреждения посвящено всего несколько публикаций, при этом уровень цифровизации службы АиР не освещен вовсе.

В связи с низкой публикационной активностью по вопросам цифровой трансформации в узкоспециализированной научной и практической области «анестезиология и реаниматология» было принято решение провести анализ публикаций на платформе eLibrary, посвященных цифровизации и информатизации клинической медицины в целом, за период 2015–2024 гг., поскольку анестезиология и реаниматология являются ее составной частью. Хотя, необходимо признать, что общие принципы внедрения цифровых технологий в лечебном учреждении целиком экстраполировать на службу анестезиологии и реанимации нельзя, поскольку критичным является адаптация под реальное время и быстро меняющиеся клинические ситуации, интеграция большого количества оборудования и безопасность.

Расширенный поиск осуществляли по ключевым словам («информационные технологии», «цифровизация», «цифровые технологии», «искусственный интеллект», «телемедицина», «система поддержки принятия врачебных решений», «медицинская информационная система») и их словосочетаниям с такими основными поисковыми запросами, как «здравоохранение», «стационар», «медицинское учреждение», «анестезиология», «реаниматология», «интенсивная терапия», проведен поиск публикаций в российской электронной научной библиотеке eLibrary за период с 2015 г. по 2024 г.

Публикации сохраняли в подборках электронного ресурса. В общей сложности было отобрано 5977 публикаций. Весь пул публикаций проанализирован вручную, поскольку портал электронной научной библиотеки не дает возможности автоматически удалить ряд публикаций, не соответствующих поисковому запросу (иностранцы авторы, разделы, посвященные ветеринарии, обзоры без привязки к российской практике, сугубо лабораторные алгоритмы без клинического контекста). Итоговая подборка включает в себя

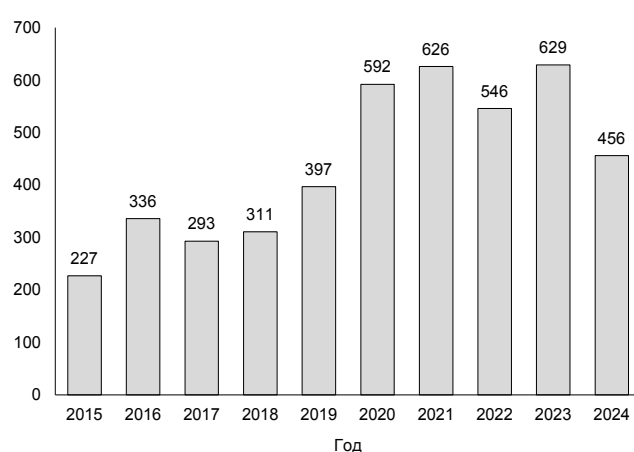
Таблица 1

Распределение статей подборки по публикационной активности

Table 1

Distribution of articles in the sample by publication activity

№	Основные параметры	Числовое значение
1	Общее число статей в журналах	4413
2	Число статей в журналах, входящих в Web of Science или Scopus	779
3	Число статей в журналах, входящих в ядро РИНЦ	1183
4	Число статей в журналах, входящих в RSCI	961
5	Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи	0,458
6	Число авторов	10595
7	Среднее число публикаций в расчете на одного автора	0,42



Распределение научных публикаций по годам (абсолютное число)

Annual distribution of scientific publications (absolute number)

4413 публикаций. Общие показатели публикаций отражены в табл. 1.

Распределение публикаций по годам, отраженное на рис. 1, показывает особенности публикационной активности за выбранный период: 1) 2015–2019 гг. – умеренный рост числа публикаций, связанный с началом активной цифровизации медицинских учреждений в рамках национальных программ (например, «Информатизация здравоохранения» и «ЕГИСЗ»); 2) 2020–2023 гг. – резкий рост интереса, вызванный развитием технологий искусственного интеллекта и больших данных, принятием новых стандартов цифровизации на государственном уровне, пандемией COVID-19, которая ускорила внедрение телемедицины и дистанционного мониторинга пациентов; 3) 2024 г. – сохраняется устойчивый интерес к теме цифровизации с акцентом на интеграцию технологий в практическую медицину (например, использование ИИ, блокчейна и аналитики данных).

Для оценки институциональной структуры исследований по цифровизации здравоохранения проведен анализ публикационной активности

российских организаций за период 2015–2024 гг. По результатам отобраны организации, на счету которых более 50 публикаций (соответственно – не менее 5 публикаций в год), посвященных цифровым технологиям. В таблице представлено распределение таких публикаций по организациям с указанием их вклада в общую совокупность работ. Это позволяет выделить ведущие научные и клинические центры, формирующие повестку исследований в области цифровизации профильной службы. Концентрация публикаций в ограниченном числе организаций указывает на наличие устойчивых научных школ и специализированных коллективов, систематически занимающихся данной проблематикой. Полученные данные служат основой для последующего анализа тематических приоритетов и характера межорганизационного взаимодействия.

Анализируемые статьи за исследуемый временной промежуток были опубликованы в более чем 1000 журналах. В 752 изданиях вышло 2 и более статей, в 436 – 3 и более, в 71 журнале 10 и более статей, отнесенных к вопросам цифровой трансформации. Наибольшее число статей опубликовано в журнале «Врач и информационные технологии» – 98 статей, что составило 2,22 %. На основании полученных данных проведен кластерный анализ публикаций и сделаны ключевые выводы по их распределению на ряд основных направлений, совокупность которых отражена в табл. 3.

Анализ публикаций также показал, что наибольшее количество исследований проводится в крупных научных центрах России: Москва: ведущие университеты и исследовательские институты (Центральный научно-исследовательский институт организации и цифровизации здравоохранения – О. С. Кобякова и др., В. И. Стародубов и др.; НМЦХ им. Н. И. Пирогова – О. Э. Карпов и др., М. Н. Замятин и др., Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова – Т. В. Зарубина и др., Российская

Таблица 2

Организации, в которых опубликовано более 50 публикаций за период 2015–2024 гг.

Table 2

Organizations with more than 50 publications in 2015–2024

№	Организация	Количество, абс. ч.	Доля, %	К. сумма
1	Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова	179	4,06	179
2	Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова	107	2,43	286
3	Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы	106	2,40	392
4	Российский университет медицины	96	2,18	488
5	Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения	87	1,97	575
6	Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования	84	1,90	659
7	Приволжский исследовательский медицинский университет	81	1,84	740
8	Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова	79	1,79	819
9	Самарский государственный медицинский университет	77	1,75	896
10	Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко	64	1,45	960
11	Санкт-Петербургский государственный университет	61	1,38	1021
12	Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ	57	1,29	1078
13	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова	54	1,22	1132
14	Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова	52	1,18	1184
Итого			26,84	1184

Примечание: К. – кумулятивная сумма.

академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ – Е. А. Берсенева и др.); Санкт-Петербург: (Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова – А. В. Щеголев и др., Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова – С. Ф. Багненко и др., Ю. С. Полушин и др.); Петрозаводск: А. В. Гусев и др.

Таким образом, анализ публикаций показал, что служба анестезиологии и реанимации, являясь частью цифрового контура медицинского учреждения, представляет собой наиболее сложное по интеграции в единую МИС направление. Цифровизация отделений анестезиологии и реанимации в России вступила в фазу устойчивого развития, но пока не перешла к этапу зрелых, стандартизованных и повсеместно тиражируемых решений. Данный обзор ориентирован на исследователей, клиницистов, организаторов здравоохранения и разработчиков цифровых медицинских технологий и может служить основой для формирования национальной повестки исследований и разработок в области цифровой анестезиологии и реанимации, а также для подготовки рекомендаций по интеграции отечественных научных достижений в практику современного здравоохранения.

ВЫВОДЫ

Отсутствие обобщающего анализа отечественных исследований по цифровизации службы анестезиологии и реанимации (менее 50 научных публикаций за последнее десятилетие) ограничивает возможности для выработки согласованных стратегий развития, формирования приоритетов научно-технической политики и обоснования государственных решений в области развития медицинской информатики и технологий искусственного интеллекта в анестезиологии и медицине критических состояний. Недостаточно систематизированы сведения о степени зрелости внедряемых решений, их влиянии на клинические исходы, безопасность пациентов, экономические показатели, междисциплинарное взаимодействие и образовательные процессы. Не проведена целостная оценка соответствия предлагаемого инструментария цифровых решений в научной специальности «анестезиология и реаниматология» актуальным нормативно-правовым требованиям, стандартам оказания медицинской помощи и задачам интеграции в единую цифровую среду здравоохранения Российской Федерации.

Конфликт интересов

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 3

Кластерный анализ направлений основных публикаций по проблемам цифровизации медицинской деятельности

Table 3

Cluster analysis of the directions of the main publications on the problems of digitalization of medical practice

№	Направление исследований	Краткая характеристика	Основные авторы
1	Медицинские информационные системы (МИС)	Разработка, внедрение и интеграция МИС в ЛПУ, в том числе управления стационарами	Андрейченко А. Е. и др., Артамонова Г. В. и др., Багненко С. Ф. и др., Балышев Д. В. и др., Борисов Д. Н. и др., Быстров И. И. и др., Гусев А. В. и др., Зарубина Т. В. и др., Зыкина М. В. и др., Копаница Г. Д. и др., Ларина И. А. и др., Лопсан А. А. и др., Орлов Г. М. и др., Сертакова О. В. и др., Труханова И. Г. и др., Якушин М. А. и др.
2	Электронный документооборот	Электронная медицинская документация, переход к безбумажным технологиям	Гусев А. В. и др., Зарубина Т. В. и др., Карпов О. Э. и др., Каткова А. Л. и др., Кафтанов А. Н. и др., Сидоров К. В. и др.
3	Информатизация здравоохранения (общие вопросы)	Общие концепции, стратегии и модели информатизации системы здравоохранения	Александрова О. Ю. и др., Андрейченко А. Е. и др., Беззубцева М. В. и др., Бельшев Д. В. и др., Берсенева Е. А. и др., Гусев А. В. и др., Драпкина О. М. и др., Зарубина Т. В. и др., Иванов И. В. и др., Коробкова О. К. и др., Карпов О. Э. и др., Карцхия А. А. и др., Мелерзанов А. В. и др., Морозова Ю. А. и др., Орлов Г. М. и др., Пугачев П. С. и др., Сертакова О. В. и др., Столяр В. П. и др., Фисун А. Я. и др., Шинкарук Е. В. и др.
4	Качество и безопасность медицинской помощи	Влияние цифровизации на качество, безопасность и управление рисками	Алмазов А. А. и др., Андрейченко А. Е. и др., Артамонова Г. В. и др., Бердугин В. А. и др., Гусаров В. Г. и др., Карпов О. Э. и др., Кафтанов А. Н. и др., Клейменова Е. Б. и др., Кузнецов П. П. и др., Ларина И. А. и др., Лебединский К. М. и др., Михеев А. Е. и др., Мурашко М. А. и др., Полубинская С. В. и др., Пузин С. Н. и др., Сертакова О. В. и др., Труханова И. Г. и др.
5	Телемедицина	Телемедицинские технологии, дистанционная диагностика, лечение и мониторинг пациентов	Берсенева Е. А. и др., Владимирский А. В. и др., Гурцкой Л. Д. и др., Карпов О. Э. и др., Кобякова О. С. и др., Колсанов А. В. и др., Лапина М. А. и др., Ларина И. А. и др., Сертакова О. В. и др., Шадеркин И. А. и др.
6	Искусственный интеллект и большие данные	Применение ИИ и анализа больших данных (в том числе медицинских изображений)	Бердугин В. А. и др., Берсенева Е. А. и др., Гусев А. В. и др., Кобякова О. С. и др., Труханова И. Г. и др., Шадеркин И. А. и др.
7	Системы поддержки принятия решений	Алгоритмы и программные комплексы поддержки клинических решений	Алмазов А. А. и др., Беликова К. М. и др., Берсенева Е. А. и др., Гусаров В. Г. и др., Гусев А. В. и др., Заболотских И. Б. и др., Замятин М. Н. и др., Зарубина Т. В. и др., Карпов О. Э. и др., Киселев К. В. и др., Коробейникова А. Н. и др., Кузнецов П. П. и др., Михеев А. Е. и др., Романов Н. А. и др., Труханова И. Г. и др.
8	Кибербезопасность и защита данных	Конфиденциальность данных, защита информации, в том числе с использованием блокчейн-технологий	Беззубцева М. В. и др., Берсенева Е. А. и др., Карпов О. Э. и др., Молчанов А. Н. и др., Монаков Д. М. и др., Полубинская С. В. и др., Шарова Д. Е. и др.
9	Обучение персонала	Подготовка врачей, медсестер и студентов к работе с цифровыми технологиями	Демкина А. Е. и др., Зарубина Т. В. и др., Казанфарова М. А. и др., Леванов В. М. и др., Мелерзанов А. В. и др., Петриков С. С. и др., Щеголев А. В. и др.
10	Нормативно-правовое регулирование	Правовые аспекты цифровизации и телемедицины, регулирование обращения медицинских данных	Агамов З. Х. и др., Беликова К. М. и др., Гусев А. В. и др., Кирова Т. А. и др., Лудупова Е. Ю. и др., Мурашко М. А. и др., Панова И. В. и др., Полубинская С. В. и др., Руднов В. А. и др., Смышляев А. В. и др., Стародубов В. И. и др., Трунин А. О. и др.
11	Оценка уровня цифровизации	Оценка зрелости, уровня внедрения и эффективности цифровых решений	Владимирский А. В. и др., Вошев Д. В. и др., Стародубов В. И. и др., Тлигуров Ю. А. и др.
12	Цифровизация в анестезиологии и реаниматологии	Специализированные цифровые решения для анестезиологии и реанимации	Гречко А. В. и др., Гусаров В. Г. и др., Карпов О. Э. и др., Замятин М. Н. и др., Пасечник И. Н. и др., Полушин Ю. С. и др., Проценко Д. Н. и др., Труханова И. Г. и др., Ядгаров М. Я. и др.

Conflict of interest

Author declares no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Автор подтверждает, 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 author confirms 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. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 17.04.2021 г. № 959-р «Об утверждении стратегического направления в области цифровой трансформации здравоохранения» / Российская Федерация, Правительство. URL: <http://www.consultant.ru/document/> (дата обращения: 10.02.26).

2. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Смолин Н. С., Тимофеев Г. А. Цифровизация в анестезиологии-реаниматологии – задел для искусственного интеллекта? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 6. – С. 6–16. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-6-16>.

3. Алмазов А. А., Румянцев П. О., Куреев П. П. и др. Системы поддержки принятия врачебных решений; анализ мультимодальных данных, разница «человеческого» и «машинного» подходов, социальная проблематика сбора и оборота биомедицинских данных // Врач и информационные технологии. – 2020. – № 2. – С. 28–35. <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-2-28-35>.

4. Гусаров В. Г., Замятин М. Н., Гореховатский Ю. Н. и др. Безопасность пациента как основа стратегии развития службы анестезиологии и реаниматологии Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2022. – Т. 17, № 4. – С. 4–12. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_4.

5. Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. Реальная клиническая практика: данные и доказательства. – 2022. – Т. 2, № 2. – С. 8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13>.

6. Зарубина Т. В., Швырев С. Л., Соловьев В. Г. и др. Интегрированная электронная медицинская карта: состояние дел и перспективы // Врач и информационные технологии. – 2016. – № 2. – С. 35–44.

7. Карпов О. Э., Шишканов Д. В., Субботин С. А., Баракиаев Д. Н. Информационные технологии в Пироговском центре – текущее состояние и перспективы цифровой трансформации // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 4–1. – С. 107–109.

8. Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Замятин М. Н. и др. Интеграция цифровых решений в работу службы анестезиологии и реаниматологии многопрофильной клиники // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т. 15, № 3–2. – С. 106–113. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.33.66.020>.

9. Пасечник И. Н., Скобелев Е. И., Мещеряков А. А., Тикко Н. И. SMART-технологии в анестезиологии и интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 6 (135). – С. 31–35.

10. Проценко Д. Н., Ларин Е. С., Шмушкович Ю. И. Информационные сервисы и искусственный интеллект в помощь врачу – анестезиологу-реаниматологу // Московская медицина. – 2024. – № 1 (59). – С. 76–80.

11. Сидоров К. В., Евдокимов А. О., Осмоловский И. С. и др. Электронный медицинский документооборот в условиях цифровой трансформации здравоохранения. Врач и информационные технологии. – 2024. – № 4. – С. 6–19. https://doi.org/10.25881/18110193_2024_4_6.

12. Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Колдов А. В. и др. Построение архитектуры внутрибольничной МИС на примере цифровизации АиР // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. – № 6. – С. 187–191.

13. Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Сотникова О. А. Роль алгоритмов СППВР в лечебном процессе на примере клинического случая тяжелой формы ОРДС. Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. – 2023. – Т. 12, № 12А. – С. 190–198. <https://doi.org/10.34670/AR.2023.46.23.027>.

14. Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Илюшкина А. А. и др. Организация системы внутреннего контроля качества с применением цифровых технологий в отделениях АиР // Глобальный научный потенциал. – 2024. – № 4-2 (157). – С. 232–237.

15. Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Бибикина Е. Г., Лунина А. В. Роль искусственных нейронных сетей и систем поддержки принятия врачебных решений в медицинских информационных системах // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 8. – С. 150–156. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.8.150-156>.

16. Труханова И. Г., Гуреев А. Д., Бибикина Е. Г., Соколова В. В. Актуальные достижения для системы поддержки принятия врачебных решений на базе технологий искусственного интеллекта // Инновации и инвестиции. – 2024. – № 12. – С. 532–534.

17. Гречко А. В., Ядгаров М. Я., Яковлев А. А. и др. Российская база данных реанимационных пациентов – RICD // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 22–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-22-31>.

18. Ядгаров М. Я., Берикашвили Л. Б., Кузнецов И. В. и др. Динамическая оценка клинических шкал для прогнозирования летальности у пациентов с сепсисом в условиях длительного пребывания в ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 6–16. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-4-6-16>.

19. Замятин М. Н., Векишина О. А., Гусаров В. Г. и др. Влияние протокола антимикробной терапии на результаты лечения респираторных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2020. – № 2. – С. 96–103. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-96-103>.

20. Колсанов А. В., Гаранин А. А. Опыт организации центра телемедицины в университетских клиниках // Врач и информационные технологии. – 2024. – № 1. – С. 82–91. https://doi.org/10.25881/18110193_2024_1_82.

21. Петриков С. С. Современную медицинскую науку невозможно представить без информационных технологий // Московская медицина. – 2020. – № 5 (39). – С. 74–78.

22. Умнов С. В., Берсенева Е. А., Умнов М. С. Цифровая трансформация как действительное настоящее системы здравоохранения: телемедицина, Big Data, ИИ, блокчейн // Управление качеством в здравоохранении. – 2022. – № 3. – С. 17–22.

REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation No. 959-r dated April 17, 2021 “On Approval of the Strate-

gic direction in the field of digital transformation of healthcare". URL: <http://www.consultant.ru/document/> (accessed: 10.02.26). (In Russ.).

2. Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Smolin N. S., Timofeev G. A. Digitalization in anesthesiology and intensive care – a start of artificial intelligence? // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2024;21(6):6–16. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-6-6-16>. (In Russ.).

3. Almazov A. A., Rumyantsev P. O., Kupreev P. P. et al. Multimodal data analysis, “Human” and “Machine” approaches difference, social problematics of biomedical data collection and turnover // *Vrac i informacionnye tehnologii*. 2020;2:28–35. <https://doi.org/10.37690/1811-0193-2020-2-28-35>. (In Russ.).

4. Gusarov V. G., Zamyatin M. N., Gorohovatskij Yu. I. et al. Patient safety as the foundation for the development strategy of the department of anesthesiology and intensive care of the Pirogov center // *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*. 2022;17(4):4–12. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_4_2_4. (In Russ.).

5. Gusev A. V., Zingerman B. V., Tyufilin D. S., Zinchenko V. V. Electronic medical records as a source of real-world clinical data // *Real-World Data & Evidence*. 2022;2(2):8–20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13>. (In Russ.).

6. Zarubina T. V., Shvyrev S. L., Solovyev V. G. et al. Integrated electronic health record: Status and Prospects // *Vrac i informacionnye tehnologii*. 2016;2:35–44. (In Russ.).

7. Karpov O. E., Shishkanov D. V., Subbotin S. A., Barakshaev D. N. Information technologies in the pirogov center – the current state and prospects of digital transformation // *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*. 2017;12(4–1):107–109. (In Russ.).

8. Karpov O. E., Gusarov V. G., Zamyatin M. N. et al. digital solutions integration into the anesthesiology service of a multidisciplinary clinic // *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*. 2020;15(3–2):106–113. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.33.66.020>. (In Russ.).

9. Pasechnik I. N., Skobelev E. I., Meshcheryakov A. A., Tikko N. I. Smart Technologies in Anesthesiology and Intensive Care Medicine // *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;6(135):31–35. (In Russ.).

10. Protsenko D. N., Larin E. S., Shmushkovich Y. I. Information services and artificial intelligence to help the anesthesiologist-resuscitator // *Moscow Journal of Medicine*. 2024;1(59):76–80. (In Russ.).

11. Sidorov K. V., Evdokimov A. O., Osmolovsky I. S. et al. Electronic medical document management in the context of digital transformation of healthcare // *Vrac i informacionnye tehnologii*. 2024;4:6–19. https://doi.org/10.25881/18110193_2024_4_6. (In Russ.).

12. Trukhanova I. G., Gureev A. D., Koldov A. V. et al. Building the architecture of an in-hospital MIS using the example of A&I digitalization // *Medicine. Sociology. Philosophy. Applied research*. 2023;6:187–191. (In Russ.).

13. Trukhanova I. G., Gureev A. D., Sotnikova O. A. The role of medical decision-making system algorithms in the treatment process using the example of a clinical case of severe acute respiratory distress syndrome // *Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2023;12(12A):190–198. <https://doi.org/10.34670/AR.2023.46.23.027>. (In Russ.).

14. Trukhanova I. G., Gureev A. D., Ilushkina A. A. et al. Digital-based internal quality assurance system at anesthesiology and resuscitation departments // *Global Scientific Potential*. 2024;4–2(157):232–237. (In Russ.).

15. Trukhanova I. G., Gureev A. D., Bibikova E. G., Lunina A. V. The Role of Artificial Neural Networks and Clinical Decision Support Systems in Healthcare Information Systems // *Farmateca*. 2024;31(8):150–156. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.8.150-156>. (In Russ.).

16. Trukhanova I. G., Gureev A. D., Bibikova E. G., Lunina A. V., Sorokina V. V. Actual Achievements for the System of Support of Medical Decision-Making on the Basis of Artificial Intelligence Technologies // *Innovation & Investment*. 2024;12:532–534. (In Russ.).

17. Grechko A. V., Yadgarov M. Y., Yakovlev A. A. et al. RICD: Russian Intensive Care Dataset // *General reanimatology*. 2024;20(3):22–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-3-22-31>. (In Russ.).

18. Yadgarov M. Ya., Berikashvili L. B., Kuznetsov I. V. et al. Dynamic Assessment of Clinical Scales for Predicting Mortality in Septic Patients with Prolonged ICU Stay // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2025;22(4):6–16. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-4-6-16>. (In Russ.).

19. Zamyatin M. N., Vekshina O. A., Gusarov V. G. et al. Effect of the antimicrobial stewardship protocol on the results of treatment of ICU patients with respiratory infections in a multidisciplinary hospital // *Annals of Critical Care*. 2020;2:96–103. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-96-103>. (In Russ.).

20. Kolsanov A. V., Garanin A. A. Experience in Organizing a Telemedicine Center in University Clinics // *Vrac i informacionnye tehnologii*. 2024;1:82–91. https://doi.org/10.25881/18110193_2024_1_82. (In Russ.).

21. Petrikov S. S. Modern Medical Science Cannot Be Imagined Without Information Technology // *Moscow Journal of Medicine*. 2020;5(39):74–78. (In Russ.).

22. Umnov S. V., Berseneva E. A., Umnov M. S. Digital transformation as the real present of the healthcare system: telemedicine, Big Data, AI, blockchain // *Quality Management in Healthcare*. 2022;3:17–22. (In Russ.).

Информация об авторе

Горбань Вера Ивановна, кандидат медицинских наук, зав. отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN: 8759-6755.

Information about author

Gorban Vera I., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1309-2007, SPIN: 8759-6755.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.5-004.1-08 : 615.371 + 615.38-089.843

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>

Е. С. Саганова*, А. Ю. Полушин, Ю. Р. Залялов, А. Н. Куликов, А. Д. Кулагин

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

ВЫСОКОДОЗНАЯ ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ СИСТЕМНОЙ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ: ФОКУС НА СИСТЕМНУЮ СКЛЕРОДЕРМИЮ

Поступила в редакцию 22.10.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

В мире отмечается рост заболеваемости аутоиммунными болезнями. Системная склеродермия (ССД) чаще встречается у лиц молодого возраста, характеризуясь обширным прогрессирующим фиброзным поражением кожи и других органов, а быстро прогрессирующая диффузная форма ССД в 30 % случаев может приводить к краткосрочному летальному исходу. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК) оказывает множественные иммуноопосредованные эффекты, которые могут привести к уменьшению клинических проявлений и улучшению прогноза у пациентов с ССД. Метод при ССД применяется с 1997 г. В рамках регистра Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга выполнено около 900 процедур трансплантации при ССД. В представленной работе проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований (ASSIST, ASTIS, SCOT) применения ВИСТ-АТГСК при ССД; представлены характеристики групп пациентов, режимы кондиционирования, эффективность в сравнении со стандартными методами терапии. Также представлены критерии и схема отбора пациентов, показания и противопоказания для проведения процедуры. Представленные данные могут быть использованы для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с ССД в Российской Федерации.

Ключевые слова: ВИСТ-АТГСК, высокодозная иммуносупрессивная терапия, системная склеродермия, системный склероз, гемопоэтические стволовые клетки, аутологичная трансплантация; рефрактерная форма склеродермы

Для цитирования: Саганова Е. С., Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Куликов А. Н., Кулагин А. Д. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при системной аутоиммунной патологии: фокус на системную склеродермию. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):19–29. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>.

* Автор для связи: Елена Сергеевна Саганова, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: nephrolog1985@gmail.com.

Elena S. Saganova*, Aleksei Yu. Polushin, Iurii R. Zalyalov, Aleksandr N. Kulikov, Aleksandr D. Kulagin

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

HIGH-DOSE IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY WITH AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE PATHOLOGY: FOCUS ON SYSTEMIC SCLEROSIS

Received 22.10.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The incidence of autoimmune diseases is increasing worldwide. Systemic sclerosis (SSc) is more common in young adults and is characterized by extensive progressive fibrotic lesions of the skin and other organs. The rapidly progressive diffuse form of SSc can lead to short-term mortality in 30 % of cases. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HDIT-AHSCT) has multiple immune-mediated effects that can reduce clinical manifestations

and improve prognosis in patients with SSc. The method has been used for SSc since 1997. Approximately 900 transplant procedures for SSc have been performed within the registry of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). This paper analyzes the results of randomized clinical trials (ASSIST, ASTIS, SCOT) using HDIT-AHSCT in SSc. It presents patient group characteristics, conditioning regimens, and efficacy compared to standard therapies. The criteria and patient selection process, as well as indications and contraindications for the procedure, are also presented. This information can be used to further justify the expansion of care options for patients with SSc in the Russian Federation.

Keywords: HDIT-AHSCT, high-dose immunosuppressive therapy, systemic scleroderma, systemic sclerosis, hematopoietic stem cells, autologous transplantation, refractory scleroderma

For citation: Saganova E. S., Polushin A. Yu., Zalyalov Iu. R., Kulikov A. N., Kulagin A. D. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic autoimmune pathology: focus on systemic sclerosis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):19–29. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-19-29>.

* **Corresponding author:** Elena S. Saganova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: nephrolog1985@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) представляют собой довольно распространенную нозологическую группу, охватывающую около 3–5 % населения мира. Большую озабоченность вызывает ежегодное увеличение прироста заболеваемости и распространенности АИЗ, которое, по некоторым оценкам, достигает 19,1 % и 12,5 % соответственно [1–3]. Таким образом, АИЗ становятся одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения [4]. Несмотря на общие иммунопатологические механизмы, клинический фенотип АИЗ широко варьирует и зависит от распределения аутореактивных клеток в различных тканях и органах [5, 6].

Лечение АИЗ стало более эффективным и специфичным после внедрения в клиническую практику таргетных и биологических препаратов. Однако их эффективность не абсолютна, и многие пациенты оказываются рефрактерными к такой терапии [7]. В последние годы становится очевидным, что только эрадикация клеток, секретирующих медиаторы воспаления, а не блокада секретируемых цитокинов, способна обеспечить длительную ремиссию заболевания [8]. Практической реализацией этого принципа стала высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК).

Основные этапы ВИСТ-АТГСК, их продолжительность и особенности были неоднократно изложены в различных публикациях [9–11]. ВИСТ-АТГСК традиционно входит в стандарты лечения гематологической патологии, неопластических заболеваний, а также тяжелых иммунодефицитных состояний [12, 13]. Следует отметить, что для лечения рефрактерных к традиционной терапии тяжелых АИЗ, таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка, болезнь Крона, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз (РС) и др. ВИСТ-АТГСК была применена еще в 1990-х гг., в том числе и в нашей стране [14–18].

На протяжении двух последних десятилетий было показано, что ВИСТ-АТГСК позволяет эффективно достичь стабилизации процесса, прежде всего при РС и ССД. При корректной селекции пациентов

метод способствует развитию стойкой ремиссии заболевания и снижает потребность в последующей иммуносупрессивной терапии, подтверждая преимущества данного вида лечения [19–22].

Целью настоящего обзора является анализ данных клинических исследований по применению ВИСТ-АТГСК при ССД. Информация может быть использована для последующего обоснования расширения возможностей оказания помощи пациентам с ССД в Российской Федерации.

При встречаемости в мире до 4 случаев на 1000 населения, ССД поражает преимущественно лиц молодого возраста, характеризуясь обширным прогрессирующим фиброзным поражением кожи, а также внутренних органов: сердца (15–35 %), желудочно-кишечного тракта (70–98 %), легких (40–70 %), почек (19 %). Именно быстро прогрессирующая диффузная форма ССД, особенно с интерстициальным поражением легких, ассоциирована с высокой летальностью, достигающей 30 %. Обширное поражение кожи с вовлечением в патологический процесс сердца, почек или легких увеличивает риск 5-летней смертности до 40–50 % [23–27].

ВИСТ-АТГСК оказывает множественные иммуноопосредованные эффекты, которые могут привести к уменьшению клинических проявлений и улучшению прогноза у пациентов с ССД [28–37]. Метод для лечения ССД впервые был применен в 1997 г. и на сегодняшний день рассматривается в качестве последней терапевтической линии при данной нозологии [17]. К настоящему времени, согласно регистру Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга, выполнено около 900 процедур при ССД и завершено большое число исследований (из них 3 рандомизированных: ASSIST, ASTIS, SCOT [38–40] (табл. 1), которые показали, что ВИСТ-АТГСК приводит к лучшей выживаемости, улучшению качества жизни, уменьшению поражения кожи и стабилизации функции легких и легочной гипертензии в сравнении с традиционной иммуносупрессивной терапией. На этом основании данный метод включен в клинические рекомендации ACR/EULAR по лечению ССД [27, 38–41].

Так, в исследовании ASSIST приняли участие 19 пациентов с ССД: 10 пациентам была выполнена ВИСТ-АТГСК с немиелоаблативным режи-

мом кондиционирования (циклофосфамид (ЦФ) и антиtimoцитарный глобулин (АТГ)), 9 пациентов контрольной группы получали ежемесячное введение ЦФ. В течение двухлетнего периода наблюдения у всех пациентов после ВИСТ-АТГСК было отмечено уменьшение кожных изменений и улучшение функции легких. У 8 пациентов, получавших традиционную терапию ЦФ, отмечена прогрессия заболевания [38].

В исследовании ASTIS (156 пациентов с диффузной ССД) была проведена сравнительная оценка ВИСТ-АТГСК (режим кондиционирования: ЦФ и АТГ) и терапии ЦФ с ежемесячным введением в течение 12 месяцев. Согласно результатам, ВИСТ-АТГСК обеспечивала лучшую выживаемость пациентов. Несмотря на увеличение смертности, ассоциированной с лечением на 10 % после ВИСТ-АТГСК в течение первого года наблюдения, клинический ответ в данной группе пациентов был значимо выше, что позволило добиться более высоких показателей выживаемости в целом в течение последующих 10 лет при сравнении с контрольной группой [39].

По результатам исследования SCOT (миелоаблативный режим кондиционирования: ЦФ 200 мг/кг, лошадиный АТГ, тотальное облучение – 800 сГр.), также было продемонстрировано преимущество метода ВИСТ-АТГСК в долгосрочной бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с ССД при сравнении с контрольной группой, получавшей ЦФ ежемесячно [40].

В 2017 г. были опубликованы результаты одноцентрового ретроспективного исследования, включившего в себя 56 пациентов с ССД, 18 из которых была выполнена ВИСТ-АТГСК, с периодом посттрансплантационного наблюдения 5 лет. Группой сравнения послужила историческая когорта пациентов, имеющих сходные клинико-демографические характеристики, что и в группе ВИСТ-АТГСК [42]. Основные результаты данного исследования и вышеупомянутых РКИ представлены в табл. 1, 2.

В 2024 г. этой же группой авторов были представлены данные сравнения эффективности различных видов терапии в трех сопоставимых группах пациентов с диффузной быстро прогрессирующей формой ССД: ВИСТ-АТГСК, терапия ритуксимабом и традиционные схемы лечения с использованием, в том числе, ЦФ. Согласно полученным результатам, общая выживаемость, уменьшение кожных проявлений были выше в группе ВИСТ-АТГСК, при сравнении с двумя другими консервативными методами терапии. Легочные проявления заболевания (традиционно оценивались диффузионная способность легких и ФЖЕЛ) значимо прогрессировали у больных, получавших ритуксимаб/циклофосфамид, в сравнении с таковыми у пациентов после ВИСТ-АТГСК [43].

Данные нескольких других ретроспективных и проспективных исследований также указывают

на уменьшение поражения кожи и других органов после ВИСТ-АТГСК при ССД. Однако смертность, ассоциированная с ВИСТ-АТГСК, может быть значительной и среди пациентов с ССД она варьировала от 0 до 23 %. Из-за вовлечения в патологический процесс при данном заболевании многих, в том числе жизненно важных органов, осложнения АТГСК могут быть более тяжелыми, чем при другой аутоиммунной патологии [44].

К наиболее частым осложнениям в раннем посттрансплантационном периоде относятся: цитопения (преимущественно нейтропения и тромбоцитопения) – до 90 %, мукозит ротовой полости и ЖКТ (до 90 %), инфекционные осложнения (фебрильная нейтропения (80 %), сепсис (4 %), пневмония различной этиологии (4 %), реактивация герпесвирусной инфекции (7 %), энтероколит, ассоциированный с цитомегаловирусной и/или ВЭБ инфекциями (4 %). Профилактика и контроль осложнений достигаются своевременной диагностикой и необходимой сопроводительной терапией. Указанные побочные эффекты, как правило, носят временный характер и полностью купируются к моменту выписки из стационара.

Предсуществующее поражение различных органов при ССД является основным фактором риска развития нежелательных явлений при ВИСТ-АТГСК. Так, например, кардиомиопатия зачастую носит субклинический характер и может не выявляться при рутинном кардиологическом обследовании (ЭКГ, холтеровское мониторирование и эхокардиография). Поскольку поражение мелких сосудов (васкулопатия) является основной патологической характеристикой при ССД, оно может стать причиной скрытой ишемии миокарда и мелкоочагового фиброза с последующим развитием желудочковых нарушений ритма. Поэтому в качестве предтрансплантационной диагностики все чаще используется высокочувствительное МРТ сердца, а для профилактики фатальных нарушений ритма сердца в ряде случаев рассматривается даже имплантация электрокардиостимулятора [41].

С другой стороны, наличие легочной гипертензии, развивающейся у пациентов с ССД, является фактором риска присоединения диастолической дисфункции правого желудочка, что, в свою очередь, объясняет плохую переносимость гипергидратации на этапе кондиционирования. Другие возможные токсические эффекты режима кондиционирования, такие как развитие дыхательной недостаточности, в результате высвобождения цитокинов также ассоциированы с предсуществующим поражением легких при ССД.

Перечень прочих потенциальных осложнений ВИСТ-АТГСК у пациентов с ССД включает в себя большое число состояний: возникновение злокачественных новообразований вследствие ВИСТ и тотального облучения при миелоаблативном

Таблица 1

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при ССД (часть 1)

Table 1

Randomized clinical trials of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in SSc (part 1)

Источник	ASSIST [38]	ASTIS [39]	SCOT [40]	[42]
Дизайн исследования	Открытое одноцентровое РКИ, фаза II Северная Америка 2006 – 2009 гг.	РКИ, фаза III открытое Европейское Многоцентровое 2001 – 2009 гг.	РКИ, фаза II открытое Североамериканское многоцентровое 2005 – 2011 гг.	Фаза II ретроспективное одноцентровое Италия 2003 – 2011 гг.
Сравнение	АТГСК vs 6-мес ЦФ	АТГСК vs 12-мес ЦФ	АТГСК vs 12-мес ЦФ	АТГСК vs историческая когорта
Критерии включения	Возраст <60 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18 – 65 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Возраст 18 – 69 лет, диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥15, вовлечение внутренних органов	Диффузная форма ССД, длительность заболевания ≤4 года, КС ≥14 клиническая активность (ESSG) ≥3
Критерии исключения	СДЛА >25 мм рт. ст. (по данным катетеризации), СДЛА >40 мм рт. ст. Эхо-КГ, ФВЛЖ <40 %, уровень креатинина >177 нмоль/л, лечение ЦФ >6 г/в/в	СДЛА >50 мм рт. ст. (по данным катетеризации) Эхо-КГ, ФВЛЖ <45 %, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >5 г/месяц или per os 3 г/месяц	СДЛА >30 мм рт. ст. по данным Эхо-КГ, ФВЛЖ <50 %, ФЖЕЛ <45 % и ДСЛ <40 % должных значений, клиренс креатинина <40 мл/мин, кумулятивная доза ЦФ в/в >3 г/м ² , или per os 4 г/месяц, или в/в >6 г/месяц, антральный гастрит с эрозивными изменениями	Легочная гипертензия по Эхо-КГ, ФВЛЖ <45 %, ДСЛ <50 %, наличие почечного криза в анамнезе
Число участников	19 (10 АТГСК + 9 КГ)	156 (79 АТГСК + 77 КГ)	75 (33 АТГСК + 32 КГ)	56 (18 АТГСК + 36 КГ)
Медиана возраста, лет	45	43,8	45,9	41
Длительность заболевания, месяцы	13,6	16,8	27	24
Режим кондиционирования	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ	ЦФ 200 мг/кг, лошадиный АТГ, полное облучение (800 сГр, с защитой легких и почек)	ЦФ 200 мг/кг, кроличий АТГ
Полное облучение	Нет	Нет	Да	Нет
Селекция СКК, CD34+	Нет	Да	Да	Да
Период наблюдения после АТГСК, годы	2,6 (медиана)	5,8 (медиана)	4,5 (минимум)	5 (минимум)

Примечание: АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ССД – системная склеродермия; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ЦФ – циклофосфамид; КС – кожный счет; СДЛА – среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, %; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, %; ДСЛ – диффузионная способность легких, %; КГ – контрольная группа; АТГ – антилимфоцитарный глобулин.

режиме кондиционирования (карциномы различных локализаций до 7 % случаев); дебют вторичных аутоиммунных заболеваний, возникновение гонадной недостаточности, а также развитие острого повреждения почек. Для профилактики последнего эффективны нефропротективные мероприятия, в том числе поддержание оптимального волемического статуса, контроль АД, а также отказ от применения гормонов [44 – 47].

Результаты одного из исследований показали, что частота развития вторичных аутоиммунных заболеваний выше у пациентов с большим снижением кожного счета Роднана после ВИСТ-АТГСК и в целом составляет около 9,8 % случаев за 5-летний период наблюдения. Наиболее распространенными вторичными АИЗ после ВИСТ-АТГСК при ССД являются: заболевания щитовидной железы (тиреозит Хашимото, болезнь Грейвса) и синдром

Таблица 2

Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности ВИСТ-АТГСК при ССД (часть 2)

Table 2

Randomized clinical trials of the efficacy and safety of HDIT-AHSCT in SSc (part 2)

Источник	ASSIST [38]	ASTIS [39]	SCOT [40]	[42]
Период наблюдения после АТГСК, годы	2,6 (медиана)	5,8 (медиана)	4,5 (минимум)	5 (минимум)
Общая выживаемость (группы сравнения)	100 % в обеих группах	80 % АТГСК/65 % ЦФ (после 4 лет) 75 % АТГСК/60 % ЦФ (после 8 лет)	86 % АТГСК/51 % ЦФ (после 6 лет)	89 % АТГСК/39 % ЦФ (после 5 лет)
Смертность, ассоциированная с АТГСК в течение 12 месяцев, n (%)	0	10,6 (8/79)	3 (1/33)	5,6 (1/18)
Бессобытийная выживаемость	80 % АТГСК/11 % ЦФ через 2 года	81 % АТГСК/74 % ЦФ через 4 года	79 % АТГСК/50 % ЦФ через 4,5 года 74 % АТГСК/47 % ЦФ через 6 лет	Не указано
Выживаемость без прогрессирования ССД	100 % АТГСК/11 % ЦФ через 1 год 88 % АТГСК через 2,6 года	77 % АТГСК/65 % ЦФ через 5,8 лет	Не указано	Данные недоступны. Более высокая выживаемость без прогрессирования в группе АТГСК
Прогрессия заболевания	0 АТГСК/89 % (8/9) ЦФ через 1 год	11 АТГСК/35 % ЦФ через 5,8 лет	18 АТГСК/41 % ЦФ через 6 лет	Не доступно. Более низкая прогрессия в группе АТГСК
КС	Улучшение в группе АТГСК, ухудшение в КГ через 2 года	Улучшение в группе АТГСК, ухудшение в КГ через 2 года	Не указано	Улучшение через 12 месяцев в группе АТГСК и последующая стабилизация
ФЖЕЛ/ДСЛ	ФЖЕЛ улучшение более выражено в группе АТГСК при сравнении с КГ ДСЛ оставалась стабильным и не отличалась в обеих группах	ФЖЕЛ улучшение более выражено в группе АТГСК при сравнении с КГ ДСЛ оставалась стабильным и не отличалась в обеих группах	ФЖЕЛ/ДСЛ улучшились/стабилизировались у большего числа пациентов в группе АТГСК	Стабилизация ФЖЕЛ/ДСЛ, различий между группами не было

Примечание: АТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ССД – системная склеродермия; ЦФ – циклофосфамид; КС – кожный счет; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, %; ДСЛ – диффузионная способность легких, %; КГ – контрольная группа.

Шегрена, однако возможно развитие системной красной волчанки и АНЦА-ассоциированных васкулитов [48]. Другим неблагоприятным иммунологическим эффектом является синдром приживления (СП), характеризующийся сочетанием лихорадки, эритематозной сыпи, диареи, диффузной капиллярной утечки, некардиогенного отека легких и шока, сопровождающихся восстановлением нейтрофилов после ВИСТ-АТГСК. Исследования показали, что СП чаще встречается у пациентов пожилого возраста и с поражением сердца [48, 49].

Можно сделать вывод, что наличие перечисленных выше факторов риска и потенциальных осложнений делает проведение ВИСТ-АТГСК при ССД слишком опасным. Однако накопленные данные клинических исследований указывают на снижение смертности, ассоциированной с лечением ВИСТ-АТГСК, у данной когорты пациентов. Это можно объяснить применением современных риск-адаптированных подходов, изменениями режима кондиционирования (например, редукция

дозы ЦФ у пациентов с поражением сердца), более тщательным отбором и постоянным мониторингом за пациентами в пост- и трансплантационном периодах [41, 50].

Таким образом, согласно крупным исследованиям и современным рекомендациям, ВИСТ-АТГСК в качестве одной из линий терапии следует рассматривать у пациентов с тяжелым прогрессирующим, несмотря на проводимую иммуносупрессивную терапию, течением ССД и высоким риском развития органной недостаточности, длительностью заболевания не более 3 лет, а также только после детального обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основной задачей дальнейших исследований является разработка и усовершенствование немиелоаблативного режима кондиционирования при ВИСТ-АТГСК с целью уменьшения возможных токсических эффектов, а также индивидуализация лечебного подхода с учетом функционального состояния и коморбидности пациента [9, 51, 52].

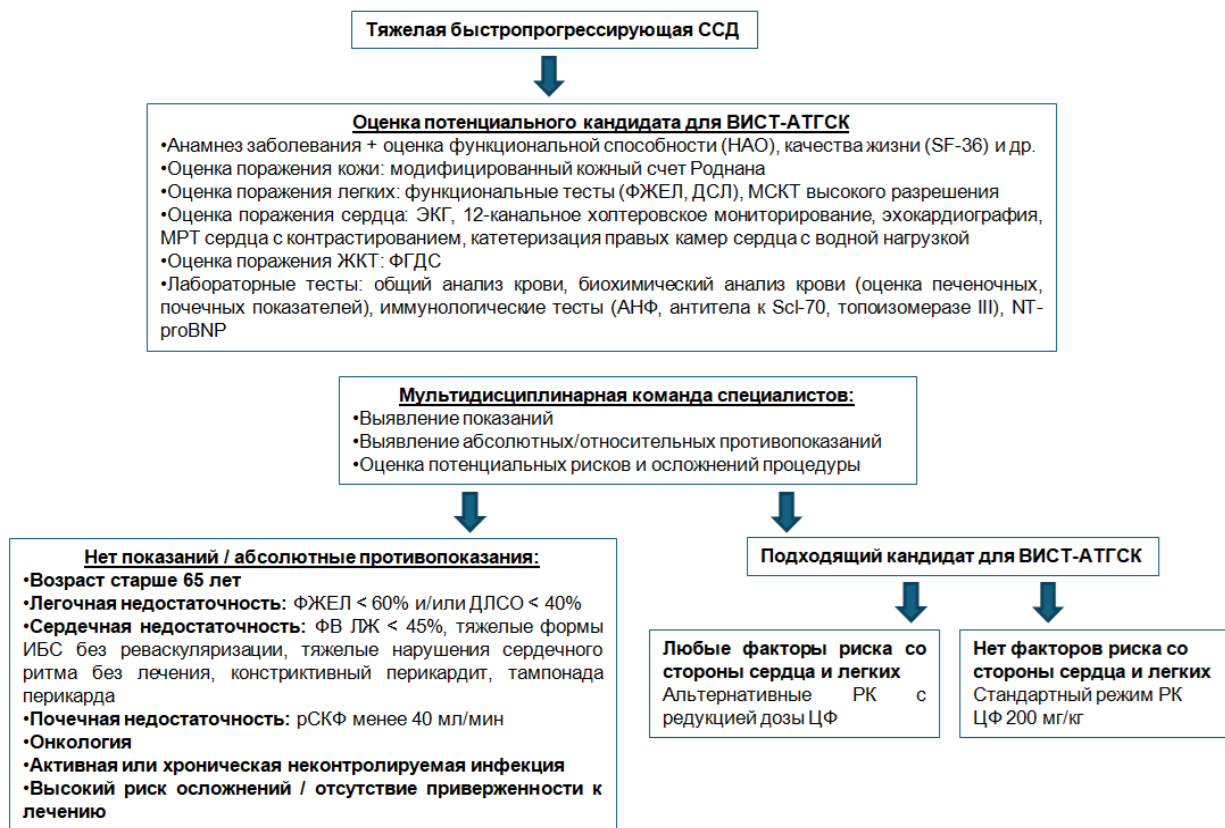


Схема отбора пациента на ВИСТ-АТГСК при ССД [58]: ДСЛ – диффузионная способность легких; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; РК – режим кондиционирования; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; НАО – наглядная аналоговая шкала; ФГДС – фиброгастроуденоскопия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЦФ – циклофосфамид

Patient selection scheme for HDIT-AHSCT in SSc [58]: LDC – lung diffusion capacity; eGFR – estimated glomerular filtration rate; RC – conditioning regimen; FVLC – forced vital lung capacity; VAS – visual analogue scale; FGDS – fibrogastroduodenoscopy; LVEF – left ventricular ejection fraction; CPH – cyclophosphamide

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВИСТ-АТГСК ПРИ ССД

Тесное сотрудничество между ревматологом, имеющим опыт лечения системной склеродермии, и врачом-трансплантологом (гематологом-химиотерапевтом), а также другими специалистами имеет решающее значение при отборе пациентов, являющихся потенциальными кандидатами для проведения ВИСТ-АТГСК, для обеспечения наилучших результатов лечения [53].

К настоящему моменту известны основные характеристики пациентов с ССД, ассоциированные с низкой выживаемостью и плохим прогнозом – мужской пол, пожилой возраст, диффузная форма заболевания, высокий кожный счет, а также вовлечение в патологический процесс сердца, легких и почек [54–56]. Основным показанием для ВИСТ-АТГСК является ранняя быстро прогрессирующая диффузная ССД с начальными признаками вовлечения в патологический процесс кардиопульмональной системы, при которой даже в эпоху большого числа имеющихся в арсенале ревматолога биологических препаратов отсутствуют эффективные методы лечения, способные обратить вспять прогрессирующий фиброз тканей и улучшить функцию легких и других органов.

ВИСТ-АТГСК в качестве одного из методов лечения ССД рассматривается в клинических рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) уже с 2017 г. Основные принципы ВИСТ-АТГСК при ССД основаны на рекомендациях Европейского (ЕВМТ) и Американского общества (ASBMT) по трансплантации крови и костного мозга, а также имеющихся в настоящее время РКИ.

ВИСТ-АТГСК в качестве терапии ССД можно рассмотреть у следующих пациентов.

- Возраст: ≥18 лет.
- Установленный диагноз ССД согласно критериям ACR/EULAR [57].

- Длительность заболевания ≤5 лет и:

- 1) КС >20 и (СОЭ >25 мм и/или Нв < 110 г/л), или
- 2) КС >15 и ≥1 поражение органов-мишеней.

- Недостаточный ответ по крайней мере на два из следующих препаратов: микофеноловая кислота, метотрексат, тоцилизумаб, ритуксимаб, нинтеда-ниб, циклофосфамид в течение минимум 3 месяцев.

Основными противопоказаниями к ВИСТ-АТГСК при ССД являются:

- жизнеугрожающее повреждение органов-мишеней:

- 1) ФЖЕЛ <45 % и/или ДЛС (с поправкой на Нв) <30 % от прогнозируемого;

- 2) ФВ ЛЖ <40 % по данным эхокардиографии;
- 3) легочная гипертензия: исходное систолическое давление в легочной артерии в состоянии покоя >50 мм рт. ст. по данным эхокардиографии;
- активное заболевание печени: повышение АЛТ, АСТ более 3 норм;
 - инфекция, вызванная вирусом гепатита В, гепатита С или иммунодефицита человека в анамнезе;
 - текущая беременность, кормление грудью или планирование беременности на период лечения;
 - злокачественное новообразование в анамнезе или доказанная ремиссия заболевания на протяжении последних 2 лет;
 - неконтролируемый инфекционный процесс (бактериальные, вирусные, грибковые инфекции);
 - психологические, социальные или географические условия, препятствующие соблюдению всех рекомендаций в период лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВИСТ-АТГСК — важный метод этиопатогенетической терапии резистентных к стандартному лечению быстропрогрессирующих диффузных форм ССД. Для обеспечения максимальной безопасности и эффективности метода важно применять его на относительно ранней стадии заболевания у тщательно отобранных пациентов при условии тесного междисциплинарного врачебного взаимодействия. Необходимо проведение отечественных клинических исследований (в том числе апробации метода), направленных на оценку эффективности ВИСТ-АТГСК при системной склеродермии.

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. Wang L., Wang F. S., Gershwin M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update // *J Intern Med.* — 2015. — Vol. 278, № 4. — P. 369–95. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>.
2. Scherlinger M., Mertz P., Sagez F. et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014 // *Autoimmun Rev.* — 2020. —

Vol. 19, № 6. — P. 102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>.

3. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing // *International Journal of Celiac Disease.* — 2015. — Vol. 3, № 4. — P. 151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.

4. Miller F. W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention // *Curr Opin Immunol.* — 2023. — Vol. 80. — P. 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.

5. Cooper G. S., Bynum M. L., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases // *J Autoimmun.* — 2009. — Vol. 33, № 3–4. — P. 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.

6. Pisetsky D. S. Pathogenesis of autoimmune disease // *Nat Rev Nephrol.* — 2023. — Vol. 19, № 8. — P. 509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>.

7. Swart J. F., Delemarre E. M., van Wijk F. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Nat Rev Rheumatol.* — 2017. — Vol. 13, № 4. — P. 244–256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>.

8. Smilek D. E., Ehlers M. R., Nepom G. T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease // *Dis Model Mech.* — 2014. — Vol. 7, № 5. — P. 503–13. <https://doi.org/10.1242/dmm.015099>.

9. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms // *J Autoimmun.* — 2018. — Vol. 92. — P. 35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.06.002>.

10. Alexander T., Greco R., Snowden J. A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease // *Annu Rev Med.* — 2021. — Vol. 72. — P. 215–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617>.

11. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Толоян Н. А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2022. — Т. 16, № 3. — С. 53–64. <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>.

12. Duarte R. F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 // *Bone Marrow Transplant.* — 2019. — Vol. 54, № 10. — P. 1525–1552. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>.

13. Afanasyev B. V., Afanasyeva K. S., Barabanshchikova M. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019 // *Cellular Therapy and Transplantation.* — 2019. — Vol. 8, № 4. — P. 101–145. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.

14. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Acta Neurol Belg.* — 2018. — Vol. 118, № 2. — P. 161–168. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0905-0>.

15. Burman J., Tolf A., Häggglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2018. — Vol. 89, № 2. — P. 147–155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316271>.

16. Полушин А. Ю., Залялов Ю. Р., Толоян Н. А. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: современный взгляд на метод (обзор литературы) // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика*

И. П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 4. – С. 9–21. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>.

17. Tyndall A., Black C., Finke J. et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, № 9047. – P. 254. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)64864-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)64864-7).

18. Ганич Е. Г., Шукина О. Б., Полушин А. Ю. и др. Высоккодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при болезни Крона: обзор литературы // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2024. – № 2. – P. 11–24. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.

19. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation // *Nature*. – 2005. – Vol. 435, № 7042. – P. 620–7. <https://doi.org/10.1038/nature03728>.

20. Tyndall A., Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions // *Clin Exp Immunol*. – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x>.

21. Farge D., Marolleau J. P., Zohar S. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study // *Br J Haematol*. – 2002. – Vol. 119, № 3. – P. 726–39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x>.

22. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 329–334. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-4-329>.

23. Poudel D. R., Derk C. T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature // *Curr Opin Rheumatol*. – 2018. – Vol. 30, № 6. – P. 588–593. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000551>.

24. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *Clin Epidemiol*. – 2019. – Vol. 11. – P. 257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.

25. Tyndall A. J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69, № 10. – P. 1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.

26. Denton C. P., Khanna D. Systemic sclerosis // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390, № 10103. – P. 1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).

27. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases // *World J Transplant*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 199–205. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.199>.

28. Burt R. K., Traynor A., Statkute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, № 5. – P. 527–35. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.527>.

29. Oyama Y., Barr W. G., Statkute L. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. – Vol. 40, № 6. – P. 549–55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705782>.

30. Burt R. K., Han X., Quigley K. et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days // *Bone Marrow Transplant*. – 2021. – Vol. 56, № 1. – P. 50–59. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0978-2>.

31. Storek J., Zhao Z., Lin E. et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases) // *Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 285–98. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.006>.

32. Henes J., Glaeser L., Kötter I. et al. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Rheumatology (Oxford)*. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 451–456. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew319>.

33. Glaeser L., Henes J., Kötter I. et al. Molecular recognition patterns of anti-topoisomerase I-antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Clin Exp Rheumatol*. – 2018. – Vol. 36, Suppl 113, № 4. – P. 28–35.

34. Tsukamoto H., Nagafuji K., Horiuchi T. et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50, № 5. – P. 944–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq414>.

35. Levin D., Osman M. S., Durand C. et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic sclerosis—a review // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 23. – P. 3912. <https://doi.org/10.3390/cells11233912>.

36. Gernert M., Tony H. P., Schwaneck E. C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis induces long-lasting changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine pattern // *Arthritis Res Ther*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 106. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1889-8>.

37. Sullivan K. M., Shah A., Sarantopoulos S., Furst D. E. Review: Hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma: effective immunomodulatory therapy for patients with pulmonary involvement // *Arthritis Rheumatol*. – 2016. – Vol. 68, № 10. – P. 2361–71. <https://doi.org/10.1002/art.39748>.

38. Burt R. K., Shah S. J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9790. – P. 498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).

39. van Laar J. M., Farge D., Sont J. K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis. – P. a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311, № 24. – P. 2490–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.

40. Sullivan K. M., Goldmuntz E. A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378, № 1. – P. 35–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703327>.

41. Atkins H. L., Muraro P. A., van Laar J. M., Pavletic S.Z. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease – is it now ready for prime time? // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2012. – Vol. 18, № 1 Suppl. – P. S177–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.11.020>.

42. Del Papa N., Onida F., Zaccara E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. – 2017. – Vol. 52, № 1. – P. 53–58. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.211>.

43. Del Papa N., Cavalli S., Rindone A. et al. Long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: a comparison with patients treated with rituximab and with traditional immunosuppressive agents // *Arthritis Res Ther*. – 2024. – Vol. 26, № 1. – P. 182. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03408-4>.

44. Zare Moghaddam M., Mousavi M. J., Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis // *Rheumatol Adv Pract*. – 2023. – Vol. 7, № 3. – P. rkad101. <https://doi.org/10.1093/rap/rkad101>.

45. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment

of Systemic Sclerosis // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02390>.

46. *Hosing C., Nash R., McSweeney P. et al.* Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 674–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.003>.

47. *Guillaume-Jugnot P., Badoglio M., Labopin M. et al.* Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AH-SCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) // *Clin Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38, № 5. – P. 1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04435-2>.

48. *Strunz P. P., Froehlich M., Gernert M. et al.* Immunological adverse events after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 723349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723349>.

49. *Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al.* Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 1693–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>.

50. *Henes J. C., Schmalzing M., Vogel W. et al.* Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis -- a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations // *J Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 269–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110868>.

51. *Kowal-Bielecka O., Franssen J., Avouac J. et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76, № 8. – P. 1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.

52. *Burt R. K., Farge D.* Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? // *Nat Rev Rheumatol.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 189–191. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.34>.

53. *Snowden J. A., Badoglio M., Labopin M. et al.* Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases // *Blood Adv.* – 2017. – Vol. 1, № 27. – P. 2742–2755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010041>.

54. *Domsic R. T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M. et al.* Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 1. – P. 104–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127621>.

55. *Maurer B., Graf N., Michel B. A. et al.* Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 6. – P. 1124–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205226>.

56. *Steen V. D., Medsger T. A. Jr.* Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 12. – P. 2828–35. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u).

57. *van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1747–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.

58. *Farge D., Ait Abdallah N., Marjanovic Z., Del Papa N.* Autologous stem cell transplantation in scleroderma // *Presse Med.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 104065. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>.

REFERENCES

1. Wang L., Wang F. S., Gershwin M. E. Human autoimmune diseases: a comprehensive update // *J Intern Med.* 2015;278(4):369–95. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>.

2. Scherlinger M., Mertz P., Sarge F. et al. Worldwide trends in all-cause mortality of auto-immune systemic diseases between 2001 and 2014 // *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>.

3. Lerner A., Jeremias P., Matthias T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing // *International Journal of Celiac Disease.* 2015;3(4):151–155. <https://doi.org/10.12691/ijcd-3-4-8>.

4. Miller F. W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention // *Curr Opin Immunol.* 2023;80:102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>.

5. Cooper G. S., Bynum M. L., Somers E. C. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases // *J Autoimmun.* 2009;33(3–4):197–207. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008>.

6. Pisetsky D. S. Pathogenesis of autoimmune disease // *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509–524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>.

7. Swart J. F., Delemarre E. M., van Wijk F. et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases // *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(4):244–256. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.7>.

8. Smilek D. E., Ehlers M. R., Nepom G. T. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune disease // *Dis Model Mech.* 2014;7(5):503–13. <https://doi.org/10.1242/dmm.015099>.

9. Alexander T., Farge D., Badoglio M. et al. Hematopoietic stem cell therapy for autoimmune diseases - Clinical experience and mechanisms // *J Autoimmun.* 2018;92:35–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.06.002>.

10. Alexander T., Greco R., Snowden J. A. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease // *Annu Rev Med.* 2021;72:215–228. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115617>.

11. Polushin A. Yu., Zalyalov Y. R., Totolyan N. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: approaches to risk management // *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(3):53–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.3.7>.

12. Duarte R. F., Labopin M., Bader P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 // *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1525–1552. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>.

13. Afanasyev B. V., Afanasyeva K. S., Barabanshchikova M. V. et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. 2nd Edition. Based on EBMT Recommendations of 2019 // *Cellular Therapy and Transplantation.* 2019;8(4):101–145. <https://doi.org/10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-4-101-145>.

14. Laureys G., Willekens B., Vanopdenbosch L. et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis // *Acta Neurol Belg.* 2018;118(2):161–168. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0905-0>.

15. Burman J., Tolf A., Hägglund H., Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(2):147–155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316271>.

16. Polushin A. Yu., Zalyalov Yu. R., Totolyan N. A. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a modern view of the method (review of literature) // *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(4):9–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2021-28-4-9-21>.
17. Tyndall A., Black C., Finke J. et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation // *Lancet*. 1997;349(9047):254. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)64864-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)64864-7).
18. Ganich E. G., Shchukina O. B., Polushin A. Yu. et al. High-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Crohn disease: literature review // *New St. Petersburg Medical Records*. 2024;(2):11–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-11-24>.
19. Sykes M., Nikolic B. Treatment of severe autoimmune disease by stem-cell transplantation // *Nature*. 2005;435(7042):620–7. <https://doi.org/10.1038/nature03728>.
20. Tyndall A., Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions // *Clin Exp Immunol*. 2005;141(1):1–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02806.x>.
21. Farge D., Marolleau J. P., Zohar S. et al. Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study // *Br J Haematol*. 2002;119(3):726–39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03895.x>.
22. Snowden J. A., Sharrack B., Akil M. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT) for severe resistant autoimmune and inflammatory diseases - a guide for the generalist // *Clin Med (Lond)*. 2018;18(4):329–334. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-4-329>.
23. Poudel D. R., Derk C. T. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature // *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):588–593. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000551>.
24. Bergamasco A., Hartmann N., Wallace L., Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *Clin Epidemiol*. 2019;11:257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>.
25. Tyndall A. J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database // *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>.
26. Denton C. P., Khanna D. Systemic sclerosis // *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
27. Ramaswamy S., Jain S., Ravindran V. Hematopoietic stem cell transplantation for auto immune rheumatic diseases // *World J Transplant*. 2016;6(1):199–205. <https://doi.org/10.5500/wjt.v6.i1.199>.
28. Burt R. K., Traynor A., Statkute L. et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus // *JAMA*. 2006;295(5):527–35. <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.527>.
29. Oyama Y., Barr W. G., Statkute L. et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):549–55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705782>.
30. Burt R. K., Han X., Quigley K. et al. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days // *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(1):50–59. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0978-2>.
31. Storek J., Zhao Z., Lin E. et al. Recovery from and consequences of severe iatrogenic lymphopenia (induced to treat autoimmune diseases) // *Clin Immunol*. 2004;113(3):285–98. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.07.006>.
32. Henes J., Glaeser L., Kötter I. et al. Analysis of anti-topoisomerase I antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):451–456. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew319>.
33. Glaeser L., Henes J., Kötter I. et al. Molecular recognition patterns of anti-topoisomerase I-antibodies in patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation // *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 113(4):28–35.
34. Tsukamoto H., Nagafuji K., Horiuchi T. et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells // *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):944–52. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq414>.
35. Levin D., Osman M. S., Durand C. et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis-A Review // *Cells*. 2022;11(23):3912. <https://doi.org/10.3390/cells11233912>.
36. Gernert M., Tony H. P., Schwaneck E. C. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis induces long-lasting changes in B cell homeostasis toward an anti-inflammatory B cell cytokine pattern // *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):106. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1889-8>.
37. Sullivan K. M., Shah A., Sarantopoulos S., Furst D. E. Review: Hematopoietic stem cell transplantation for scleroderma: effective immunomodulatory therapy for patients with pulmonary involvement // *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2361–71. <https://doi.org/10.1002/art.39748>.
38. Burt R. K., Shah S. J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial // *Lancet*. 2011;378(9790):498–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60982-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60982-3).
39. van Laar J. M., Farge D., Sont J. K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2014;311(24):2490–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.6368>.
40. Sullivan K. M., Goldmuntz E. A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma // *N Engl J Med*. 2018;378(1):35–47. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1703327>.
41. Atkins H. L., Muraro P. A., van Laar J. M., Pavletic S. Z. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease – is it now ready for prime time? // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1 Suppl):S177–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.11.020>.
42. Del Papa N., Onida F., Zaccara E. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis // *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):53–58. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.211>.
43. Del Papa N., Cavalli S., Rindone A. et al. Long-term outcome of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: a comparison with patients treated with rituximab and with traditional immunosuppressive agents // *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):182. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03408-4>.
44. Zare Moghaddam M., Mousavi M. J., Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis // *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3):rkad101. <https://doi.org/10.1093/rap/rkad101>.
45. Del Papa N., Pignataro F., Zaccara E. et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis // *Front Immunol*. 2018;9:2390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02390>.

46. Hosing C., Nash R., McSweeney P. et al. Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(5):674–81. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.003>.
47. Guillaume-Jugnot P., Badoglio M., Labopin M. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) // *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04435-2>.
48. Strunz P. P., Froehlich M., Gernert M. et al. Immunological adverse events after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients // *Front Immunol.* 2021;12:723349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.723349>.
49. Daikeler T., Labopin M., Di Gioia M. et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party // *Blood.* 2011;118(6):1693–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-336156>.
50. Henes J. C., Schmalzing M., Vogel W. et al. Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis – a single-center longterm experience in 26 patients with severe organ manifestations // *J Rheumatol.* 2012;39(2):269–75. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110868>.
51. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
52. Burt R. K., Farge D. Systemic sclerosis: Autologous HSCT is efficacious, but can we make it safer? // *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(4):189–191. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.34>.
53. Snowden J. A., Badoglio M., Labopin M. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases // *Blood Adv.* 2017;1(27):2742–2755. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010041>.
54. Domsic R. T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M. et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma // *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):104–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.127621>.
55. Maurer B., Graf N., Michel B. A. et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database // *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1124–31. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205226>.
56. Steen V. D., Medsger T. A. Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival // *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828–35. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u).
57. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747–55. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
58. Farge D., Ait Abdallah N., Marjanovic Z., Del Papa N. Autologous stem cell transplantation in scleroderma // *Presse Med.* 2021;50(1):104065. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104065>.

Информация об авторах:

Саганова Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, зав. нефрологическим отделением № 1 клиники «НИИ Нефрологии» НКЦ, врач-нефролог, врач-ревматолог, доцент кафедры «Нефрологии и диализа» ФПО, ассистент кафедры внутренних болезней с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9850-1107, SPIN: 7069-7223, AuthorID: 819980 Scopus Author ID: 55817583000; **Полушин Алексей Юрьевич**, кандидат медицинских наук, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Залялов Юрий Ринатович**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог, зав. отделением химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Куликов Александр Николаевич**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой, заведующий кафедрой функциональной диагностики, директор НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б. В. Афанасьева, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors:

Saganova Elena S., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Nephrological Department № 1 of the Clinic of the Research Institute of Nephrology of the Scientific and Clinical Research Center, Nephrologist, Rheumatologist, Associate Professor of the Department of Nephrology and Dialysis of the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9850-1107, SPIN: 7069-7223, AuthorID: 819980 Scopus Author ID: 55817583000; **Polushin Aleksei Yu.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Zalyalov Iurii R.**, Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases of the Scientific and Clinical Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3881-4486; **Kulikov Aleksandr N.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the Clinic, Head of the Department of Functional Diagnostics, Director of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4544-2967; **Kulagin Aleksandr D.**, Cand. of Sci. (Med.), Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Professor B. V. Afanasiev, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 611.721 : 611.71

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-30-36>

И. О. Муравьев^{1,2*}, В. И. Аптекарь, И. А. Аптекарь¹, Л. В. Вихарева²,
Е. В. Абрамова^{1,2}, И. А. Лебедев^{1,2}

¹ Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии»
625048, Россия, г. Тюмень, ул. Эрвье, д. 16, корп. 1

² Тюменский государственный медицинский университет
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54

ВАРИАТИВНОСТЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЛОЖЕНИЯ КОСТЕЙ ЧЕРЕПА

Поступила в редакцию 14.11.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

На основании литературных данных рассмотрены особенности влияния взаиморасположения затылочной и клиновидной костей на процесс формирования паттерна микроподвижности прочих костей черепа в период внутриутробного развития и после реализации биомеханизма естественных родов или проведения кесарева сечения. Системный подход в изучении альтернативно-варьирующих признаков данных структур черепа на современном этапе требует применения точных прижизненных технологий краниоскопии и краниометрии (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) для целенаправленной коррекции структурно-функционального положения костей черепа.

Ключевые слова: кости черепа, биомеханизм родов, сфено-базиллярный синхондроз, формирование паттернов

Для цитирования: Муравьев И. О., Аптекарь В. И., Аптекарь И. А., Вихарева Л. В., Абрамова Е. В., Лебедев И. А. Вариативность структурно-функционального положения костей черепа. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):30–36. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-30-36>.

* **Автор для связи:** Илья Олегович Муравьев, Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии», 625048, Россия, Тюмень, ул. Попова, д. 7а/4. E-mail: mio140595@gmail.com.

Илья О. Muravyov^{1,2*}, Vladislav I. Aptekar¹, Igor A. Aptekar¹, Larisa V. Vikhareva²,
Elena V. Abramova^{1,2}, Ilya A. Lebedev^{1,2}

¹ Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy»
7a/4, Popova str., Tyumen, Russia, 625048

² Tyumen State Medical University
54, Odesskaia str., Tyumen, Russia, 625023

VARIABILITY OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL POSITION OF THE SKULL BONES

Received 14.11.2025; accepted 14.01.2026

Based on the literature data, we considered the features of the influence of the interposition of the occipital and sphenoid bones on the formation of a pattern of micro-mobility of other cranial bones during intrauterine development and after the implementation of the biomechanism of natural childbirth or cesarean section. A systematic approach to the study of alternative-varying features of these cranial structures at the present stage requires the use of accurate lifetime technologies of craniocopy and craniometry (computer and magnetic resonance imaging) for targeted correction of the structural and functional position of the cranial bones.

Keywords: cranial bones, biomechanism of childbirth, sphenobasilar synchondrosis, pattern formation

For citation: Muravyov I. O., Aptekar V. I., Aptekar I. A., Vikhareva L. V., Abramova E. V., Lebedev I. A. Variability of the structural and functional position of the skull bones. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):30–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-30-36>.

* **Corresponding author:** Илья О. Muravyov, Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy», 7a/4, Popova str., Tyumen, Russia, 625048. E-mail: mio140595@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования клиновидно-затылочного или сфено-базиллярного синхондроза (СБС) в настоящее время обусловлена потребностями теоретической и клинической медицины, что объясняется появлением точных технологий краниоскопии и краниометрии, а также развитием системного подхода к изучению черепа [1].

В отечественной и зарубежной литературе насчитывается большое количество публикаций, посвященных изучению клиновидной кости (КК). Вместе с тем, многие теоретически и клинически значимые вопросы вариативной анатомии СБС требуют уточнения или научного обоснования.

Клиновидно-затылочный синхондроз, или *synchondrosis sphenoccipitalis*, является швом основания черепа между базиллярной частью затылочной кости (ЗК) (*pars basilaris*) и телом КК (*corpus ossis sphenoidalis*).

Учитывая особенности строения и топографо-анатомических отношений КК, можно сделать вывод о том, что она представляет многоплановый практический интерес, в частности для нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, офтальмологии, оториноларингологии и особенно для специалистов в области лучевой диагностики [2].

За КК во время ее микродвижений следуют лобные кости и кости лицевого скелета, за исключением нижней челюсти. За ЗК идут височные, теменные кости и нижняя челюсть.

Свое положение в пространстве анатомического региона головы КК и ЗК занимают в момент внутриутробного формирования и развития плода, реализации этапов биомеханизма родов и в постнатальном периоде.

При физиологических родах кости черепа занимают определенное положение, смещаясь по физиологическим осям и анатомическим плоскостям. Паттерн взаиморасположения положения костей черепа относительно друг друга зависит от целого ряда факторов: вида предлежания плода, положения стреловидного шва по отношению к лонному сочленению, скорости изгнания плода, характера и вида родовспомогательных мероприятий, антропометрических особенностей строения таза матери. Они могут менять свое взаиморасположение в результате травматизации во время родов.

При родоразрешении путем кесарева сечения в большинстве случаев наблюдается нарушение структурно-функционального положения костей черепа и тела в целом. При плановом кесаревом сечении после начала схваток негативные последствия сводятся к минимуму, но не нивелируются полностью, по сравнению с естественными родами. Разрез на матке составляет около 15 см, в то время как окружность плечиков — около 30–35 см. Следовательно, при извлечении плода прикладывается усилие, которое может привести к травме его шейного отдела позвоночника, в том

числе С0–С1–С2, и опосредованно повлиять на положение костей черепа.

Цель исследования — изучить литературные данные об анатомическом обосновании влияния вариативности структурно-функционального положения затылочной (*os occipitale*) и клиновидной (*os sphenoidale*) костей на процесс формирования других костей черепа в период внутриутробного развития и после реализации биомеханизма естественных родов или операции кесарева сечения.

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ЛИЦЕВЫМ И МОЗГОВЫМ ОТДЕЛАМИ ЧЕРЕПА В НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЕ

Кости лицевого и мозгового отделов черепа связаны между собой. Их формирование и рост происходит неравномерно на протяжении всего периода развития человека. В зарубежной и отечественной литературе нет достаточной информации о возможном влиянии костей основания черепа на формирование лицевого черепа, при этом было выдвинуто несколько теорий относительно структурных взаимоотношений между передней частью основания черепа и лицевым черепом у людей и приматов.

Морфогенез костей свода черепа и лицевого комплекса является длительным, он начинается в раннем эмбриогенезе и завершается в зрелом возрасте. У человека конечная точка роста свода черепа определяется после сращения связанных костей на третьем десятилетии жизни. Однако в лицевом комплексе кости остаются разделенными фиброзным сращением до 60–75 лет.

В работе К. П. Клингенберга (2014) подчеркивается многофакторность функциональной интеграции черепных костей, которая может формироваться в результате механических, онтогенетических, эпигенетических и/или генетических факторов [3].

D. Enlow (начиная с конца 1960-х и в течение 1970-х гг.) было высказано несколько теорий о взаимосвязи между костями лицевого и мозгового отделов черепа. Одна из них говорит о наличии связи между степенью прогнатии и межглазничным расстоянием и о том, что люди с узкими и длинными основаниями черепа имеют более узкие лица, чем люди с широкими основаниями черепа. Другое предположение касалось того, что при долихоцефалическом типе роста лицевого черепа, лица более вытянуты в сагиттальном направлении, чем при брахицефалическом типе роста [4].

Наиболее важные факторы эволюционных изменений лицевого скелета включают прогнатизм, т. е. угловое соотношение между лицом и основанием черепа, и боковую проекцию лица, которая описывает степень, до которой профиль лица выступает вперед. В результате исследований боковых рентгенограмм ископаемых черепов D. E. Lieberman (1988; 1998) пришел к выводу, что

изменения в основании черепа привели к уплощению профиля у человека. Например, у современного человека длина средней черепной ямки примерно на 25 % короче, чем у неандертальцев, в то время как различия в длине передней черепной ямки и длине лица незначительны [5].

Кроме того, D. E. Lieberman, C. F. Ross и M. J. Ravosa сделали предположение, что к уплощению профиля черепа привело смещение костей его основания друг к другу – сгибание (флексия) основания черепа или увеличение его ангуляции (положение под определенным углом) [6].

D. K. Enlow считает, что в синхондрозах происходит движение костей по типу вращения двери на дверных петлях, и флексия является результатом увеличения эндохондриальной активности в верхней части синхондроза [4].

В качестве альтернативы функциональным адаптациям или случайным изменениям были предложены модели эволюционной интеграции и интеграции развития, которые связывают крупномасштабные эволюционные изменения размера и положения лица со сдвигами в развитии топологии мозга и/или основания черепа и эмбриологическими взаимодействиями мозга и лица (Enlow, 1990; Rosas, 1992; Ross and Ravosa, 1993; Ross et al., 2004; Lieberman, 2011; Marcucio et al., 2011) [6].

Ряд работ посвящен изучению вариантной анатомии тела КК и клиновидных пазух. В результате проведенных измерений была отмечена более сильная их пневматизация при долихоцефалическом типе лицевого черепа, чем при нормоцефалическом и брахицефалическом. Достоверные различия размеров клиновидной пазухи чаще определялись между крайними типами черепов (с брахицефалическим и долихоцефалическим типами роста). В результате корреляционного анализа было установлено, что между продольными размерами тела КК и диаметрами мозгового черепа имеются преимущественно средние и слабые связи, а сильные – между широтными размерами КК и диаметрами мозгового черепа [7]. При изучении вариантов анатомического строения клиновидных пазух не проводилось корреляции с данными краниометрии [8].

В противоположность к вышеописанному, существует мнение, что рост лицевого отдела черепа происходит вообще независимо от костей его основания, т. к. заканчивает свое развитие гораздо позже формирования мозга и других частей черепа [9]. К 16 – 18 годам, т. е. через 10 лет после окончания формирования мозговой части черепа, формируется 95 % лица [10]. Кроме того, кости лицевого черепа постепенно перемещаются в процессе жизни человека.

M. Bastir и A. Rosas разделяют это предположение только частично, говоря, что только латеральные структуры основания черепа влияют на формирование его лицевой части [6]. Однако такое

предположение сделано на основе изучения двухмерных рентгеновских изображений.

Таким образом, можно считать, что тема влияния костей основания черепа на формирование лицевого черепа изучена и освещена в литературе недостаточно.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

Применение метода МРТ является важным диагностическим инструментом для выявления структурно-функционального положения костей черепа.

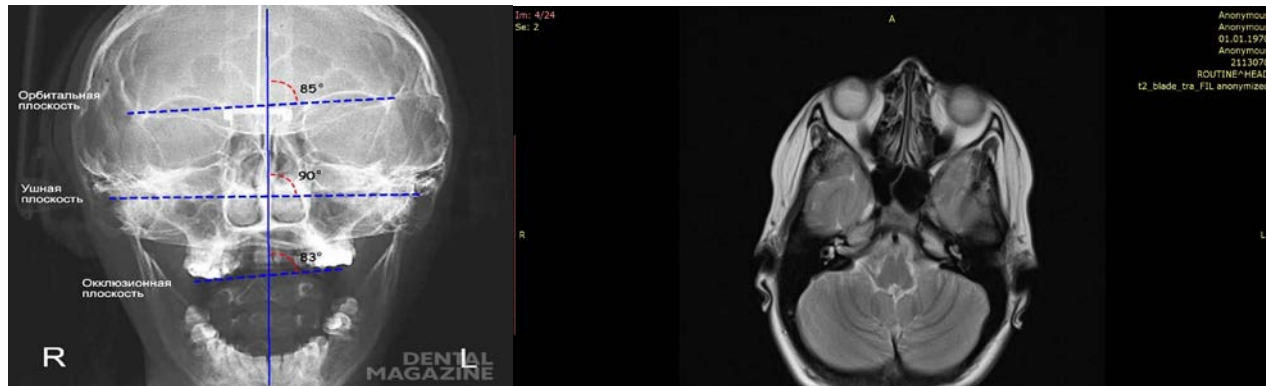
В качестве примера рассмотрим одно из изображений МРТ. Как видно на рис. 6, ЗК (os occipitale) и КК (os sphenoidale) наклонены в одну сторону по оси «nasion-opisthion». При этом большое крыло КК (ala maior ossis sphenoidae) и ее тело (corpus ossis sphenoidalis), а также чешуя ЗК (squamae os occipitii) находятся с одной стороны ниже, чем с другой, и совершают поворот по собственным вертикальным осям через тело КК (corpus ossis sphenoidalis) в одну сторону и через большое затылочное отверстие (foramen magnum) ЗК (os occipitale) в другую.

Следовательно, с одной стороны от бугорка турецкого седла (tuberculum sellae) расстояние между задними наклоненными отростками (processus clinoidae posterior) КК и базилярной частью (pars basilaris) ЗК (os occipitale) будет больше, чем с другой.

Адаптационно под взаиморасположение КК и ЗК структурно-функционально подстраиваются не только первый и второй шейные позвонки, но и вся дуга позвоночника и тело в целом.

Учитывая эти взаимоотношения, в тех случаях, когда первично изменяется положение ЗК, первый и второй шейные позвонки адаптируются, совершая ротацию, латерофлексию и флексию/экстензию. Это, в свою очередь способствует инициации формирования соматической дисфункции по типу нисходящей сколиотической или кифотической дуги. Соматические дисфункции С0 – С1 будут оказывать влияние на анатомическое положение позвоночного столба, крестца и всего тела человека по трем осям, в трех плоскостях. Это в дальнейшем приведет к формированию сколиотической, либо кифосколиотической деформации позвоночника. Из этого следует, что положение КК и ЗК оказывает непосредственное влияние на шейный отдел позвоночника и влечет за собой цепочку адаптаций, приводящих к патологическим изменениям позвоночного столба.

Как отмечает К. И. Солодкая в диссертационной работе «Оценка влияния положения костей основания черепа на развитие аномалий окклюзии зубных рядов» (2022), ссылаясь на данные Э. Г. Агаджаняна (2011), при гиперфлексии происходит подъем СБС с ротацией обеих костей на их трансверзальных осях вращения, что приводит к внешнему вращению височных костей, позиционируя суставные впадины ВНЧС медиально и



Снимок МРТ головы человека при боковом наклоне тела и большого крыла КК и чешуи ЗК по оси «nasion-opisthion» в одну сторону и с ротацией этих костей по собственным вертикальным осям в противоположные стороны относительно друг друга

MRI image of a human head with a lateral tilt of the body and a large wing of the sphenoid bone and squama of the occipital bone along the «nasion-opisthion» axis in one direction and with rotation of these bones along their own vertical axes in opposite directions relative to each other

дистально. Это, в свою очередь, определяет, как дистальное положение мышечков, так и ретропозицию нижней челюсти и отражает влияние СБС на ВНЧС и зубочелюстную систему.

Так как организм является единой системой, элементы которой непрерывно оказывают взаимное влияние друг на друга, к дестабилизации нормального функционирования зубочелюстной системы и развитию аномалий окклюзии зубных рядов могут привести факторы, не имеющие непосредственного отношения к окклюзии.

«Фундаментом» лицевого черепа является основание черепа, в особенности КК, поэтому актуальными являются исследования костей основания черепа с точки зрения выявления причин формирования зубочелюстных аномалий и диагностики степени их тяжести.

В работах по краниальной остеопатии описаны случаи нарушения взаиморасположения костей черепа, связанные с родовыми травмами или травмами, перенесенным человеком в раннем возрасте, которые повлекли за собой формирование зубочелюстных аномалий. Однако диагностика в краниальной остеопатии осуществляется, в основном, по данным внешнего осмотра и специальных мануальных приемов. Остеопатами не проводится анализ положения костей черепа по данным лучевых методов.

В статье В. А. Осипова, А. Н. Пастухова, О. И. Курбатова, Ю. П. Потехиной «Гистологическое исследование синхондрозов черепа, функционально значимых в краниальной остеопатической концепции» говорится, что сочленение между КК и ЗК характеризует себя как временный синхондроз. С возрастом в нем происходит замещение хрящевой ткани на костную. Исследования показывают полное отсутствие хрящевого компонента у лиц среднего и пожилого возраста. При этом амениторемный и клиновидно-каменистый синхондрозы сохраняют хрящевой компонент в течение всей

жизни. Во всех синхондрозах отмечается отсутствие сосудистых и невралгических структур и выявлено наличие выраженного сосудистого русла в костной ткани, что подчеркивает значимость жидкостного и эластического компонентов в хрящевых и костных тканях как точек приложения остеопатических техник [11].

В работе «Изменения функциональной активности фибробластов в процессе моделирования компрессии, гиперкапнии и гипоксии» (2019 г., И. А. Аптекарь, Е. Г. Костоломова, Ю. Г. Суховой) авторы отмечают, что в процессе адаптации соединительной ткани к факторам внешней среды ведущая роль отводится реакциям со стороны организма в целом, соединительной ткани, и морфометрическим и синтетическим функциям фибробластов в частности [10].

В условиях эксперимента (in vitro) проводилось моделирование компрессии, гиперкапнии и гипоксии культуры фибробластов человека.

В ответ на эти изменения условий окружающей среды фибробласты изменяют локальную среду обитания (межклеточное вещество, межклеточный матрикс) за счет изменения соотношения эластина, коллагена и гликозаминогликанов. Адаптируются морфологически (меняя форму). Компрессия и гиперкапния обладают наиболее повреждающим действием на основные клетки соединительной ткани.

Прямая зависимость степени реакции фибробластов на характер воздействия факторов окружающей среды позволяет сформулировать алгоритм последовательности их устранения в процессе коррекции. Первоначально устраняется компрессия, нарушение венозного кровообращения и восстановление артериального кровообращения, и устранение гипоксии.

В статье К. R. Meltzer, P. R. Standley «Modeled repetitive motion strain and indirect osteopathic manipulative techniques in regulation of human

fibroblast proliferation and interleukin secretion (J Am Osteopath Assoc. 2007; 107(12):527–36) показано, что фибробласты, подвергшиеся повторяющемуся ротационному напряжению, секретировали несколько провоспалительных интерлейкинов через 24 часа после прекращения нагрузки, при этом значительно повышалась секреция IL-1альфа, IL-1бета, IL-2, IL-3, IL-6 и IL-16. Через этот промежуток времени после прекращения напряжения штамма фибробласты, подвергнутые повторяющемуся механическому повреждению, также секретировали повышенное количество противовоспалительного IL-1га и демонстрировали на 15 % меньшую пролиферацию по сравнению с исходными клетками ($p < 0,05$).

Фибробласты, подвергшиеся остеопатическим и мануальным техникам, при анализе через сутки после врачебного мануального воздействия не показали повышенной секреции интерлейкина или пролиферации. Тем не менее, они продемонстрировали снижение провоспалительной секреции IL-3 на 44 % по сравнению с исходными клетками ($p < 0,05$).

Мишель Дикерсон, Сьюзен Мерфи, Натали Ипполит, Пер Гуннар Бролинсон и Памела Ван-деВорд в работе «Остеопатия в краниальной области как метод ускорения восстановления после черепно-мозговой травмы» говорят о том, что краниальная остеопатическая манипулятивная медицина является новой стратегией восстановления пострадавших, на основе данных об анатомо-физиологических механизмах черепа и их взаимосвязи с организмом в целом. Сюда входит система диагностических и лечебных методов мануальной медицины с применением для профилактики и лечения заболеваний или травм.

На формирование паттерна взаиморасположения костей черепа новорожденного после реализации биомеханизма родов, в том числе оказывают влияние взаиморасположение верхних шейных позвонков. А именно С1 – С2.

Изменение общего анатомо-физиологического паттерна может быть сформировано, например, комбинацией латерального наклона КК в одну сторону и латерального наклона ЗК в другую сторону в сочетании со значимым изменением взаиморасположения затылочной кости и С1 – С2. Приведенная в данном примере комбинация расположения костей головы и верхних шейных позвонков может быть этиологическим фактором формирования нисходящей сколиотической дуги, в виде С-образного, или S-образного сколиотического нарушения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В момент реализации этапов биомеханизма естественных родов или кесарева сечения клиновидно-затылочный синхондроз занимает определенное структурно-функциональное положение, которое,

в свою очередь, влияет на формирование паттерна микроподвижности остальных костей черепа и организма в целом. Этот факт имеет очень большое значение для врачей разных специальностей: неврологов, нейрохирургов, стоматологов и специалистов челюстно-лицевой хирургии. Мягкие ткани родового канала по мере прохождения плода растягиваются, оказывая сопротивление продвигающемуся плоду. Костная основа родового канала имеет неодинаковые размеры в различных плоскостях, что вызывает давление на кости черепа.

Одно из важных мест в лечебных мероприятиях должна занимать целенаправленная коррекция соматических дисфункций клиновидно-затылочного синхондроза, т.к. это одно из необходимых условий полноценного восстановления функциональных возможностей мозговых структур и соотношения костей черепа.

Практическая значимость исследования. На основании анализа результатов исследования планируется создание интерактивной программы, позволяющей визуализировать происходящие изменения в режиме реального времени и прогнозировать риски возникновения нарушений структурно-функциональной адаптации костей черепа в процессе жизнедеятельности, роста и развития. Результаты исследований могут быть использованы в процессе моделирования специализированной медицинской помощи по стоматологии, остеопатии, неврологии, в том числе для снижения риска осложнений после дентальной имплантации.

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. Гайворонский И. В. Анатомия и физиология человека: учебник – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. – 672 с.
2. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. Анатомия человека. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2023. – 896 с.
3. Klingenberg C. P. Studying morphological integration and modularity at multiple levels: Concepts and applications // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological

Sciences. – 2014. – Vol. 369, Issue 1642. – 20130249. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0249>.

4. *Enlow D. H.* Essentials of Facial Growth. – Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1996. – 300 p.

5. *Lieberman D. E., McBratney B. M., Krovitz G.* The evolution and development of cranial form in Homosapiens // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2002. – Vol. 99, № 3. – P. 1134–1139. <https://doi.org/10.1073/pnas.022440799>.

6. *Bastir M., Rosas A.* Cranial base topology and basic trends in the facial evolution of Homo // Journal of Human Evolution. – 2016. – Vol. 91. – P. 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2015.11.001>.

7. *Небожин А. И., Андреева Т. Е., Дрожжина Г. Р.* Морфологическое особенности соединения костей мозгового черепа (антропологическое исследование) // Материалы III конференции «Актуальные вопросы мануальной медицины и вертеброневрологии». – М., 1996. – С. 132–138.

8. *Лиём Т., Доблер Т. К.* Руководство по структурально остеопатии [пер. с англ. Ю. С. Кныш]. – М.: Эксмо; 2019; 704 с.

9. *Неттер Ф.* Атлас анатомии человека; пер. с англ.; под ред. Николенко В. Н. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. – 952 с.

10. *Аптекарь И. А., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г.* Изменения функциональной активности основных клеток соединительной ткани у пациентов, перенесших корона-вирусную инфекцию (в анамнезе SARS-CoV-2)., 2019. НЕ НАШЛА, ЕСТЬ ПОХОЖЕЕ 2024 ГОДА.

11. *Осипов В. А., Пастухов А. Н., Курбатов О. И., Потехина Ю. П.* Гистологическое исследование синхондрозов черепа, функционально значимых в краниальной остеопатической концепции // Российский остеопатический журнал. – 2021. – Т. 55, № 4. – С. 29–38. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2021-4-29-38>.

12. *Аптекарь И. А., Абрамова Е. В.* Кинетические дисфункции сфенобазиллярного синхондроза (паттерны). Учебно-методическое пособие. – Тюмень: 2017.

13. *Аптекарь И. А., Абрамова Е. В., Мельников П. А.* Остеопатия в акушерстве. Учебное пособие. – Тюмень: 2015.

14. *Новосельцев С. В.* Остеопатия 1: Учебник для высших учебных заведений – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ; 2022; 688 с.

15. *Синельников Р. Д., Синельников Я. Р., Синельников А. Я.* Атлас анатомии человека. В 4 томах. Том 1: Учение о костях, соединениях костей и мышцах: учебное пособие. – М.: Новая волна; 2018. – 487 с.

16. *Хомутов А. Е., Кульба С. Н.* Антропология: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Феникс; 2008. – 378 с.

17. *Обухова Л. А., Чевагина Н. Н.* Функциональная анатомия черепа: учебно-методическое пособие. – Новосибирск: Новосиб. гос. ун-т; 2011; 74 с.

18. *Гайворонский А. В., Гайворонский А. И., Пажинский Л. В.* Вариантная анатомия решетчатого лабиринта и клиновидной пазухи у человека // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – Сер. 11, №. 1. – С. 86–89.

19. *Любимова З. В., Никитина А. А.* Возрастная анатомия и физиология в 2 т. Том 1. Организм человека, его регуляторные и интегративные системы: Учебник для СПО. – Люберцы: Юрайт; 2016. – 447с.

20. *Сатин М. Р.* Анатомия человека. Атлас. В 3 томах. Том 1. Учение о костях, соединениях костей и мышцах. Учебное пособие. – М.: Практическая Медицина; 2016. – 424 с.

21. *Гарольд И. М.* Остеопатия в краниальной области. – М.: Издательство: Меридиан-С; 2010. – 336 с.

22. *Мохов Д. Е., Белаиш В. О., Кузьмина Ю. О. и др.* Остеопатическая диагностика соматических дисфункций: Клинические рекомендации. СПб: Невский ракурс; 2015. – 90 с.

23. *Мохов Д. Е., Аптекарь И. А., Белаиш В. О. и др.* Основы остеопатии: Учебник для ординаторов. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. – 400 с.

REFERENCES

1. Gaivoronsky I. V. Human anatomy and physiology: textbook. M., GEOTAR-Media, 2019, 672 p. (In Russ.).

2. Prives M. G., Lysenkov N. K., Bushkovich V. I. Human anatomy. M., GEOTAR-media, 2023, 896 p. (In Russ.).

3. Klingenberg C. P. Studying morphological integration and modularity at multiple levels: Concepts and applications // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2014;369(Issue 1642):20130249. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0249>.

4. Enlow D. H. Essentials of Facial Growth. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 300 p.

5. Lieberman D. E., McBratney B. M., Krovitz G. The evolution and development of cranial form in Homosapiens // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002;99(3):1134–1139. <https://doi.org/10.1073/pnas.022440799>.

6. Bastir M., Rosas A. Cranial base topology and basic trends in the facial evolution of Homo // Journal of Human Evolution. 2016;91:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2015.11.001>.

7. Nebozhin A. I., Andreeva T. E., Drozhzhina G. R. Morphological features of the connection of the bones of the cerebral skull (anthropological study) // Proceedings of the III conference “Topical issues of manual medicine and vertebroneurology”. M., 1996, pp. 132–138. (In Russ.).

8. Liem T., Dobler T. K. Manual of structural osteopathy [trans. from English. Yu. S. Knysh]. M., Eksmo, 2019, 704 p. (In Russ.).

9. Netter F. Atlas of Human Anatomy; translated from English; ed. V. N. Nikolenko. M., GEOTAR-Media, 2022, 952 p. (In Russ.).

10. Аптекарь И. А., Костоломова Е. Г., Суховой Ю. Г. Изменения функциональной активности основных клеток соединительной ткани у пациентов перенесших корона-вирусную инфекцию (в анамнезе SARS-CoV-2)., 2019.

11. Osipov V. A., Pastukhov A. N., Kurbatov O. I., Potekhina Yu. P. Histological examination of cranial synchondroses as functionally significant elements in the cranial osteopathic concept // Russian Osteopathic Journal. 2021;(4):29–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2021-4-29-38>.

12. Aptekar I. A., Abramova E. V. Kinetic dysfunctions of sphenobasilar synchondrosis (patterns). Educational and methodical manual. Tyumen, 2017. (In Russ.).

13. Aptekar I. A., Abramova E. V., Melnikov P. A. Osteopathy in obstetrics. Study guide. yumen: 2015. (In Russ.).

14. Novoseltsev S. V. Osteopathy 1: Textbook for higher educational institutions – 2nd ed. Moscow, MEDpress-inform, 2022, 688 p. (In Russ.).

15. Sinelnikov R. D., Sinelnikov Ya. R., Sinelnikov A. Ya. Atlas of human anatomy. In 4 volumes. Volume 1: The doctrine of bones, joints of bones and muscles: textbook. M., New Wave, 2018, 487 p. (In Russ.).

16. Khomutov A. E., Kulba S. N. Anthropology: textbook. Rostov-on-Don: Phoenix, 2008, 378 p. (In Russ.).

17. Obukhova L. A., Chevagina N. N. Functional anatomy of the skull: an educational and methodical manual. Novosibirsk, Novosibirsk State University, 2011, 74 p. (In Russ.).

18. Gaivoronsky A. B., Gaivoronsky A. I., Pazhinsky L. V. Variant anatomy of the lattice labyrinth and the wedge-shaped

sinus in humans // Bulletin of St. Petersburg University. 2007;11(1):86–89. (In Russ.).

19. Lyubimova Z. V., Nikitina A. A. Age-related anatomy and physiology in 2 vols. Volume 1. The human body, its regulatory and integrative systems: Textbook for SPO. Lyubertsy, Yurayt, 2016, 447 p. (In Russ.).

20. Sapin M. R. Human anatomy. Atlas. In 3 volumes. Volume 1. The doctrine of bones, joints of bones and muscles. Study guide. M., Practical Medicine, 2016, 424 p. (In Russ.).

21. Harold I. M. Osteopathy in the cranial region. M., Publishing House, Meridian-C, 2010, 336 p. (In Russ.).

22. Mokhov D. E., Belash V. O., Kuzmina Ju. O. et al. Osteopathic Diagnosis of Somatic Dysfunctions: Clinical Recommendations. St. Petersburg, Nevskij rakurs, 2015, 90 p. (In Russ.).

23. Mokhov D. E., Aptekar I. A., Belash V. O. et al. The basics of osteopathy: A textbook for residents. M., GEOTAR-Media, 2020, 400 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Муравьев Илья Олегович, врач-остеопат, Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии», очный аспирант кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0009-0004-4381-9451, SPIN: 2978-1743; **Аптекарь Владислав Игоревич**, врач-остеопат, Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии», очный аспирант кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0009-0001-9992-1162; **Аптекарь Игорь Александрович**, кандидат медицинских наук, директор, Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии», врач-остеопат, невролог, мануальный терапевт, главный внештатный специалист по остеопатии Уральского федерального округа (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0009-0000-3612-402X, SPIN: 5829-8121; **Вихарева Лариса Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, директор института фундаментальной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0001-6864-4417, SPIN: 8574-1589; **Абрамова Елена Витальевна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии, Тюменский государственный медицинский университет, главный внештатный специалист по гигиене детей и подростков Департамента здравоохранения Тюменской области, зав. отделением детской остеопатии, Тюменский институт мануальной медицины «Клиника семейной остеопатии», педиатр, врач-остеопат, мануальный терапевт (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0009-0009-3630-1810, SPIN: 9912-2569; **Лебедев Илья Аркадьевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры остеопатии и традиционной медицины, Тюменский государственный медицинский университет (г. Тюмень, Россия), ORCID: 0000-0001-5405-7182, SPIN: 6155-1308.

Information about authors

Muravyov Ilya O., Osteopathic Physician, Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy», Intramural Postgraduate Student of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen state medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0009-0004-4381-9451, SPIN: 2978-1743; **Aptekar Vladislav I.**, Osteopathic Physician, Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy», Intramural Postgraduate Student of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen state medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0009-0001-9992-1162; **Aptekar Igor A.**, Cand. of Sci. (Med.), Director, Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy», Osteopathic Physician, Neurologist, Manual Therapist, Chief Freelance Osteopathic Specialist of the Ural Federal District (Tyumen, Russia), ORCID: 0009-0000-3612-402X, SPIN: 5829-8121; **Vikhareva Larisa V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Director of the Institute of Fundamental Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0001-6864-4417, SPIN: 8574-1589; **Abramova Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases and Polyclinic Pediatrics, Tyumen State Medical University, Chief Specialist in the Hygiene of Children and Adolescents at the Department of Healthcare of the Tyumen Region, Head of the Department of Pediatric Osteopathy, Tyumen Institute of Manual Medicine «Clinic of Family Osteopathy», Osteopathic Physician, Pediatrician, Manual Therapist (Tyumen, Russia), ORCID: 0009-0009-3630-1810, SPIN: 9912-2569; **Lebedev Ilya A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Osteopathy and Traditional Medicine, Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia), ORCID: 0000-0001-5405-7182, SPIN: 6155-1308.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 578.347-08 : 615.37

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-37-44>

**А. М. Нифонтова¹, А. Н. Горшков^{1*}, Н. Е. Гюлиханданова¹, О. В. Шнейдер¹,
Б. И. Асланов^{1,2}, А. Е. Гончаров^{1,2}, Д. А. Лиознов^{1,3}**

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва толстого, д. 6-8

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ФАГОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ НЕНАПРАВЛЕННОЙ УСКОРЕННОЙ ЭВОЛЮЦИИ БАКТЕРИОФАГОВ

Поступила в редакцию 12.12.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Резистентность бактерий к антимикробным препаратам — это одна из актуальных медицинских проблем, требующих срочного решения. Тяжесть протекания инфекционных заболеваний, вызванных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, является толчком к поиску иных вариантов терапии, в частности, применению бактериофагов в качестве антимикробных агентов. Потенциально фаговая терапия может быть использована и как дополнение к антибиотикам, и в качестве замены последним. Однако выделение нативного бактериофага — это трудоемкий и продолжительный по времени процесс. Кроме того, в ходе взаимодействия бактерий и фагов развиваются механизмы бактериальной защиты, направленные на ускользание от фагового воздействия. Применение технологий ускоренной эволюции, в основе которых лежит изменение генотипов бактериофагов, может быть решением этой проблемы. Полученные таким образом вирусы могут иметь уникальные свойства, помогающие не только преодолевать бактериальные механизмы устойчивости, но и расширяющие спектр литической активности, что дает возможность их применения даже в условиях постоянной эволюции бактерий. Кроме того, новые мутации могут улучшить стабильность фагов при их хранении в виде препаратов для фаговой терапии. В целом, технологии ускоренной эволюции, включая рекомбинации по протоколу Аппельмана, химический и температурный мутагенез, модификации фагов с помощью ультрафиолетового излучения, процедуры коэволюции фагов и бактерий, представляют собой доступные и сравнительно недорогие, но при этом эффективные методы преобразования фаговых геномов для расширения возможностей применения бактериофагов в медицинской практике.

Ключевые слова: фаготерапия, ускоренная эволюция, протокол Аппельмана, химический мутагенез, ненаправленная эволюция бактериофагов

Для цитирования: Нифонтова А. М., Горшков А. Н., Гюлиханданова Н. Е., Шнейдер О. В., Асланов Б. И., Гончаров А. Е., Лиознов Д. А. Совершенствование фаготерапии на основе методов ненаправленной ускоренной эволюции бактериофагов. *Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):37–44. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-37-44>.

* **Автор для связи:** Андрей Николаевич Горшков, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, 197376, Россия, ул. Профессора Попова, д. 15/17. E-mail: angorsh@yahoo.com.

**Anna M. Nifontova¹, Andrey N. Gorshkov^{1*}, Natalia E. Gyulikhhandanova¹,
Olga V. Shneider¹, Batyrbek I. Aslanov^{1,2}, Artemiy E. Goncharov^{1,2}, Dmitry A. Lioznov^{1,2}**

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza
15/17, Professor Popov str., Saint-Petersburg, Russia, 197376

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov
47, Piskarevsky pr., Saint Petersburg, Russia, 195067

³ Pavlov University
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

IMPROVEMENT OF PHAGE THERAPY BASED ON METHODS OF NON- DIRECTIONAL ACCELERATED EVOLUTION OF BACTERIOPHAGES

Received 12.12.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Bacterial resistance to antimicrobials is one of the actual medical problems that require urgent solutions. The severity of the course of infectious diseases caused by multidrug-resistant bacteria is an impetus for the search for other treatment options, in particular, the

use of bacteriophages as antimicrobial agents. Potentially, phage therapy can be used both as an addition to antibiotics and as a substitute for the latter. However, isolation of a native bacteriophage is a laborious and time-consuming process. In addition, during the interaction of bacteria and phages, bacterial defense mechanisms develop, aimed at evading phage exposure. The use of accelerated evolution technologies based on changing the genotypes of bacteriophages may be a solution to this problem. Viruses obtained in this way can have unique properties that help not only overcome bacterial resistance mechanisms, but also expand the range of lytic activity, which makes it possible to use them even in conditions of constant bacterial evolution. In addition, new mutations can improve the stability of phages when they are stored as drugs for phage therapy. In general, accelerated evolution technologies, including Appelman protocol recombination, chemical and thermal mutagenesis, modification of phages using ultraviolet radiation, and phage and bacterial coevolution procedures, are affordable and relatively inexpensive, but at the same time effective methods for converting phage genomes to expand the possibilities of using bacteriophages in medical practice.

Keywords: phage therapy, accelerated evolution, Appelman's protocol, chemical mutagenesis, undirected bacteriophage evolution

For citation: Nifontova A. M., Gorshkov A. N., Gyulikhandanova N. E., Shneider O. V., Aslanov B. I., Goncharov A. E., Lioznov D. A. Improvement of phage therapy based on methods of non-directional accelerated evolution of bacteriophages. The Scientific Notes of Pavlov University. 2025;32(4):37–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-37-44>.

* **Corresponding author:** Andrey N. Gorshkov, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 5/17, Professor Popov str., Saint Petersburg, Russia, 197376. E-mail: angorsh@yahoo.com.

Нарастающий кризис устойчивости бактерий к противомикробным препаратам представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения, поскольку патогены, имеющие множественную лекарственную резистентность, ежегодно вызывают миллионы инфекций. По оценке Всемирной организации здравоохранения, бактериальная резистентность к антибиотикам стала непосредственной причиной 1,27 млн смертей в 2019 г.; кроме того, около 5 млн смертей вызвано состояниями, осложненными бактериальными инфекциями, не поддающимися лечению с использованием традиционной антимикробной терапии [1]. Таким образом, научной проблемой, имеющей важнейшее практическое значение, является поиск, разработка и внедрение препаратов, альтернативных применению антибиотиков и химиотерапевтических средств. Возможным вариантом представляется использование терапевтических вирулентных бактериофагов с широким спектром антибактериальной активности [2–4]. Ряд исследователей описывают успешные случаи применения бактериофагов в качестве терапии, так, при применении фагов против инфекций, вызванных резистентными к антимикробной терапии *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* у пациентов в хроническом критическом состоянии, нуждающихся в длительной медицинской помощи в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии и находящихся на отделении более 21 дня, доля микст-инфекций у пациентов основной группы (41 человек) по сравнению с пациентами контрольной группы (38 человек) снизилась с 36 % до 20 %, развитие пневмоний наблюдалось реже у пациентов основной группы (за 7 дней 12,2 % против 31,6 % контрольной) [5]. Другое исследование описывает развитие нозокомиальных инфекций полирезистентных *K. pneumoniae* у пациентов с тяжелым течением COVID-19, где применение поливалентного бактериофага позволило элиминировать бактериальную инфекцию без применения традиционных антимикробных препаратов [6].

Фаговая терапия может быть использована как в сочетании с антибиотиками, так и в качестве замены последним [7–10]. Существует опыт применения такой терапии у ребенка двух лет: после хирургической стабилизации позвоночника развилось инфекционное осложнение, вызванное полирезистентным штаммом *K. pneumoniae*; традиционное антимикробное лечение не давало значительного эффекта, при добавлении к терапии поливалентного антиклебсиеллезного бактериофага бактериальный титр снизился, при выписке патоген в мазке не обнаруживался [11]. В другом случае при включении поливалентных бактериофагов в комплексное лечение послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в ургентной хирургии наблюдалось снижение риска возникновения внутрибольничных раневых ассоциаций и торможение процесса нарастания антибиотикорезистентности патогенных штаммов [12].

Современные молекулярно-биологические методы (секвенирование нового поколения, электронная микроскопия и пр.) активно применяются для подробной характеристики бактериофагов. В настоящее время разработаны, описаны и регламентированы методические приемы, критерии и шкалы, используемые при работе с бактериофагами. В микробиологических лабораториях могут проводиться исследования по определению спектра литической активности фаговых частиц (способности вирусов взаимодействовать со специфичным набором бактерий из репрезентативной коллекции штаммов), определение титра и индекса бактериофагов в отношении чувствительных к нему бактерий для создания терапевтических средств и количества фагов в объектах окружающей среды как санитарного показателя [13, 14].

Нужно отметить, что выделение нативного бактериофага — это трудоемкий и продолжительный по времени процесс. Кроме того, в ходе взаимодействия бактерий и фагов развиваются механизмы бактериальной защиты, направленные на избежание фагового воздействия [15]. На эффективность

фаговой терапии влияет ряд факторов, в их числе как процесс адсорбции фага на поверхности бактериальной клетки, так и способы защиты бактерий, такие как изменение поверхностных рецепторов или включение систем рестрикции-модификации [16]. Применение технологий ускоренной эволюции, в основе которых лежит изменение генотипов бактериофагов, может быть решением этих проблем. Полученные таким образом фаги могут иметь уникальные свойства, помогающие не только преодолевать бактериальные механизмы устойчивости, но и расширяющие спектр литической активности, что дает возможность их применения даже в условиях постоянной эволюции бактерий. Кроме того, фаги с мутантным геномом, полученные в ходе применения технологий ненаправленной эволюции, могут лучше сохранять стабильность при их хранении в виде препаратов для терапии.

Хорошо известно, что бактериофаги демонстрируют высокую специфичность к бактериям-хозяевам, имея узкую направленность действия не только против определенного вида бактерий, но нередко и против конкретных штаммов. Такая специализация в основном определяется взаимодействием между белками на поверхности фаговой частицы и бактериальными рецепторами [16]. Разумеется, взаимодействие между бактериями и фагами привело к появлению ряда механизмов бактериальной защиты, но и бактериофаги, в свою очередь, способны вырабатывать стратегии преодоления этих механизмов [17]. Эти стратегии являются результатом мутаций в геномах фагов, появляющихся с разной скоростью. Скорость возникновения мутаций оценивается путем анализа числа мутаций в популяции за определенный промежуток времени [18]. Экспериментальные данные оценивают скорость появления мутаций в 10^{-10} на нуклеотид в одном раунде репликации для бактерий и от 10^{-7} до 8×10^{-7} мутаций на нуклеотид в одном раунде репликации для бактериофагов, чей геном образован двуцепочечной ДНК [19]. Другие исследования указывают скорости мутаций от 2×10^{-4} до $4,7 \times 10^{-3}$ для вирулентных бактериофагов [20].

Характерной особенностью генома бактериофагов является его мозаичность, где каждый модуль представляет собой один или несколько генов [21, 22]. Причиной возникновения такого мозаицизма является процесс негомологичной рекомбинации генов, который впервые был изучен на примере фага λ и далее подтвержден полногеномным секвенированием нечетных Т-фагов [23]. Благодаря такой структуре генома становятся возможными генетические механизмы рекомбинации и появления спонтанных мутаций, вследствие чего бактериофаг способен приобретать литическую активность в отношении бактерий, которые ранее были устойчивы к нему, т. е. к расширению

спектра литической активности фага [24]. Этот принцип лежит в основе технологии (или протокола) Аппельмана [25, 26]. По протоколу Аппельмана один или несколько фагов в составе фагового коктейля выращиваются на пуле, состоящем из нескольких бактериальных культур, в числе которых могут быть как чувствительные к данным вирусам штаммы, так и резистентные образцы. При этом поддерживается эволюционная неизменность бактерий, входящих в пулы. Последовательные пересевы (как правило, 10–30 пассажей) подобной смеси позволяют фагам приобретать способность к лизису ранее устойчивых штаммов бактерий. При этом отмечается, что процесс рекомбинации происходит быстрее в случае, если пассируется не один фаг, а несколько (по крайней мере, три разных фага) одновременно [24]. Имеются документированные примеры более быстрого достижения успеха в расширении литической активности: E. Morello et al. (2011) описывают значительное улучшение в лизирующей способности фагов, пассирующихся на клинических изолятах *Pseudomonas aeruginosa* после всего 5 пересевов [27]. Чувствительность ранее резистентных бактериальных штаммов возрастает по мере увеличения числа пассажей [26]. Эффективность работы фагов с расширенным спектром литической активности подтверждается спот-тестом и методом двойных агаровых слоев [28, 29].

Схожим с протоколом Аппельмана методом ненаправленной модификации является метод коэволюции бактерий и фагов. Технология данного метода отличается от метода Аппельмана тем, что фаг и бактерия-хозяин пересеваются в новую среду одновременно, что позволяет им постоянно коэволюционировать и адаптироваться к генетическим изменениям друг друга, таким образом, значительно повышается уровень инфективности бактериофагов [30]. Так, V. P. Friman et al. (2016) отмечают, что фаги, прошедшие несколько раундов коэволюции с клиническими изолятами *P. aeruginosa*, приобрели способность не только более эффективно лизировать бактерий синегнойной палочки других штаммов, но и лучше преодолевать защитные механизмы, используемые представителями этого вида патогена [30]. Другие исследования показывают, что частота возникновения бактериальной устойчивости к фагам, модифицированным в процессе коэволюции со штаммом РАО 1 *P. aeruginosa*, становится ниже по сравнению с нативными вирусами [31].

Еще одним методом ненаправленной ускоренной эволюции является использование физических факторов, вызывающих случайные мутации в геноме. Ультрафиолетовое (УФ, UV) облучение может быть использовано в качестве такого фактора. Нуклеиновые кислоты, составляющие фаговый геном, способны поглощать УФ-излучения разных типов (UVA, UVB или UVC), в результате чего

появляются повреждения РНК или ДНК, в частности, появление пиримидиновых димеров [32]. Устранение подобных повреждений приводит к появлению мутаций. Однако, поскольку воздействие ультрафиолетом может приводить к эрадикации вирусов, помимо подбора типа УФ-излучения важным является подбор сопутствующих условий, в частности, температуры и значений pH, при которых проводится облучение фаговых частиц. Так, для Т-четных фагов и фага RB69, инфицирующих штаммы *Escherichia coli*, приемлемыми для выживания и приобретения мутаций при облучении УФ-лучами являются повышенные температуры (30–43 °С) и щелочные значения pH (не ниже 9,0) [33]. Помимо этого, введение в среду фотосенсибилизаторов, таких как рибофлавин, и красителей, например, бриллиантового голубого, способствует выживаемости бактериофагов в процессе воздействия ультрафиолетовыми лучами типа А [34, 35]. Некоторые ранние работы описывали расширение спектра литической активности фагов (а именно, фага Т7), прошедших через модификацию посредством ультрафиолетового облучения, но большинство исследований фокусируется на стабильности, которую приобретают фаги после такого воздействия [36].

Другим обсуждаемым методом ненаправленной эволюции является применение высоких температур. В одном из исследований фаг Т7 пассировался при температурах от 58 °С (являющейся пороговой для исходного фага) и заканчивая 72 °С [37]. В результате этих экспериментов в шести популяциях Т7 фагов появилась 61 точечная мутация в 30 различных сайтах, 41 мутация возникла параллельно в 12 сайтах. Большая часть модификаций появилась в участках ДНК, кодирующих протеины хвоста фагов, меньшая — в тех сайтах, что ответственны за капсид. Предполагается, что мутации, влияющие на хвостовой участок фага, изменяют число хозяев, которые мутантный фаг способен инфицировать. В другой работе при проведении экспериментов по термостабилизации фага Ф6, специфичного к штаммам *Pseudomonas phaseolicola*, было обнаружено, что мутации, понижающие термостабильность, приводят к возрастанию скорости роста мутантных фагов по сравнению с нативным фагом [38]. Хотя авторы описываемых работ не ставили перед собой задачу исследования расширения спектра литической активности, вероятно, использование полученных ими данных для экспериментальной работы по определению изменений в круге хозяев бактериофагов. Кроме того, эксперименты по воздействию высоких температур на бактериофаги демонстрируют возможность фагов проявлять резистентность к изменяющимся условиям окружающей среды, что полезно как для их хранения в составе терапевтических препаратов, так и для понимания функционирования этих вирусов *in vivo*.

Еще одним способом внесения случайных модификаций в фаговый геном является воздействие химических мутагенов. Один из первых документированных методов химического мутагенеза основан на применении этилметансульфоната (ЭМС) — органического соединения, индуцирующего случайные изменения в генетическом материале по механизму замещения нуклеотидов. При взаимодействии ЭМС с ДНК происходит алкилирование гуанина, при этом формируется O^6 -этилгуанидин, что, в свою очередь, приводит к транзиции, когда вместо цитозина в пару к O^6 -этилгуанидину встает тимин [39]. Энтони Лавлес провел первые документированные модификации бактериофагов Т2 этилметансульфонатом в 1958 г. и описал два вида фенотипических проявлений полученных мутаций [40]. Одним из наблюдений стало изменение формы бляшки, образуемой мутантным фагом на бактериальной культуре *E. coli*. Кроме того, внесенные этилметансульфонатом мутации расширили спектр литической активности модифицированного бактериофага. Эксперименты по использованию ЭМС в качестве мутагенного вещества проводили и в последнее десятилетие. Этилметансульфонат был применен для внесения изменений в геном фагов Т3 и Т7 в двух последовательных повторах в концентрациях 1 мМ и 180 мМ [41]. По проведении секвенирования авторы наблюдали ряд мутаций, возникших параллельно, но независимо друг от друга. Основные мутации пришлись на последовательности, кодирующие место соединения капсида головки вириона и его хвоста. Также возникли мутации в участке, несущем информацию о белке, играющем важную роль в процессе инъекции фаговой ДНК в бактерию-хозяина. По завершении химического мутагенеза авторы данной работы проводили пассирование мутантных фагов при различных температурах (от 50 до 68 °С), задаваясь целью улучшить термостабильность полученных вирусов. В результате мутантные фаги были высокоустойчивы к повышенным температурам. Авторы предполагают, что таким образом можно культивировать и другие требуемые фенотипические характеристики у фагов-мутантов, например, изменения в спектре литической активности. Стабильность бактериофагов, подвергшихся воздействию химического мутагенеза, описана и другими авторами, которые наряду с ЭМС применяли ММС (метилметансульфонат) для воздействия на фаги Т7 [39]. Помимо вывода о том, что ЭМС является более эффективным мутагеном по сравнению с ММС, было показано, что мутантные фаги демонстрируют лучшую устойчивость к воздействию ультрафиолетового облучения по сравнению с нативными вариантами, таким образом была повышена стабильность бактериофагов к разрушающим условиям внешней среды.

Кроме ЭМС, исследователи описывали и применение других агентов, вызывающих алкили-

рование, таких как метилметансульфонат, этилтансульфонат и пропилапропансульфонат [42]. Результатом использования этих веществ для модификации фага T4 стало воздействие метильных групп на гуанины и аденины на позиции 7-N и аденины на позициях 1- и 3-, тогда как этилирование приводило к этерификации фосфатных групп в фаговой ДНК. Кроме того, число активных мутантных фагов было выше при применении этилтансульфоната.

Другой метод описывает введение пиримидина 5-бромоурацила в среду, где выращивалась культура *E. coli*, которую позже заражали фагом T4 [43]. Авторы данной работы полагают, что в результате 5-бромоурацил способен встраиваться в фаговый геном, что в итоге приводит к точечным мутациям в процессе транскрипции. В результате таких мутаций чаще всего появлялись синонимичные мутации, которые не приводили к изменению синтезируемого белка и его функций, однако также возникали миссенс- и нонсенс-мутации, результирующие в изменении функций синтезируемого белка либо приводящие к синтезу нефункционирующего белка соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарастающая мультилекарственная резистентность патогенных бактерий несет в себе высокую угрозу. Применение терапевтических бактериофагов может стать ответом этой проблеме. Несмотря на то, что бактерии совершенствуют механизмы ускользания от фагового воздействия, методы ненаправленной ускоренной эволюции способны помочь в преодолении создаваемых патогенами препятствий. Такие инструменты ненаправленной ускоренной эволюции как рекомбинация по протоколу Аппельмана, химический и температурный мутагенез, модификации фагов с помощью ультрафиолетового излучения, процедура коэволюции фагов и бактерий это не только экспериментально доказанные эффективные методы преобразования геномов, но и доступные и сравнительно недорогие технологии. Эти процедуры могут помочь в создании фаговых коктейлей, где набор фагов может быть активным как против ряда актуальных клинических штаммов одной бактерии, так и против мультибактериальной инфекции. Кроме того, модифицированные таким образом фаги могут быть применены в персонализированной терапии, уничтожая патогенную микрофлору, поразившую индивидуального 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.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-20022, <https://rscf.ru/project/24-15-20022>, и за счет гранта Санкт-Петербургского научного фонда № 24-15-20022.

Financing

The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation № 24-15-20022, <https://rscf.ru/project/24-15-20022>, and at the expense of a grant from the Saint Petersburg Science Foundation № 24-15-20022.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance - Geneva: World Health Organization. 2024. 72 p.
2. Pelegrin A. C., Palmieri M., Mirande-Meunier C. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical and genomic update // FEMS Microbiology reviews. – 2021. – Vol. 45, № 6. – fuab026.
3. Rafiei S., Bouzari M. Genomic analysis of vB_PaSHSN4 bacteriophage and its antibacterial activity (in vivo and in vitro) against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn // Scientific reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 2007. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50916-5>.
4. Poirel L., Madec J., Lupo A. et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* // Microbiology spectrum. – 2018. – Vol. 6, № 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0026-2017>.
5. Гречко А. В., Гуркова М. М., Жданова М. А. Профилактика рецидивов нозокомиальных пневмоний с использованием комплекса бактериофагов в ОРИТ // Анестезиология и реаниматология. – 2024. – Т. 2. – С. 39–48. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402139>.
6. Долинный С. В., Краева Л. А., Бургасова О. А., Огаркова Д. А. Оценка клинических данных и видового состава возбудителей верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 с определением чувствительности к основным этиотропным препаратам // Врач. – 2023. – Т. 2. – С. 42–46. <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-02-09>.
7. Skurnik M., Alkalay-Oren S., Boon M. Phage therapy // Nature reviews methods primers. – 2025. – Vol. 5, № 9. <https://doi.org/10.1038/s43586-024-00377-5>.
8. Sohail H. A., Coffey A., Debrowsa K. et al. Bacteriophages: emerging applications in medicine, food, and biotechnology // Phage. – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 75–82. <https://doi.org/10.1089/phage.2020.29004.has>.
9. Paranos P., Skliros D., Zrelavs N. Therapeutic application of a jumbo bacteriophage against metallo-β-lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates // Journal of biomedical science. – 2025. – Vol. 32, № 74. <https://doi.org/10.1186/s12929-025-01169-z>.

10. Jo D., Kim H., Lee Y. et al. Characterization and genomic study of EJP2, a novel jumbo phage targeting antimicrobial resistant *Escherichia coli* // *Frontiers in microbiology*. – 2023. – Vol. 12, № 14. – P. 1194435. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194435>.
11. Любимова Л. В., Павлова С. И., Пчелова Н. Н., Любимов Е. А. Применение поливалентного клебсиеллезного бактериофага при инфекции после реконструктивно-пластической операции на позвоночнике у ребенка (клинический случай) // *Acta medica Eurasica*. – 2024. – Т. 1. – С. 66–73. <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2024-1-66-73>.
12. Паришин Д. С., Топчиев М. А., Пятаков С. Н. и др. Результаты фаготерапии инфекционных осложнений в неотложной абдоминальной хирургии // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 72–80.
13. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Кафтырева Л. А. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике // *Ремедиум Приволжье*. – 2014. – 54 с.
14. Давыдов А. С. Оценка качества лечебно-профилактических бактериофагов по показателям «Подлинность» и «Специфическая активность». – М.: 2021. – 77 с.
15. Кураташвили А. Ю., Плеханов Н. А., Карпунина Л. В., Заднова С. П. Системы устойчивости к фагам в штаммах *Vibrio cholerae* // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2024. – Т. 2. – С. 20–26. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-2-20-26>.
16. Ranveer S. A., Dasriya V., Ahmad M. F. et al. Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain // *NPJ Science of food*. – 2024. – Vol. 8, № 1. – P. 1. <https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8>.
17. Borin J. M., Lee J. J., Lucia-Sanz A. et al. Rapid bacteria-phage coevolution drives the emergence of multiscale networks // *Science*. – 2023. – Vol. 382, № 6671. – P. 674–678. <https://doi.org/10.1126/science.adi5536>.
18. Drummond A. J., Pybus O. G., Rambaut A. et al. Measurably evolving populations // *Trends in ecology and evolution*. – 2003. – Vol. 18, № 9. – P. 481–488. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(03\)00216-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(03)00216-7).
19. Sanjuan R., Nebot M. R., Chirico N. et al. Viral mutation rates // *Journal of virology*. – 2010. – Vol. 84, № 19. – P. 9733–9748.
20. Kupczok A., Neve H., Huang K. D. et al. Rates of mutation and recombination in Siphoviridae phage genome evolution over three decades // *Molecular biology and evolution*. – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 1147–1159. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy027>.
21. Morris P., Marinelli L. J., Jacobs-Sera D. et al. Genomic characterization of Mycobacteriophage Giles: evidence for phage acquisition of host DNA by illegitimate recombination // *Journal of bacteriology*. – 2008. – Vol. 190, № 6. – P. 2172–2182. <https://doi.org/10.1128/JB.01657-07>.
22. Krylov V., Pleteneva E., Bourkaltseva M. et al. Myoviridae bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: a long and complex evolutionary pathway // *Research in microbiology*. – 2003. – Vol. 154, № 4. – P. 269–275. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00070-6).
23. Hendrix R. W. Bacteriophage genomics // *Current opinion in microbiology*. – 2003. – Vol. 6, № 5. – P. 506–511. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.09.004>.
24. Burrows B. H., Molineux I. J., Fralick J. A. Directed in vitro evolution of therapeutic bacteriophages: the Appelmans protocol // *Viruses*. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 241.
25. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Glenn J. M. Jr. Bacteriophage therapy // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2001. – Vol. 45, № 3. – P. 649–659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>.
26. Mapes A. C., Trautner B. W., Liao K. S., Ramig R. F. Development of expanded host range phage active on biofilms of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* // *Bacteriophage*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. e1096995.
27. Morello E., Saussereau E., Maura D., Huerre M., Touqui L. et al. Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention // *PLOS one*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – e16963.
28. Пчелин И. М., Гончаров А. Е., Асланов Б. И., Азаров Д. В. Спектры литической активности бактериофагов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2023. – Т. 68, № 11–12. – С. 59–66. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-59-66>.
29. Abedon S. T., Yin J. Bacteriophage plaques: theory and analysis // *Methods in molecular biology*. – 2009. – Vol. 501, № 161. – P. 74.
30. Friman V. P., Soanes-Brown D., Sierocinski P. et al. Pre-adapting parasitic phages to a pathogen leads to increased pathogen clearance and lowered resistance evolution with *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis bacterial isolates // *Journal of evolutionary biology*. – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 188–198. <https://doi.org/10.1111/jeb.12774>.
31. Betts A., Vasse M., Kaltz O., Hochberg M. E. Back to the future: evolving bacteriophages to increase their effectiveness against the pathogen *Pseudomonas aeruginosa* PAO 1 // *Evolutionary applications*. – 2013. – Vol. 6, № 7. – P. 1054–1063. <https://doi.org/10.1111/eva.12085>.
32. Izumizawa Y., Yang S.-J., Negishi T., Negishi K. DNA lesion and mutagenesis induced in phageM13mp2 by UVA, UVB and UVC irradiation // *Nucleic acids symposium series*. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 73–74.
33. Smith L. A., Drake J. W. Aspects of the ultraviolet photobiology of some T-even bacteriophages // *Genetics*. – 1998. – Vol. 148, № 4. – P. 1611–1618.
34. Sommerfeld F., Weyersberg L., Vatter P. Photoinactivation of the bacteriophage PhiX174 by UVA radiation and visible light in SM buffer and DMEM-F12 // *BMC Research Notes*. – 2024. – Vol. 17, № 1. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06658-8>.
35. Wdowiak M., Magiera A., Tomczynska M. et al. Protecting bacteriophages under UV irradiation with brilliant blue FCF for targeted bacterial control // *Biofilm*. – 2025. – Vol. 9, № 9. – P. 100286. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2025.100286>.
36. Meyer M., Witte W. Mutagenesis in bacteriophage T7. II. UV induced mutagenesis // *Zeitschrift fur Allgemeine Mikrobiologie*. – 1976. – Vol. 16, № 4. – P. 283–287.
37. Cole A. W., Tran S. D., Ellington A. D. Heat adaptation of phage T7 under an extended genetic code // *Virus Evolution*. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. veab100. <https://doi.org/10.1093/ve/veab100>.
38. Singhal S., Leon Guerrero C. M., Whang S. G. et al. Adaptations of an RNA virus to increasing thermal stress // *PLOS one*. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. e0189602.
39. Dodson L. A., Masker W. E. Survival and mutagenesis of bacteriophage T7 damaged by methyl methanesulfonate and ethyl methanesulfonate // *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*. – 1986. – Vol. 162, № 2. – P. 137–144.
40. Loveless A. Increased rate of plaque-type and host-range mutation following treatment of bacteriophage in vitro with ethyl methane sulphonate // *Nature*. – 1958. – Vol. 181. – P. 1212–1213.
41. Favor A. H., Llanos C. D., Youngblut M. D. Optimizing bacteriophage engineering through an accelerated evolution platform // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 13981. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70841-1>.

42. Bautz E., Freese E. On the mutagenic effect of alkylating agents // *Genetics*. – 1960. – Vol. 46, № 12. – P. 1585–1594.

43. Terzaghi B. E., Streisinger G., Stahl F. W. The mechanism of 5-bromouracil mutagenesis in the bacteriophage T4 // *Genetics*. – 1962. – Vol. 48, № 9. – P. 1519–1524.

REFERENCES

1. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance - Geneva: World Health Organization. 2024. 72 p.

2. Pelegrin A. C., Palmieri M., Mirande-Meunier C. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: a clinical and genomic update // *FEMS Microbiology reviews*. 2021;45(6):fuab026.

3. Rafiei S., Bouzari M. Genomic analysis of vB_PaS-HSN4 bacteriophage and its antibacterial activity (in vivo and in vitro) against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn // *Scientific reports*. 2024;14(1):2007. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50916-5>.

4. Poirel L., Madec J., Lupo A. et al. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* // *Microbiology spectrum*. 2018;6(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0026-2017>.

5. Grechko A. V., Gurkova M. M., Zhdanova M. A. et al. Prevention of nosocomial pneumonia recurrence using a bacteriophage cocktail in intensive care unit // *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2024;(2):39–48. (In Russ., In Engl.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202402139>.

6. Dolinny S., Kraeva L., Burgasova O. et al. Assessment of clinical data and the species composition of pathogens in the upper respiratory tract of patients with COVID-19 and determination of sensitivity to essential etiotropic drugs // *Vrach*. 2023;34(2):42–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-02-09>.

7. Skurnik M., Alkalay-Oren S., Boon M. Phage therapy // *Nature reviews methods primers*. 2025;5(9). <https://doi.org/10.1038/s43586-024-00377-5>.

8. Sohail H. A., Coffey A., Debrowsa K. et al. Bacteriophages: emerging applications in medicine, food, and biotechnology // *Phage*. 2020;1(2):75–82. <https://doi.org/10.1089/phage.2020.29004.has>.

9. Paranos P., Skliros D., Zrelavs N. Therapeutic application of a jumbo bacteriophage against metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates // *Journal of biomedical science*. 2025;32(74). <https://doi.org/10.1186/s12929-025-01169-z>.

10. Jo D., Kim H., Lee Y. et al. Characterization and genomic study of EJP2, a novel jumbo phage targeting antimicrobial resistant *Escherichia coli* // *Frontiers in microbiology*. 2023;12(14):1194435. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194435>.

11. Lyubimova L. V., Pavlova S. I., Pchelova N. N., Lyubimov E. A. the use of a polyvalent klebsiella bacteriophage in infection after reconstructive plastic surgery on the spine in a child (a clinical case) // *Acta medica Eurasica*. 2024;1:66–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.47026/2413-4864-2024-1-66-73>.

12. Parshin D. S., Topchiev M. A., Pyatakov S. N. et al. Results of phagothrapy of infectious complications in emergency abdominal surgery // *Tavrishesky medical and Biological bulletin*. 2022;25(2):72–80. (In Russ.).

13. Aslanov B. I., Zueva L. P., Kaftyreva L. A. Rational use of bacteriophages in therapeutic and antiepidemic practice // *Remedium Privolzhye*. 2014. 54 p. (In Russ.).

14. Davydov A. S. Evaluation of the quality of therapeutic and prophylactic bacteriophages by indicators of “Authenticity” and “Specific activity”. Moscow, 2021, 77 p. (In Russ.).

15. Kuratashvili A. Yu., Plekhanov N. A., Karpunina L. V., Zadnova S. P. Systems of Phage Resistance in *Vibrio cholerae* Strains // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024;(2):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-2-20-26>.

16. Ranveer S. A., Dasriya V., Ahmad M. F. et al. Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain // *NPJ Science of food*. 2024;8(1):1. <https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8>.

17. Borin J. M., Lee J. J., Lucia-Sanz A. et al. Rapid bacteria-phage coevolution drives the emergence of multiscale networks // *Science*. 2023;382(6671):674–678. <https://doi.org/10.1126/science.adi5536>.

18. Drummond A. J., Pybus O. G., Rambaut A. et al. Measurably evolving populations // *Trends in ecology and evolution*. 2003;18(9):481–488. [https://doi.org/10.1016/S0169-5347\(03\)00216-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5347(03)00216-7).

19. Sanjuan R., Nebot M. R., Chirico N. et al. Viral mutation rates // *Journal of virology*. 2010;84(19):9733–9748.

20. Kupczok A., Neve H., Huang K. D. et al. Rates of mutation and recombination in Siphoviridae phage genome evolution over three decades // *Molecular biology and evolution*. 2018;35(5):1147–1159. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy027>.

21. Morris P., Marinelli L. J., Jacobs-Sera D. et al. Genomic characterization of Mycobacteriophage Giles: evidence for phage acquisition of host DNA by illegitimate recombination // *Journal of bacteriology*. 2008;190(6):2172–2182. <https://doi.org/10.1128/JB.01657-07>.

22. Krylov V., Pleteneva E., Bourkaltseva M. et al. Myoviridae bacteriophages of *Pseudomonas aeruginosa*: a long and complex evolutionary pathway // *Research in microbiology*. 2003;154(4):269–275. [https://doi.org/10.1016/S0923-2508\(03\)00070-6](https://doi.org/10.1016/S0923-2508(03)00070-6).

23. Hendrix R. W. Bacteriophage genomics // *Current opinion in microbiology*. 2003;6(5):506–511. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.09.004>.

24. Burrowes B. H., Molineux I. J., Fralick J. A. Directed in vitro evolution of therapeutic bacteriophages: the Appel-mans protocol // *Viruses*. 2009;11(3):241.

25. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Glenn J. M. Jr. Bacteriophage therapy // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(3):649–659. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.649-659.2001>.

26. Mapes A. C., Trautner B. W., Liao K. S., Ramig R. F. Development of expanded host range phage active on biofilms of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* // *Bacteriophage*. –2016;6(1):e1096995.

27. Morello E., Sausseureau E., Maura D., Huerre M., Touqui L. et al. Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention // *PLOS one*. 2011;6(2):e16963.

28. Pchelin I. M., Goncharov A. E., Aslanov B. I., Azarov D. V. Lytic Activity Spectra of Bacteriophages // *Antibiotics and Chemotherapy*. 2023;68(11–12):59–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-11-12-59-66>.

29. Abedon S. T., Yin J. Bacteriophage plaques: theory and analysis // *Methods in molecular biology*. 2009;501(161):74.

30. Friman V. P., Soanes-Brown D., Sierocinski P. et al. Pre-adapting parasitic phages to a pathogen leads to increased pathogen clearance and lowered resistance evolution with *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis bacterial isolates // *Journal of evolutionary biology*. 2016;29(1):188–198. <https://doi.org/10.1111/jeb.12774>.

31. Betts A., Vasse M., Kaltz O., Hochberg M. E. Back to the future: evolving bacteriophages to increase their effectiveness against the pathogen *Pseudomonas aeruginosa* PAO 1 // *Evolutionary applications*. 2013;6(7):1054–1063. <https://doi.org/10.1111/eva.12085>.

32. Izumizawa Y., Yang S.-J., Negishi T., Negishi K. DNA lesion and mutagenesis induced in phageM13mp2 by UVA, UVB and UVC irradiation // *Nucleic acids symposium series*. 2000;44(1):73–74.
33. Smith L. A., Drake J. W. Aspects of the ultraviolet photobiology of some T-even bacteriophages // *Genetics*. 1998;148(4):1611–1618.
34. Sommerfeld F., Weyersberg L., Vatter P. Photoinactivation of the bacteriophage PhiX174 by UVA radiation and visible light in SM buffer and DMEM-F12 // *BMC Research Notes*. 2024;17(1):3. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06658-8>.
35. Wdowiak M., Magiera A., Tomczynska M. et al. Protecting bacteriophages under UV irradiation with brilliant blue FCF for targeted bacterial control // *Biofilm*. 2025;9(9):100286. <https://doi.org/10.1016/j.biofilm.2025.100286>.
36. Meyer M., Witte W. Mutagenesis in bacteriophage T7. II. UV induced mutagenesis // *Zeitschrift fur Allgemeine Mikrobiologie*. 1976;16(4):283–287.
37. Cole A. W., Tran S. D., Ellington A. D. Heat adaptation of phage T7 under an extended genetic code // *Virus Evolution*. 2021;7(2):veab100. <https://doi.org/10.1093/ve/veab100>.
38. Singhal S., Leon Guerrero C. M., Whang S. G. et al. Adaptations of an RNA virus to increasing thermal stress // *PLOS one*. 2017;12(12):e0189602.
39. Dodson L. A., Masker W. E. Survival and mutagenesis of bacteriophage T7 damaged by methyl methanesulfonate and ethyl methanesulfonate // *Mutation research/fundamental and molecular mechanisms of mutagenesis*. 1986;162(2):137–144.
40. Loveless A. Increased rate of plaque-type and host-range mutation following treatment of bacteriophage in vitro with ethyl methane sulphonate // *Nature*. 1958;181:1212–1213.
41. Favor A. H., Llanos C. D., Youngblut M. D. Optimizing bacteriophage engineering through an accelerated evolution platform // *Scientific reports*. 2020;10(1):13981. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70841-1>.
42. Bautz E., Freese E. On the mutagenic effect of alkylating agents // *Genetics*. 1960;46(12):1585–1594.
43. Terzaghi B. E., Streisinger G., Stahl F. W. The mechanism of 5-bromouracil mutagenesis in the bacteriophage T4 // *Genetics*. 1962;48(9):1519–1524.

Информация об авторах

Нифонтова Анна Михайловна, аспирант, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-4643-0030; **Горшков Андрей Николаевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2303-1144; **Гюлиханданова Наталия Евгеньевна**, зам. директора по проектной работе, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6907-0144; **Шнейдер Ольга Вадимовна**, кандидат медицинских наук, зав. клинико-диагностической лабораторией – врач клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8341-2454; **Асланов Батырбек Исмелович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6890-8096; **Гончаров Артемий Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5206-6656; **Люзнов Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор, Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева (Санкт-Петербург, Россия), зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3643-7354.

Information about authors

Nifontova Anna M., Postgraduate Student, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-4643-0030; **Gorshkov Andrey N.**, Cand. of Sci. (Biol.), Leading Research Fellow, Department of Biotechnology, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2303-1144; **Gyulikhandanova Natalia E.**, Deputy Director for R&D, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6907-0144; **Shneider Olga V.**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory – Clinical Laboratory Diagnostics Ddoctor, Smorodintsev Research Institute of Influenza (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8341-2454; **Aslanov Bатыrbek I.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North- Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6890-8096; **Goncharov Artemiy E.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology, Parasitology and Disinfection, Leading Research Fellow of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Bacteriophage Research, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5206-6656; **Lioznov Dmitry A.**, Dr. 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.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.432-006.55-089.163-073.756.22
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-45-52>

М. Ю. Курнухина^{1*}, В. Ю. Черebilло¹, А. К. Карпенко², И. В. Сажина²,
Г. В. Гаврилов¹, В. А. Грачев¹, А. Е. Борисов¹

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

² Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой
197110, Россия, Санкт-Петербург, Морской пр., д. 3

МР-ЭЛАСТОГРАФИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКЕ КОНСИСТЕНЦИИ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Поступила в редакцию 12.10.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Согласно современным статистическим данным, нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNET) встречаются достаточно часто — примерно у 1 из 1100 человек общей популяции населения, составляя при этом 16,4–25 % опухолей центральной нервной системы и внутричерепных опухолей.

Настоящие клинические наблюдения посвящены описанию двух случаев использования метода МР-эластографии гипофиза у пациентов с PitNET (женщина, 45 лет, СТГ-секретирующее образование; мужчина, 56 лет, несекретирующее образование), особенностей жалоб, анамнеза, клинической картины, результатов предоперационной МР-эластографии, интраоперационной картины и результатов хирургического лечения.

Предоперационное определение консистенции нейроэндокринной опухоли гипофиза может изменить хирургическую технику и повлиять на хирургический подход, результат лечения, а также снизить риск осложнений, повторной операции или необходимость в послеоперационном радиохирургическом лечении.

Ключевые слова: PitNET, нейровизуализация, трансфеноидальное удаление, эндоскопическое удаление, МР-эластография, клинический случай

Для цитирования: Курнухина М. Ю., Черebilло В. Ю., Карпенко А. К., Сажина И. В., Гаврилов Г. В., Грачев В. А., Борисов А. Е. МР-эластография в предоперационной оценке консистенции аденомы гипофиза. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):45–52. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-45-52>.

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

Mariya Yu. Kurnukhina^{1*}, Vladislav Yu. Cherebillo¹, Alla K. Karpenko², Irina V. Sazhina²,
Gaspar V. Gavrillov¹, Vladimir A. Grachev¹, Aleksandr E. Borisov¹

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

² Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation
3, Morskoi pr., Saint Petersburg, Russia, 197110

MR-ELASTOGRAPHY IN THE PREOPERATIVE ASSESSMENT OF THE CONSISTENCY OF PITUITARY ADENOMA

Received 12.10.2025; accepted 14.01.2026

Summary

According to current statistics, pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs) are quite common, occurring in approximately 1 in 1,100 individuals in the general population, accounting for 16.4–25 % of all central nervous system and intracranial tumors.

These clinical observations describe two cases of pituitary MR-elastography in patients with PitNETs (a 45-year-old woman with a GH-secreting tumor; a 56-year-old man with a non-GH-secreting tumor), including the characteristics of the patients' complaints, medical history, clinical presentation, preoperative MR-elastography results, intraoperative presentation, and surgical treatment outcomes.

Preoperative determination of pituitary neuroendocrine tumor consistency can alter surgical technique and influence the surgical approach, treatment outcome, and reduce the risk of complications, reoperation, or the need for postoperative radiosurgery.

Keywords: PitNET, neuroimaging, transsphenoidal removal, endoscopic removal, MR-elastography, clinical case

For citation: Kurnukhina M. Yu., Cherebillo V. Y., Karpenko A. K., Sazhina I. V., Gavrilov G. V., Grachev V. A., Borisov A. E. MR-elastography in the preoperative assessment of the consistency of pituitary adenoma. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):45–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-45-52>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящий момент Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) опубликовано пять редакций Классификации первичных опухолей центральной нервной системы.

Последняя – пятая – редакция представляет собой совокупность изменений, позволяющих максимально отразить не только гистологический диагноз, но также и прогноз течения онкологического процесса.

Экспертами Международного клуба патологии гипофиза предложено применять дефиницию «гипофизарная нейроэндокринная опухоль» (PitNET) вместо ранее применяемого термина «аденома гипофиза» [1].

Причиной изменения такой формулировки диагноза стали клинические наблюдения, подтверждающие инвазивное распространение около 40 % опухолей гипофиза, в виде прорастания в кавернозный синус и окружающие структуры, что не соответствует изначальному термину «аденома», характеризующее исключительно доброкачественное образование. Таким образом, опухоли гипофиза внесены в список нейроэндокринных образований, чтобы отразить агрессивность гипофизарных аденом [2–5].

Согласно современным статистическим данным, нейроэндокринные опухоли гипофиза (PitNET) встречаются достаточно часто – примерно у 1 из 1100 человек общей популяции населения, составляя при этом 16,4–25 % опухолей центральной нервной системы и внутричерепных опухолей [6–8].

«Золотым стандартом» для удаления PitNET является трансфеноидальная резекция с применением эндоскопической ассистенции [9].

Несмотря на достаточно широкий спектр нейровизуализационных методов исследования гипофиза, выполнение именно МРТ стало ключевым методом для диагностики новообразований хиазмально-селлярной области.

Однако у стандартного МРТ хиазмально-селлярной области было отмечено значимое отрицательное свойство. Несмотря на возможность измерения стандартного сигнала T1 и T2, а также функции усиления контраста и диффузии, также оставалась невозможной оценка динамических изображений, определения плотности новообразования.

С 1995 г. все более широкое распространение получила динамическая МРТ, включающая быструю (со скоростью ≥ 4 мл/с) внутривенную инъекцию контрастного вещества на основе гадолиния и повторную визуализацию в течение короткого периода времени. Динамическая МРТ гипофиза дала возможность подробной оценки PitNET, различных по размерам, распространению, форме, но не позволяя определить плотность опухоли [10].

Большинство PitNET имеют мягкую текстуру и могут быть резецированы кюретажем и аспирацией [11]. Однако около 10 % опухолей имеют фиброзное содержимое, что затрудняет тотальное удаление без повреждения окружающих жизненно важных структур [12]. Предоперационное знание консистенции нейроэндокринной опухоли гипофиза может изменить хирургическую технику и повлиять на хирургический подход, результат лечения, а также снизить риск осложнений, повторной операции или необходимость в послеоперационном радиохирургическом лечении [13–15].

Попытки исследователей выявить плотность новообразований хиазмально-селлярной области привели к появлению нового этапа нейровизуализации – возникновению МР-эластографии гипофиза.

История МР-эластографии гипофиза начинается с 2008 г., что было подробно описано в научных трудах М. А. Green et al. (2008), S. A. Kruse et al. (2008), в которых МР-эластография представлена как динамический метод, основанный на МРТ и позволяющий измерять распространение механически индуцированных S-волн (сдвиговых волн) через ткань гипофиза для расчета плотности новообразований [16–17].

В последние годы МР-эластография хиазмально-селлярной области получает все большее распространение в мире и является перспективным, клинически значимым нейровизуализационным методом исследования [15].

Метод МРТ по характеру МР-сигнала на T1 и T2-ВИ, данных диффузионно-взвешенных изображений, а также данных динамического внутривенного контрастирования в ряде случаев позволяет оценить плотность образований хиазмально-селлярной области, что может быть аналогом МР-эластографии.

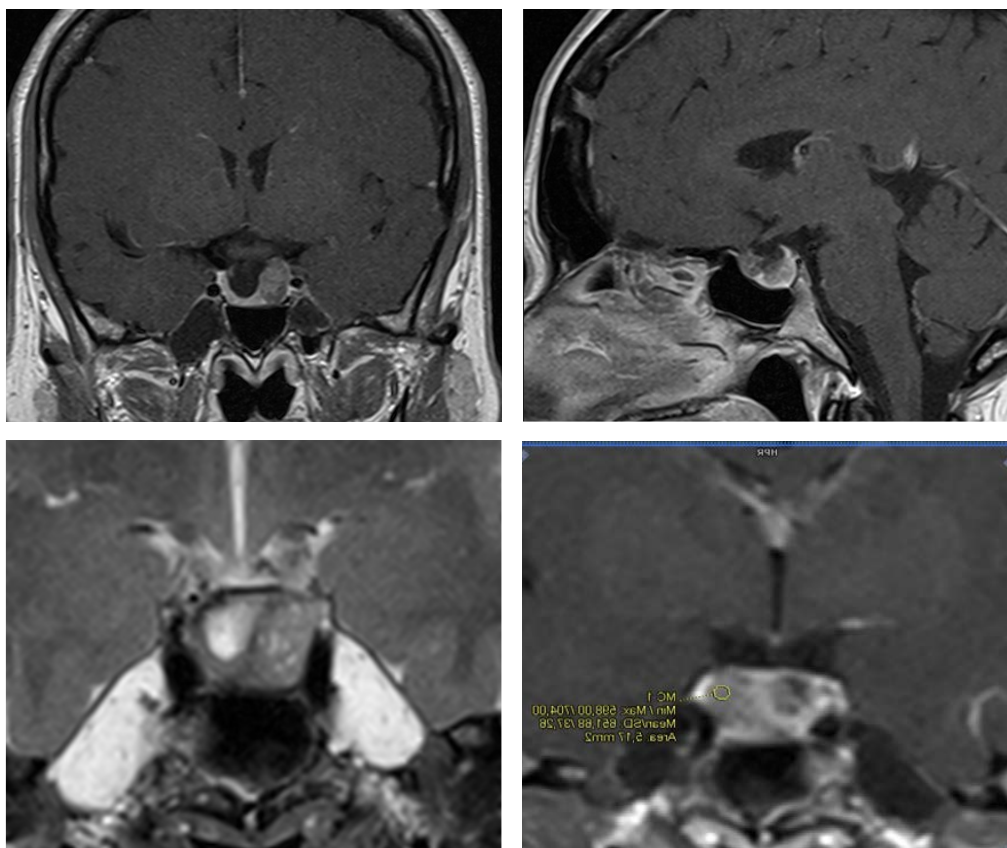


Рис. 1. МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием (на предоперационном этапе)

Fig. 1. MRI of the chiasmatic-cellar area with intravenous contrast (at the preoperative stage)

Настоящие клинические наблюдения посвящены описанию двух случаев применения МР-эластографии гипофиза для пациентов с PitNET, особенностей клинических проявлений, анамнеза, предоперационной нейровизуализации, интраоперационной картины и результатов хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка Б-на, 45 лет, поступила с жалобами на головные боли диффузного характера (ВАШ 7), увеличение носа, в размерах кистей, стоп, эпизоды повышения артериального давления (АД_{max} = 160/90 мм рт. ст.), повышенную утомляемость, снижение остроты зрения. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с 2018 г., когда отметила впервые проявления акромегалии.

На предоперационном этапе выполнены дообследования:

1) МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием + эластография: МР-картина супразндолатероселлярного образования, размерами 2×2,2×1,4 см. Образование солидной структуры слабогиперинтенсивного сигнала Т2 и Т2-ВИ, с мелкими кистозными включениями, слабогипоинтенсивный на Т1-ВИ. Hardy 1А. Отмечается латероселлярное распространение, си-

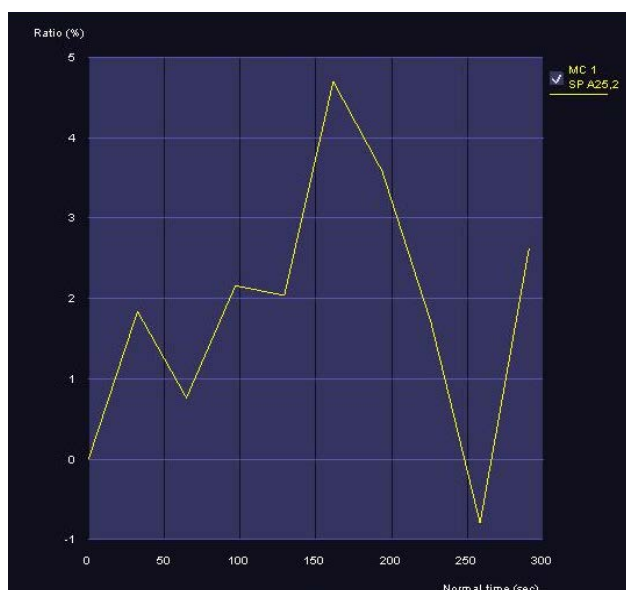


Рис. 2. МР-эластограмма гипофиза на предоперационном этапе

Fig. 2. MR-elastogram of the pituitary at the preoperative stage

фон левой ВСА несколько оттеснен латерально — Knosp Scale 1. Соотношение МР-сигнала опухоли и моста — $0,5 \pm 0,14$ (рис. 1). Коэффициент диффузии опухоли 0,52 мм кв/секунду. Коэффициент усиления сигнала — 1,54. Опухоль предположительно мягкой консистенции (рис. 2);

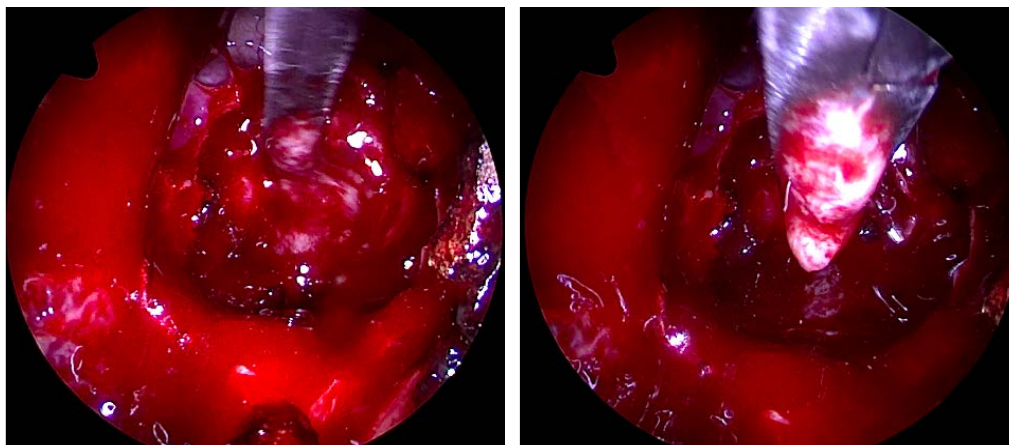


Рис. 3. Эндоскопическое удаление СТГ-секретирующего образования хиазмально-селлярной области по М. J. Rutkowski et al. (2020): Grade II – мягкая (легко поддается удалению аспиратором)
Fig. 3. Endoscopic removal of the GH-secreting formation of the chiasmatic-cellular area according to M. J. Rutkowski et al. (2020): Grade II – soft (easily removable with an aspirator)

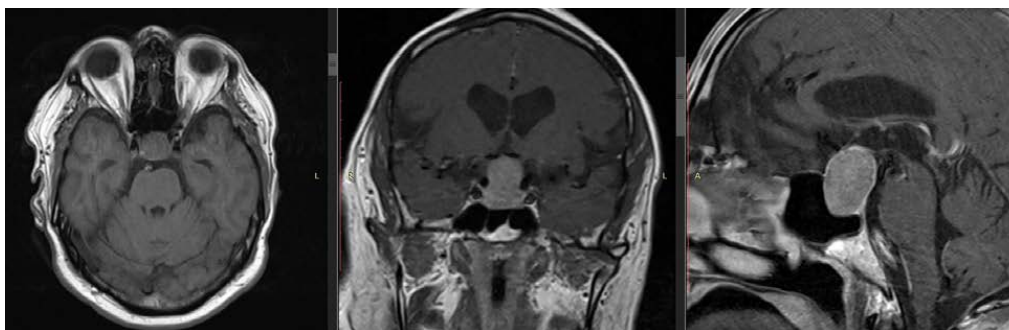


Рис. 4. МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием (на предоперационном этапе)
Fig. 4. MRI of the chiasmatic-cellular area with intravenous contrast (at the preoperative stage)

2) лабораторное исследование гормональной активности: СТГ – 4,75 нг/мл, ИФР-1 – 588,9 нг/мл;
3) осмотр офтальмолога: OU ДЗН – норма.

02.2024 г. – трансфеноидальное эндоскопическое тотальное удаление образования хиазмально-селлярной области.

Интраоперационно – образование обильно васкуляризируемое, мягкой консистенции, с кистозными включениями, фрагментами гемосидерина (состояние после апоплексии гипофиза). Радикальность удаления – тотальное удаление (рис. 3).

Результат гистологического исследования – PitNET. Послеоперационный период – гладкий, с регрессом хиазмального синдрома. По данным контрольной МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием – отсутствие МР-данных за остаточную ткань опухоли.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Б-в, 56 лет, поступил с жалобами на снижение остроты зрения, нарушения зрения по типу выпадения височных полей зрения, снижение памяти, головные боли диффузного характера (ВАШ 5 – 6). Из анамнеза известно, что пациентка

считает себя больной с 2010 г., когда отметила впервые резкое снижение остроты зрения.

На предоперационном этапе выполнены дообследования:

1) МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием + эластография: МР-картина антесупраинфралатеропараселлярного образования, размерами 2,3×2,1×3,2 см. Образование неправильной вытянутой формы с четкими ровными контурами, гетерогенного строения, с наличием небольших геморрагических включений. Hardy 2В, Knosp 1. МР-сигнал от образования диффузно-неоднородный слабогиперинтенсивный на Т2 и Т2-ВИ, слабогиперинтенсивный на Т1-ВИ. Соотношение МР-сигнала опухоли и мозга – 0,58±0,14. Коэффициент диффузии опухоли 1,1±0,1 мм кв/секунду (рис. 4). Коэффициент усиления сигнала – 1,5. Опухоль предположительно плотной консистенции (рис. 5);

2) лабораторное исследование гормональной активности – без признаков гормональной активности. ИФР – 1 108 нг/мл, ЛГ 1,54 мМЕ/мл, пролактин 334,92 мкМЕ/мл, кортизол 240,8 нмоль/л, Т4 свободный 0,92 нг/дл, СТГ 0,05 нг/мл, ТТГ 1,09 мкМЕ/мл, ФСТГ 6,35 мМЕ/мл;

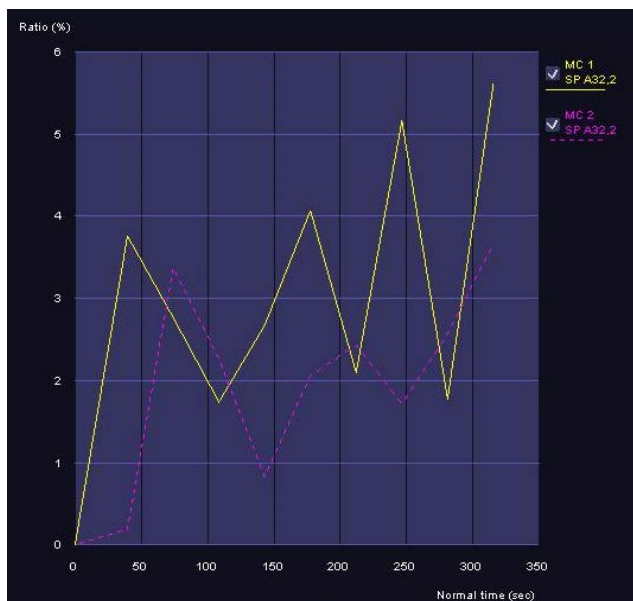


Рис. 5. МР-эластограмма гипофиза на предоперационном этапе

Fig. 5. MR-elastogram of the pituitary at the preoperative stage

3) осмотр офтальмолога: ОУ ДЗН — норма. Периметрия: битемпоральная гемианопсия.

09.2025 г. — трансфеноидальное эндоскопическое тотальное удаление образования хиазмально-селлярной области.

Интраоперационно — образование средне-васкуляризируемое, плотной консистенции, с плотной инвазией в диафрагму седла, вызывая ее истончение. Радикальность удаления — тотальное удаление.

Этапы хирургического удаления продемонстрированы на рис. 6.

Гистологическое исследование — PitNET. По данным послеоперационной МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием — отсутствие данных МРТ за остаточную ткань опухоли. В послеоперационном периоде возникновение проявлений вторичной надпочечниковой недостаточности в 1-е сутки после оперативного лечения — кортизол 49,9 нмоль/л (скорректирована ГЗТ). На 5-е сутки после оперативного лечения — назальная ликворея, с выполнением оперативного лечения — эндоскопической пластики дефекта клиновидной кости, с применением ауто- (подкожно-жировая клетчатка) и алло-трансплантатов (гидрогелевый клей DuroSeal, ликворостатик — тахокомб). После выполненной пластики базального дефекта — регресс проявлений назальной ликвореи. Выполненный МР-контроль после оперативного лечения представлен на рис. 7.

Представленные клинические случаи продемонстрировали совпадение предоперационной оценки опухоли с применением МР-эластографии и интраоперационной картиной. Описанные выше клинические случаи макроаденом, отличные по консистенции опухоли, отображали особенности

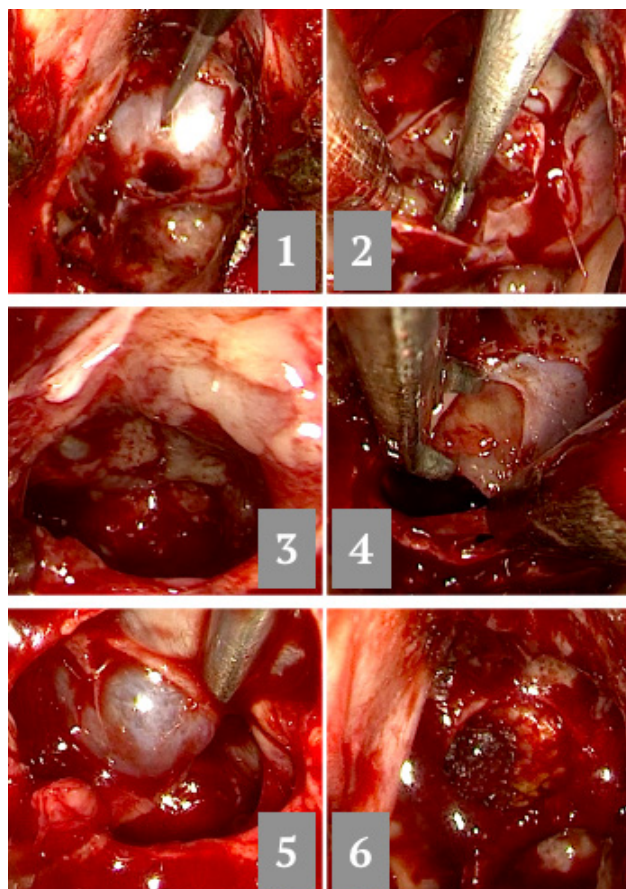


Рис. 6. Эндоскопическое удаление несекретирующего образования хиазмально-селлярной области по M. J. Rutkowski et al. (2020): Grade IV — невозможно удаление аспиратором, выскабливанием; с трудом выходит супраселлярный фрагмент опухоли; необходима экстракапсулярная техника; 1 — вскрытие ТМО; 2 — пролабирание содержимого опухоли в разрез ТМО; 3 — состояние после удаления инфраселлярных масс опухоли; 4 — латеро- и супраселлярные фрагменты опухоли удалены, удаление капсулы опухоли, плотно-спаенной с диафрагмой седла; 5 — истонченная диафрагма турецкого седла, точечная ликворея; 6 — пластика базального дефекта, с применением техники «gasket seal»

Fig. 6. Endoscopic removal of a non-secreting formation of the chiasmally-cellular area according to M. J. Rutkowski et al. (2020): Grade IV — it is impossible to remove with an aspirator, curettage; the suprasellar fragment of the tumor hardly comes out; extracapsular technique is necessary; 1 — dura mater opening; 2 — prolapse of the tumor contents into the incision of the dura mater; 3 — condition after removal of the infraselar masses of the tumor; 4 — latero- and suprasellar fragments of the tumor were removed, removal of the tumor capsule tightly fused to the diaphragm sellae; 5 — thinned diaphragm sellae, punctual liquorrhea; 6 — plasty of the basal defect using the «gasket seal»

интраоперационной и послеоперационной тактики нейрохирурга. Плотная структура PitNET даже при минимальных степенях супра- и латероселлярного распространения может приводить к таким осложнениям, как развитие гормональных нарушений и риск назальной ликвореи, и, соответственно, инфекционных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хиазмально-селлярная область представляет собой топографо-анатомически сложную область, представленную такими важными структурами,

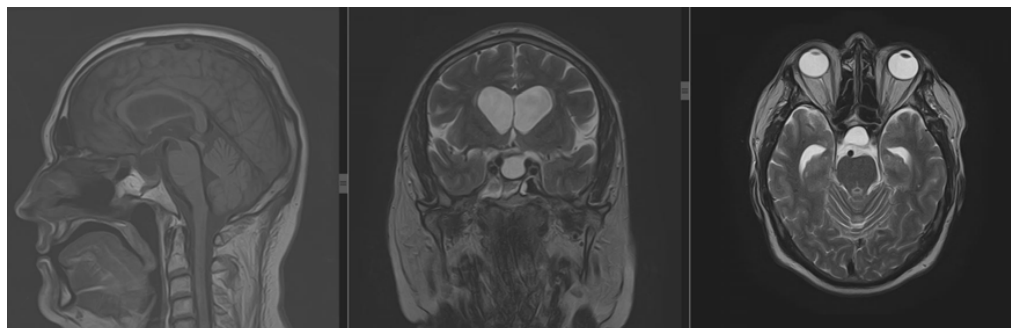


Рис. 7. МРТ хиазмально-селлярной области с в/в контрастированием в послеоперационном периоде (MP-данных за остаточную ткань опухоли не получено)

Fig. 7. MRI of the chiasmatic-cellar area with intravenous contrast in the postoperative period (no MR data for residual tumor tissue was obtained)

как гипофиз, хиазма, сонные артерии, кавернозный синус. Инвазия опухоли в эти анатомические структуры увеличивает сложность тотального удаления PitNET при минимальном числе осложнений.

Попытки прогнозирования консистенции инвазивных PitNET до оперативного лечения неоднозначны.

В 1986 г. R. B. Snow был одним из первых, кто осуществил попытку определения консистенции образования хиазмально-селлярной области, основываясь на параметрах МРТ. Им было выдвинуто предположение, что изоинтенсивный сигнал в T2-ВИ режиме характерен для плотных/фиброзных аденом гипофиза [18].

Lu Yiping et al. в 2016 г. же опроверг выдвинутую гипотезу R. B. Snow и его последователей о взаимосвязи различных режимов МРТ с плотностью и инвазией опухоли [19].

Применение МР-эластографии, к сожалению, в настоящее время не продемонстрировало достоверность на большей исследуемой когорте, однако описаны совпадения пред- и интраоперационной оценки в единичных клинических случаях [20–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод магнитно-резонансной томографии, исходя из паттерна МР-сигнала на T1 и T2-ВИ, а также данных диффузионно-взвешенных изображений, позволяет в ряде случаев уточнить консистенцию образования и определить клеточную насыщенность опухоли, что помогает определить плотность ее структуры.

МР-эластография гипофиза является перспективным методом определения консистенции опухоли на предоперационном этапе, что требует крупной доказательной базы, подтверждающей эффективность и достоверность данного метода исследования. Определение плотности опухоли на предоперационном этапе поможет оперирующему нейрохирургу в определении хирургической тактики — избираемого доступа, возможности тотального удаления, необходимости дополни-

тельной пластики дефекта ТМО, необходимости дообследований для оценки гормональных нарушений в раннем послеоперационном периоде, оценки прогноза.

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. Зрелов А. А., Нечаева А. С., Воинов Н. Е. Обновленная классификация первичных опухолей центральной нервной системы как основа персонализированного подхода к терапии пациентов // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – Т. 2, № 4. – С. 6–13. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2022-2-4-6-13>.
2. Пронин В. С., Анциферов М. Б., Алексеева Т. М., Пронин Е. В. Современные классификации гипофизарных нейроэндокринных опухолей // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 48–64. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-2-48-64>.
3. Asa L., Casar-Borota O., Chanson P. et al. Attendee of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal // Endocrine-Related Cancer. – 2017. – Vol. 24, № 4. – P. 5–8. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0004>.
4. Raverot G., Vasiljevic A., Jouanneau E., Trouillas J. A prognostic clinicopathologic classification of pituitary endocrine tumors // Endocrinology and Metabolism Clinics

of North America. – 2015. – Vol. 44. – P. 11–8. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.001>.

5. Roncaroli F., Kovacs K., Lloyd R. V. Pituitary carcinoma. Chapter 1: tumours of pituitary gland // WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Kloppel., J. Rosai J. (eds). – Lyon, France: IARC, 2017. – P. 41–44.

6. Loughrey P. B., Greene C., McCombe K. D. et al. Assessment of Ki-67 and mitoses in pituitary neuroendocrine tumours-Consistency counts // Brain Pathology. – 2025. – Vol. 35, № 1. – P. e13285. <https://doi.org/10.1111/bpa.13285>.

7. Ostrom Q. T., Gittleman H., Truitt G. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // Neuro-Oncology. – 2018. – Vol. 20, № 4. – P. iv1–iv86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>.

8. Machado L. F., Elias P. C. L., Moreira A. C. et al. MRI radiomics for the prediction of recurrence in patients with clinically non- functioning pituitary macroadenomas // Computers in Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 124. – P. 516–524. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103966>.

9. Чербило 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>.

10. Hayashi S., Ito K., Shimada M. et al. Dynamic MRI with slow injection of contrast material for the diagnosis of pituitary adenoma // Radiation Medicine. – 1995. – Vol. 13, № 4. – P. 167–70.

11. Penn D. L., Burke W. T., Laws E. R. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery // Pituitary. – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 145–153. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0854-2>.

12. Naganuma H., Satoh E., Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas // Neurologia Medico Chirurgica (Tokyo). – 2002. – Vol. 42, № 5. – P. 202–212. <https://doi.org/10.2176/nmc.42.202>. PMID: 12064154.

13. 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>.

14. Zada G., Du R., Laws E. R. Jr. Defining the “edge of the envelope”: patient selection in treating complex sellar-based neoplasms via transsphenoidal versus open craniotomy // Journal of Neurosurgery. – 2011. – Vol. 114, № 2. – P. 286–300.

15. Lagerstrand K., Gaedes N., Eriksson S. et al. Virtual magnetic resonance elastography has the feasibility to evaluate preoperative pituitary adenoma consistency // Pituitary. – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 530–541. <https://doi.org/10.1007/s11102-021-01129-4>.

16. Green M. A., Bilston L. E., Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography // NMR Biomed. – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 755–64. <https://doi.org/10.1002/nbm.1254>.

17. Kruse S. A., Rose G. H., Glaser K. J. et al. Magnetic resonance elastography of the brain // Neuroimage. – 2008. – Vol. 39, № 1. – P. 231–237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.030>.

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. 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. 186–194. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>.

20. Курнухина М. Ю., Чербило В. Ю., Гаврилов Г. В., Грачев В. А. Коллизионные опухоли хиазмально-селлярной области: сложности предоперационной нейровизуализации и выбора хирургического доступа (клинические случаи и обзор литературы) // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2025. – Т. 89, № 3. – С. 75–82. <https://doi.org/10.17116/neiro20258903175>.

21. 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.JNS204425>.

REFERENCES

1. Zrelow A. A., Nechaeva N. E., Voinov N. E. Updated classification of tumors of the central nervous system as the basis for individual patient therapy // Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(4):6–13. (In Russ.).

2. Pronin V. S., Antsiferov M. B., Alekseeva T. M., Pronin E. V. Modern classifications of pituitary neuroendocrine tumors // Endocrinology: News, Opinions, Training. 2021;10(2):48–64. (In Russ.).

3. Asa L., Casar-Borota O., Chanson P. et al. Attendee of 14th Meeting of the International Pituitary Pathology Club, Annecy, France, November 2016. From pituitary adenoma to pituitary neuroendocrine tumor (PitNET): an International Pituitary Pathology Club proposal // Endocrine-Related Cancer. 2017;24(4):5–8. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0004>.

4. Raverot G., Vasiljevic A., Jouanneau E., Trouillas J. A prognostic clinicopathologic classification of pituitary endocrine tumors // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 2015;44:11–8. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.001>.

5. Roncaroli F., Kovacs K., Lloyd R. V. Pituitary carcinoma. Chapter 1: tumours of pituitary gland // WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs / R. V. Lloyd, R. Y. Osamura, G. Kloppel., J. Rosai J. (eds). Lyon, France: IARC, 2017, p. 41–44.

6. Loughrey P. B., Greene C., McCombe K. D. et al. Assessment of Ki-67 and mitoses in pituitary neuroendocrine tumours-Consistency counts // Brain Pathology. 2025;35(1):e13285. <https://doi.org/10.1111/bpa.13285>.

7. Ostrom Q. T., Gittleman H., Truitt G. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // Neuro-Oncology. 2018;20(4):iv1–iv86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>.

8. Machado L. F., Elias P. C. L., Moreira A. C. et al. MRI radiomics for the prediction of recurrence in patients with clinically non- functioning pituitary macroadenomas // Computers in Biology and Medicine. 2020;124:516–524. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.103966>.

9. 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>.

10. Hayashi S., Ito K., Shimada M. et al. Dynamic MRI with slow injection of contrast material for the diagnosis of pituitary adenoma // Radiation Medicine. 1995;13(4):167–70.

11. Penn D. L., Burke W. T., Laws E. R. Management of non-functioning pituitary adenomas: surgery // Pituitary. 2018;21(2):145–153. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0854-2>.

12. Naganuma H., Satoh E., Nukui H. Technical considerations of transsphenoidal removal of fibrous pituitary adenomas and evaluation of collagen content and subtype in the adenomas // *Neurologia Medico Chirurgica (Tokyo)*. 2002;42(5):202–212. <https://doi.org/10.2176/nmc.42.202>. PMID: 12064154.
13. 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>.
14. Zada G., Du R., Laws E. R. Jr. Defining the “edge of the envelope”: patient selection in treating complex sellar-based neo-plasms via transsphenoidal versus open craniotomy // *Journal of Neurosurgery*. 2011;114(2):286–300.
15. Lagerstrand K., Gaedes N., Eriksson S. et al. Virtual magnetic resonance elastography has the feasibility to evaluate preoperative pituitary adenoma consistency // *Pituitary*. 2021;24(4):530–541. <https://doi.org/10.1007/11102-021-01129-4>.
16. Green M. A., Bilston L. E., Sinkus R. In vivo brain viscoelastic properties measured by magnetic resonance elastography // *NMR Biomed*. 2008;21(7):755–64. <https://doi.org/10.1002/nbm.1254>.
17. Kruse S. A., Rose G. H., Glaser K. J. et al. Magnetic resonance elastography of the brain // *Neuroimage*. 2008;39(1):231–237. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.030>.
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. 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):186–194. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2015.09.003>.
20. Kurnukhina M. Yu., Cherebillo V. Yu., Gavrilov G. V., Grachev V. A. Sellar collision tumors: difficulties of preoperative neuroimaging and selection of surgical approach. Case reports and literature review // *Burdenko's Journal of Neurosurgery*. 2025;89(3):75–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro20258903175>.
21. 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.JNS204425>.

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; **Черebilло 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; **Карпенко Алла Красовна**, кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача, зав. отделением лучевой диагностики, ФГБУ «Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Институт высоких медицинских технологий, заслуженный врач РФ (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7520-8031; **Сажина Ирина Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач рентгенолог, ФГБУ «Консультативно-Диагностический Центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия); **Гаврилов Гаспар Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, руководитель НХО N2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8594-1533; **Грачев Владимир Алексеевич**, ординатор кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-1749-0604; **Борисов Александр Евгеньевич**, аспирант кафедры нейрохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-6207-671X.

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; **Karpenko Alla K.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician, Head of the Department of X-ray Diagnostics, Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Department of X-ray Diagnostics and X-ray Therapy, Scientific, Clinical and Educational Center “X-ray Diagnostics and Nuclear Medicine” Institute of High Medical Technologies, Honored Doctor of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7520-8031; **Sazhina Irina V.**, Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Consultative and Diagnostic Center with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, (Saint Petersburg, Russia); **Gavrilov Gaspar V.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Neurosurgical Department №2, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8594-1533; **Grachev Vladimir A.**, Resident of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-1749-0604; **Borisov Aleksandr E.**, Postgraduate Student of the Department of Neurosurgery, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-6207-671X.



© М. А. Рябова, Д. О. Кралина, 2025
УДК 616.24-008.444-08 : 616.322-089.87 + 615.849.19
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-53-58>

М. А. Рябова*, Д. О. Кралина

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

² Городская больница Святого Великомученика Георгия
194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный пр., д. 1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОНЗИЛЭКТОМИИ С ЛАЗЕРНОЙ УВУЛОПАЛАТОПЛАСТИКОЙ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Поступила в редакцию 21.08.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Введение. Частота выявляемости синдрома остановок дыхания во сне в популяции прогрессивно увеличивается, а отсутствие клинических рекомендаций для оториноларингологов и низкая комплаентность к ПАП-терапии у пациентов с тяжелой и среднетяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) стимулируют поиск эффективных методов хирургического лечения данных пациентов.

Цель — оценить эффективность хирургического лечения у пациентов с СОАС.

Методы и материалы. В статье представлены результаты обследования 15 пациентов с СОАС до и после хирургического лечения в объеме двусторонней тонзилэктомии с лазерной увулопалатопластикой.

Результаты. Все пациенты были удовлетворены результатами операции и субъективно отмечали существенное улучшение самочувствия по результатам анкетирования. Жалобы на храп никто из пациентов не предъявлял. По результатам контрольного сомнологического обследования у 11 пациентов ИАГ стал менее 5, у 4 пациентов ИАГ снизился более чем на 50 %. В среднем ИАГ уменьшился на 30,9. Показатели сатурации выросли у всех пациентов в группе, так средняя сатурация увеличилась на 4 %, минимальная сатурация выросла на 11 % в среднем. Показаний к ПАП-терапии и необходимости в ней у пациентов в послеоперационном периоде не было.

Выводы. Выполнение тонзилэктомии с увулопалатопластикой при наличии значимой обструкции ротоглотки за счет гипертрофии небных миндалин позволяет избавить пациента от СОАС, что подтверждается данными сомнологического обследования в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, тест Мюллера, хронический тонзиллит, тонзилэктомия, увулопалатопластика

Для цитирования: Рябова М. А., Кралина Д. О. Эффективность тонзилэктомии с лазерной увулопалатопластикой в лечении синдрома обструктивного апноэ сна. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):53–58. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-53-58>.

* **Автор для связи:** Марина А. Рябова, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: marinaryabova@mail.ru.

Marina A. Ryabova*, Darya O. Kralina

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

² Saint-Petersburg City Hospital of St. George the Great Martyr
1, Severny pr., Saint Petersburg, Russia, 194354

THE EFFECTIVENESS OF TONSILLECTOMY WITH LASER UVULOPALATOPLASTY IN THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Received 21.08.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Introduction. The frequency of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) detection in the population is progressively increasing, and the lack of clinical recommendations for otorhinolaryngologists and low compliance with PAP therapy in patients with severe and moderate OSA stimulate the search for effective surgical treatment of these patients.

The objective was to evaluate the effectiveness of surgical treatment in patients with OSA.

Methods and materials. The article presents the results of an examination of 15 patients with OSA before and after surgical treatment in the volume of bilateral tonsillectomy with laser uvulopalatoplasty.

Results. All patients were satisfied with the results of the operation and subjectively noted a significant improvement in their well-being according to the results of the questionnaire. None of the patients complained about snoring. According to the results of the somnological control examination, AHI became less than 5 in 11 patients, and AHI decreased by more than 50 % in 4 patients. On average, the AHI decreased by 30.9. Saturation rates increased in all patients in the group, so the average saturation increased by 4 %, the minimum saturation increased by 11 % on average. There were no indications for PAP therapy or the need for it in patients in the postoperative period.

Conclusions. Performing tonsillectomy with uvulopalatoplasty in the presence of significant oropharyngeal obstruction due to palatine tonsillectomy can relieve the patient of OSA, which is confirmed by the data of somnological examination in the postoperative period.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, Muller's test, chronic tonsillitis, tonsillectomy, uvulopalatoplasty

For citation: Ryabova M. A., Kralina D. O. The effectiveness of tonsillectomy with laser uvulopalatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):53–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-53-58>.

* **Corresponding author:** Marina A. Ryabova, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: marinaryabova@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества сомнологов синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — патологическое состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. Данная патология распространена в современном обществе, и частота выявляемости этого заболевания прогрессивно увеличивается, как в связи с повышением уровня диагностики, так и с ростом распространенности патогенетически связанных с СОАС заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет и гипертоническая болезнь [2].

Методы лечения СОАС, согласно клиническим рекомендациям, включают в себя целый спектр консервативных методов, таких как позиционная терапия, снижение веса, внутрирототые устройства, ПАП-терапия, а также хирургическое лечение, показания и противопоказания к которому определяются оториноларингологом [1]. По ряду причин комплаентность к ПАП-терапии невысока, а пациенты с тяжелой и среднетяжелой степенью СОАС, не получающие данный вид терапии, нуждаются в альтернативном способе лечения. Хирургическое лечение показано при невозможности или неэффективности ПАП-терапии или внутрирототых устройств, при наличии патологических образований в проекции верхних дыхательных путей, а также при ожидаемом положительном результате операции, превышающем побочные эффекты от вмешательства [1]. Это важно учитывать, поскольку некоторые хирургические вмешательства достаточно травматичны для пациентов и предполагают достаточно тяжелый реабилитационный период. Нельзя забывать, что данные клинические рекомендации разработаны кардиологами и сомнологами для врачей терапевтического профиля,

а не для оториноларингологов, для которых пока подобного документа не существует.

Целью хирургического лечения СОАС является устранение обструкции верхних дыхательных путей во время сна, причины которой могут быть разнообразными, одно- или многоуровневыми. Поэтому крайне важно до операции определить причину обструкции и предложить пациенту тот объем хирургического лечения, который сможет решить проблему СОАС или подготовить верхние дыхательные пути к ПАП-терапии при наличии механической обструкции для свободного прохождения кислорода [3]. Для диагностики уровня обструкции пациентам с СОАС необходимо выполнение функционального эндоскопического осмотра в состоянии бодрствования с применением теста Мюллера или в состоянии медикаментозного сна — SLEEP-эндоскопия или DISE. Существует ряд ограничений к массовому использованию DISE в клинической практике, в то время как фиброларингоскопия с тестом Мюллера — метод, который можно использовать как рутинный, поскольку он не требует специальной подготовки и не имеет противопоказаний, обладая достаточно высоким уровнем точности [4].

О значительной коморбидности пациентов с СОАС хорошо известно и ЛОР-патология у этих пациентов также широко представлена [5]. По данным литературы у пациентов с храпом и СОАС в 94,5 % случаев выявляется патология полости носа и околоносовых пазух, однако коррекция внутриносовых структур в большинстве случаев не позволяет решить проблему, а зачастую и способствует ухудшению течения заболевания у пациентов с СОАС [6]. Хронический тонзиллит встречается у 76 % пациентов с СОАС [5]. Согласно клиническим рекомендациям по хроническому тонзиллиту показанием к тонзиллэктомии (ТЭ) являются все виды декомпенсации хронического тонзиллита, декомпенсация в виде рецидивов острого тонзиллита (ангин), неэффективность повторных (2–3 раза в год) тщательно проведенных курсов консервативной те-

рапии [7]. СОАС в качестве показаний к ТЭ в данном документе не фигурирует, однако в клинических рекомендациях по гипертрофии аденоидов и небных миндалин указано, что проведение тонзилэктомии рекомендуется взрослым пациентам с гипертрофией небных миндалин и СОАС с целью уменьшения выраженности симптоматики СОАС при отсутствии противопоказаний [8]. Есть работы, доказывающие, что пациенты с тяжелой степенью СОАС после ТЭ отмечают улучшение общего состояния и качества сна, уменьшение индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) на 50 % и более, а в 45 % случаев зарегистрирована нормализация субъективных показателей качества сна, дневной сонливости и головной боли по данным анкетирования. В то же время характеристики храпа достоверно не изменились [9]. Учитывая распространенность СОАС в популяции, отсутствие клинических рекомендаций по данной патологии для оториноларингологов и низкой комплаентности к ПАП-терапии поиск эффективных методов хирургического лечения данных пациентов остается актуальной задачей.

Цель — оценить эффективность хирургического лечения у пациентов с СОАС.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

За период с октября 2023 г. по май 2025 г. на базе кафедры оториноларингологии с клиникой ПСПбГМУ имени И. П. Павлова обследовано 156 пациентов с СОАС в возрасте от 22 до 80 лет, среди которых было 115 мужчин (средний возраст 47,23) и 41 женщина (средний возраст 58,1). Среди обследованных 46 человек имели легкую степень СОАС, 50 среднюю и 60 тяжелую степень СОАС. ПАП-терапию применяли 36 пациентов, 1 пациент использовал кислородный концентратор в домашних условиях, 44 человека, имея показания к данному виду лечения, от него отказались, у 75 человек показаний к ПАП-терапии не было. Пациенты группы были соматически отягощены: 146 человек (94,6 %) имели серьезные соматические заболевания, такие как гипертоническая болезнь 86,3 %, СД или нарушение толерантности к глюкозе (29,8 %), аритмия (16,4 %), патология щитовидной железы (24,1 %), ожирение (64,1 %).

Пациенты были обследованы согласно следующему плану: сбор жалоб и анамнеза, оценка ИМТ и измерение окружности шеи, анкетирование (Берлинский опросник, шкала STOP-BANG, шкала дневной сонливости Epworth, опросник оценки качества жизни SF 36, шкала субъективной оценки качества сна Шпигеля), стандартный оториноларингологический осмотр, лабораторное обследование (клинический анализ крови, С-реактивный белок, антистрептолизин-О, ТТГ, гликированный гемоглобин), трансназальная фиброларингоскопия с тестом Мюллера, передняя активная риноманометрия, конусно-лучевая компьютерная томография лицевого отдела черепа.

Анализ ЛОР-патологии у обследованных пациентов показал, что у 13 человек ранее была выполнена ТЭ, а у остальных 143 выявлен хронический тонзиллит, среди которых декомпенсированная форма была у 42 (29,3 %). Гипертрофия небных миндалин 1 степени наблюдалась у 16 пациентов, гипертрофия 2-й степени у 79 и у 48 — гипертрофия 3-й степени.

По результатам трансназальной фиброларингоскопии с тестом Мюллера у всех 156 пациентов выявлена значимая обструкция на уровне ротоглотки за счет мягкого неба и/или небных миндалин, при этом одноуровневый тип обструкции верхних дыхательных путей присутствовал у 45 человек. У 63 пациентов с СОАС выявлено сочетание обструкции на уровне ротоглотки и носоглотки и у 27 человек сочетание обструкции на уровне ротоглотки и гортаноглотки. У 21 человека обструкция присутствовала на всех 3 уровнях.

15 из 156 обследованных пациентов с СОАС на базе кафедры оториноларингологии с клиникой ПСПбГМУ им. И. П. Павлова нами было выполнено хирургическое лечение. Критериями отбора пациентов являлись: возраст старше 18 лет, наличие декомпенсированной формы хронического тонзиллита (ТАФII у 9 человек, неэффективность повторных (2–3 раза в год), тщательно проведенных курсов консервативного лечения у больных ХТ простой формы и формы ТАФИ у 6 человек), наличие значимой обструкции на уровне ротоглотки за счет небных миндалин при тесте Мюллера, отсутствие противопоказаний к оперативному лечению в условиях общей анестезии.

Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 29 до 48 лет. Среди них было 3 пациента с легкой степенью апноэ, 5 со средней и 7 с тяжелой степенью СОАС по результатам сомнологического обследования в предоперационном периоде. 5 человек использовали ПАП-терапию сроком не менее 1 года до операции, 4 человека от предложенной им ПАП-терапии отказались. 11 пациентов страдали гипертонической болезнью, у одного пациента также был сахарный диабет 2 типа и у одного бронхиальная астма. 4 человека отрицали наличие у них хронических заболеваний. Избыточная масса тела была выявлена у 9 человек, у 2 — ожирение 1-й степени, у 3 — ожирение 2-й степени. Окружность шеи более 40 см выявлена у 13 пациентов, среди которых у 6 превышала 44 см. 5 пациентам ранее выполнялись оперативные вмешательства на ЛОР-органах у 5 в объеме септопластики и у 1 человека в объеме аденотомии.

По результатам анкетирования у всех пациентов выявлены выраженные нарушения сна по шкале субъективной оценки качества сна Шпигеля, а также высокий риск развития СОАС по результатам Берлинского опросника и шкалы STOP-BANG. При оценке дневной сонливости у 6 человек присутствовала умеренная дневная

сонливость, у 9 значительная дневная сонливость по шкале Epworth. 10 пациентов оценили свое физическое благополучие как «ниже среднего», 5 как «среднее» по шкале SF-36. 9 пациентов оценили свое психологическое состояние как «неудовлетворительное», 6 — «ниже среднего» при оценке психологического благополучия по шкале SF-36.

По результатам ЛОР-осмотра гипертрофия небных миндалин 2-й степени наблюдалась у 6 человек, а 3-й степени у 9 пациентов. Смещение перегородки полости носа и вазомоторный ринит выявлены у 3 человек, гипертрофия лимфоидной ткани носоглотки у 4, гипертрофия язычной миндалины у 3 пациентов, признаки рефлюксного синдрома выявлены у всех пациентов в группе. У пациентов имелись особенности анатомии: зауженная глотка, микрогнатия, нарушения прикуса.

По результатам трансназальной фиброларингоскопии с тестом Мюллера у всех пациентов выявлено значимое сужение верхних дыхательных путей на уровне ротоглотки за счет небных миндалин. Стоит отметить, что фарингоскопическая картина у 6 пациентов со 2-й степенью гипертрофии небных миндалин не коррелировала с результатами тестами Мюллера, у этих пациентов наблюдалось сужение просвета глотки за счет нижних полюсов небных миндалин, осмотр которых затруднен при стандартном обследовании у оториноларинголога по причине более глубокого расположения данного органа у пациента. Обструкция на уровне носоглотки присутствовала за счет лимфоидной ткани у 2 человек и задних концов нижних носовых раковин у 2 человека. У 2 пациентов с ожирением 2-й степени выявлена дополнительная обструкция на уровне гортаноглотки за счет жировых отложений боковых стенок глотки. Таким образом, у 7 пациентов имелся одноуровневый тип обструкции верхних дыхательных путей, у 7 двухуровневый и у 1 пациента выявлен трехуровневый тип обструкции. По направлению сужения глотки среди пациентов преобладал неполный концентрический тип обструкции (9 человек), у 3 пациентов полное концентрическое сужение, и у 3 обструкция носила боковой характер сужения. По тяжести обструкции у 3 пациентов обструкция составляла 50–75 %, у 9 человек 75–99 % и у 3 — 100 %.

Всем пациентам выполнено хирургическое лечение в объеме лазерной двусторонней тонзиллэктомии и увулопалатоластики в условиях общей анестезии, у 4 пациентов операция была дополнена лазерной аденотомией, у 2 лазерной дезинтеграцией нижних носовых раковин. Пациенты проходили оперативное лечение и послеоперационный период в условиях стационара.

В послеоперационном периоде пациенты проходили следующее обследование: оториноларингологический осмотр и термометрия ежедневно в период нахождения в стационаре, далее осмотр на 14-е и 30-е сутки после операции, оценка жалоб,

субъективных ощущений и болевого синдрома по визуально аналоговой шкале (ВАШ), сомнологическое обследование, трансназальная фиброларингоскопия с тестом Мюллера, анкетирование (Берлинский опросник, шкала STOP BANG (SB), шкала сонливости Epworth, шкала оценки субъективных характеристик сна Шпигеля, опросник оценки качества жизни (SF-36)).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во время оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде осложнений выявлено не было. Однако ввиду анатомических особенностей пациентов — микрогнатия, узкая глотка, низкорасположенные небные миндалины, а также необходимость выполнения увулопалатоластики — время операции удлиняется в среднем на 20–35 мин. Также необходимо учитывать, что у таких пациентов необходимо полностью убирать лимфоидную ткань в области нижних полюсов, поскольку именно нижние полюса небных миндалин играют важную роль в формировании обструкции у этих пациентов. В послеоперационном периоде пациенты получали системную антибактериальную терапию на период нахождения в стационаре, системную противовоспалительную терапию в течение 2 суток, нестероидные противовоспалительные препараты по требованию, соблюдали щадящую диету и режим питания. У пациентов, которым одновременно выполнялись вмешательства в полости носа или носоглотке, тампонада полости носа не выполнялась. ПАП-терапию пациенты в стационаре не использовали. Температурной реакции ни у кого из пациентов отмечено не было.

Пациенты находились под наблюдением оториноларинголога в условиях стационара в течение недели после операции. Регулярно выполнялся стандартный оториноларингологический осмотр, во время которого оценивалась динамика воспалительных изменений в полости рта: гиперемия и отек слизистой оболочки мягкого неба, появление фибринозного налета (выражены сильно, умеренно, минимально), оценивалась состоятельность швов. Ежедневно рассматривались жалобы, оценивающие боль в горле, качество сна, динамику храпа, дислалию, затруднение дыхания в горизонтальном положении, отсутствие чувства бодрости после ночного сна — все пациенты отмечали нарастание вышеуказанных жалоб ко вторым суткам после операции с постепенным стиханием к 7 дню послеоперационного периода.

Динамика местных воспалительных проявлений в области послеоперационного воздействия оценивалась по данным фарингоскопии: выраженность гиперемии и отека нарастала ко вторым суткам послеоперационного периода и сохранялась в течение 3–4 дней, после чего воспалительные явления начинали выраженно уменьшаться.

Фибринозный налет начинал отходить на 7–10-е сутки, полноценная эпителизация наступала через 3–4 недели после операции. Швы рассасывались к 4-й неделе после операции.

Контрольные осмотры пациентов проводились на 14-е и 30-е сутки после операции. Местная воспалительная реакция в глотке была выражена незначительно уже на 14-е сутки, однако признаки повышения ригидности мягкого неба наблюдались не ранее 8 недель после операции.

Субъективно все пациенты отмечали существенное улучшение самочувствия по результатам опросника оценки качества жизни (SF-36), снижение уровня дневной сонливости (по шкале Epworth), а также снижение риска развития СОАС по шкале STOP-BANG и берлинскому опроснику нарушений сна. По результатам шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля через 1 месяц после операции у всех 15 человек нарушения сна не выявлены. Жалобы на храп никто из пациентов не предъявлял.

Через 2,5–3 месяца после операции пациенты проходили контрольное сомнологическое обследование, по результатам которого наблюдалась следующая динамика: у 11 пациентов ИАГ стал менее 5 (среди них 3 пациента ранее имели легкую степень СОАС, 3 среднюю и 5 тяжелую степень). У 4 пациентов (2 со средней и 2 с тяжелой степенью СОАС) ИАГ снизился более чем на 50%. В среднем ИАГ уменьшился на 30,9. Показатели сатурации выросли у всех пациентов в группе, так, средняя сатурация увеличилась на 4%, минимальная сатурация выросла на 11% в среднем. Показаний к ПАП-терапии и необходимости в ней у пациентов в послеоперационном периоде не было.

На вопрос «Удовлетворены ли Вы результатом операции?» все 15 пациентов ответили «Да». Планируется дальнейшее наблюдение за прооперированными пациентами в отдаленном периоде.

ВЫВОДЫ

Выполнение тонзиллэктомии с увулопалатопластикой при наличии значимой обструкции ротоглотки за счет гипертрофии небных миндалин позволяет избавить пациента от СОАС, что подтверждается данными сомнологического обследования в послеоперационном периоде.

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 информа-

ция содержится в Правилах для авторов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова от 16.12.2024 г. (протокол № 295).

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. The study was approved by the local Ethics committee of Pavlov University dated 12.16.2024 (Protocol № 295).

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам клиники оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова за предоставленные материалы.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the staff of the Clinic of Otorhinolaryngology of the Pavlov University for the materials provided.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома обструктивного апноэ во сне, Российское общество сомнологов 2024 г. URL: <https://rossleep.ru/klinicheskie-rekomendaczii-po-diagnostike-i-lecheniyu-obstruktivnogo-apnoe-sna/> (дата обращения: 18.02.26).
2. Полуэктов М. Г. Обструктивное апноэ сна. Современные концепции и роль // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 1. – С. 2–7.
3. Рябова М. А., Кралина Д. О. Диагностическое значение трансназальной фиброларингоскопии с пробой Мюллера в выборе тактики лечения у пациента с ринопатией и синдромом обструктивного апноэ сна средней степени тяжести. Клинический случай // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2024. – Т. 30, № 1. – С. 95–99. <https://doi.org/10.33848/fovr627122>.
4. Рябова М. А., Улунов М. Ю., Кралина Д. О. и др. Оценка взаимосвязи между показателями сомнологического обследования и результатами эндоскопического осмотра верхних дыхательных путей с тестом Мюллера у пациентов с ринопатией и синдромом обструктивного апноэ сна // Оториноларингология Восточная Европа. – 2025. – Т. 15, № 2. – С. 186–195. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.029>.
5. Рябова М. А., Карпищенко С. А., Улунов М. Ю. и др. Структура соматической патологии у пациентов с ринопатией // Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2023. – Т. 30, № 4. – С. 58–64. https://doi.org/10.24884/1607_4181-2023-30-4-58-64.
6. Решетников С. В., Решетникова О. В., Решетников В. Н. Сопутствующая патология у пациентов с храпом и синдромом обструктивного апноэ сна // Российская ринология. – 2011. – № 4. – С. 6–11.
7. Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации. Одобрено НПС МЗ РФ, 2024 г. Хронический тонзиллит, 2024 г.
8. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. Клинические рекомендации. 2024 г. (одобрено НПС МЗ РФ).
9. Тардов М. В., Туровский А. Б., Ивойлов А. Ю. и др. Эффективность тонзиллэктомии у взрослых лиц при синдроме обструктивных апноэ сна // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 51–56. – EDN WJJSFV.

REFERENCES

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome, Russian Society of Somnologists, 2024. URL: <https://rossleep.ru/klinicheskie-rekomendaczii-po-diagnostike-i-lecheniyu-obstruktivnogo-apnoe-sna> (accessed: 18.02.26). (In Russ.).
2. Poluektov M. G. Obstructive sleep apnea. Modern concepts and role // *Obesity and Metabolism*. 2005;(1):2–7. (In Russ.)
3. Ryabova M. A., Kralina D. O. Diagnostic significance of transnasal fibrolaryngoscopy with a Muller probe in the choice of treatment tactics in a patient with ronchopathy and obstructive sleep apnea syndrome of moderate severity. A clinical case // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2024;30(1):95–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.33848/fopr627122>.
4. Ryabova M. A., Ulupov M. Yu., Kralina D. O. et al. Evaluation of the relationship between somnological examination parameters and the results of endoscopic examination of the upper respiratory tract with the Muller test in patients with ronchopathy and obstructive sleep apnea syndrome // *Otorhinolaryngology Eastern Europe*. 2025;15(2):86–195. <https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.2.029>. (In Russ.).
5. Ryabova M. A., Karpishchenko S. A., Ulupov M. Yu. et al. The structure of somatic pathology in patients with ronchopathy // *Scientific notes of Pavlov University*. 2023;30(4):58–64. <https://doi.org/10.24884/16074181-2023-30-4-58-64>. (In Russ.).
6. Reshetnikov S. V., Reshetnikova O. V., Reshetnikov V. N. Concomitant pathology in patients with snoring and obstructive sleep apnea syndrome // *Russian rhinology*. 2011; (4):6–11. (In Russ.).
7. Chronic tonsillitis. Clinical recommendations. Approved by the NPS of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. (In Russ.).
8. Adenoid hypertrophy. Hypertrophy of the palatine tonsils. Clinical guidelines, 2024. (approved by the NPS of the Ministry of Health of the Russian Federation). (In Russ.).
9. Tardov M. V., Turovsky A. B., Ivoilov A. Yu. et al. Efficacy of tonsillectomy in adults with obstructive sleep apnea syndrome // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2016;22(3):51–56. EDN WJJSFV. (In Russ.).

Информация об авторах

Рябова Марина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры отоларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6714-9454, SPIN: 3951-7190; **Кралина Дарья Олеговна**, аспирант кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), врач-оториноларинголог, Городская больница Святого Великомученика Георгия (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-0160-9192, SPIN: 8429-2750.

Information about authors

Ryabova Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otolaryngology with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6714-9454, SPIN: 3951-7190; **Kralina Darya O.**, Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Otorhinolaryngologist, City Hospital of St. George the Great Martyr (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-0160-9192, SPIN: 8429-2750.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 617.764.6-003.218 : 616.216.4-06 : 617.76

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-59-64>

**С. А. Карпищенко, О. Е. Верещагина, М. А. Шавгулидзе, Е. В. Болознева,
А. А. Карпов, В. А. Королевская***

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

МУКОЦЕЛЕ РЕШЕТЧАТОГО ЛАБИРИНТА С ОРБИТАЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕНИЕМ

Поступила в редакцию 18.08.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Мукоцеле — это доброкачественное кистоподобное поражение околоносовых пазух, возникающее из-за обструкции соустьев и характеризующееся локально-деструктивным воздействием. Лечение состоит в хирургическом методе с переходом от наружного доступа к эндоскопическому эндоназальному подходу. Мукоцеле может существовать как самостоятельное заболевание околоносовых пазух, так и как осложнение после ранее проводимых хирургических вмешательств на параназальных синусах. В данной статье будет представлен анализ факторов, приводящих к формированию данного образования, а также несколько клинических наблюдений.

Ключевые слова: мукоцеле, решетчатый лабиринт, этmoidотомия, компьютерная томография, орбита

Для цитирования: Карпищенко С. А., Верещагина О. Е., Шавгулидзе М. А., Болознева Е. В., Карпов А. А., Королевская В. А. Мукоцеле решетчатого лабиринта с орбитальным распространением. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025; 32(4):59–64. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-59-64>.

* **Автор для связи:** Валерия Алексеевна Королевская, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: vkorolevskayaent@yandex.ru.

**Sergey A. Karpishchenko, Olga E. Vereshchagina, Marina A. Shavgulidze,
Elizaveta V. Bolozneva, Artemiy A. Karpov, Valeriya A. Korolevskaya***

Pavlov University

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

MUCOCELE OF ETHMOID LABYRINTH WITH ORBITAL EXTENSION

Received 18.08.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Mucocele is a benign cyst-like lesion of the paranasal sinuses that occurs due to obstruction of the anastomoses and is characterized by a locally destructive effect. The treatment consists of a surgical method, with a transition from external access to an endoscopic endonasal approach. Mucocele can exist as an independent disease of the paranasal sinuses or as a complication after previously performed surgical interventions on the paranasal sinuses. This article will present an analysis of the factors leading to the formation of this formation, as well as several clinical observations.

Keywords: mucocele, ethmoid labyrinth, ethmoidotomy, computed tomography, orbit

For citation: Karpishchenko S. A., Vereshchagina O. E., Shavgulidze M. A., Bolozneva Y. V., Karpov A. A., Korolevskaya V. A. Mucocele of ethmoid labyrinth with orbital extension. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):59–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-59-64>.

* **Corresponding author:** Valeriya A. Korolevskaya, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: vkorolevskayaent@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Мукоцеле представляет собой доброкачественное кистоподобное локально-деструктивное поражение околоносовых пазух. Считают, что мукоцеле возникает как вторичное проявление обструкции соустья околоносовых синусов. Причинами нарушения их дренажа наиболее часто являются особенности развития соустья придаточных пазух носа, воспаление, рубцы, последствия травм, опухолей, экзостозы, высоко расположенное (выше средней носовой раковины) искривление перегородки носа [1]. Первые упоминания в литературе появились в XVII в., первым опубликовал научные труды по кистоподобным образованиям в своей работе G. Killian в 1900 г. [2]. А. Г. Лихачев в своей монографии «О кистовидном растяжении придаточных пазух носа» (1948) наиболее подробно рассмотрел и проанализировал клиническую картину, диагностику и хирургическое лечение кистоподобных образований, обобщил результаты лечения.

Данное образование чаще всего локализуется в лобной пазухе (40 %), реже в решетчатых ячейках (20 %), клиновидных (13,3 %) и верхнечелюстных пазухах (6,7 %). Типичные симптомы заболевания возникают вследствие увеличения мукоцеле в размере и эрозии стенок костей. 71 % больных — головная боль на стороне поражения, в области ската носа, медиального угла глаза, 30 % больных — диплопия, у $\frac{1}{3}$ пациентов — односторонний экзофтальм, особенно при поражении передней группы ячеек решетчатого лабиринта. Такие данные позволяют заподозрить локализацию процесса до выполнения лучевого исследования [3].

Золотым стандартом диагностики этой патологии является компьютерная и магнитно-резонансная томография, при необходимости прибегают к использованию внутривенного контрастирования. При распространении процесса на близлежащие структуры (полость черепа, орбита) необходима консультация смежных специалистов: офтальмолог, нейрохирург [4].

Лечение мукоцеле пазух на протяжении длительного времени заключалось в наружном вскрытии пораженного синуса с удалением патологического содержимого и слизистой оболочки, созданием широкого сообщения с полостью носа. В 1989 г. D. Kennedy предложил использовать для хирургического лечения эндоскопический эндоназальный подход [5].

Одной из причин формирования такой патологии околоносовых пазух в послеоперационном периоде может быть травматизация слизистой оболочки полости носа вследствие «агрессивного» оперативного вмешательства, например, петлевой полипотомии. По данным литературы, у 7,2 % пациентов имеют место ятрогенные мукоцеле [3]. Немаловажным триггерным фактором может служить персистирующее Т2-воспаление в слизистой оболочке верхних дыхательных путей.

При данном типе воспаления цитокины IL-4 и IL-3 снижают функцию эпителиального барьера. IL-5 преимущественно отвечает за эозинофилию и активацию плазматических клеток в тканях носовых полипов. IL-4 и IL-13 являются ключевыми регуляторами множества процессов при полипозном риносинусите, включая IgE-опосредованную реакцию, нарушение целостности эпителиального барьера, гиперпродукцию слизи, ремоделирование тканей и отложение фибрина [6]. В 2018 г. группа французских авторов провела ретроспективный анализ историй болезни 153 пациентов с минимальным периодом наблюдения 7 лет. В группу исследования входили пациенты с полипозом, не поддающимся медикаментозному лечению, перенесшие билатеральное хирургическое лечение по поводу ХПРС с использованием электромагнитной навигационной системы. Группу исключения составили пациенты с первичной цилиарной дискинезией, синдромом Чарджа — Стросса, муковисцидозом. В ходе анализа данных было установлено, что осложнения в виде мукоцеле встречались у 13,1 % пациентов (20 человек); средний промежуток после первичной операции составлял 6 лет. У 40 % развитие мукоцеле протекало бессимптомно и диагностировано путем рентгенологических методов исследования; а наиболее часто поражаемыми пазухами стали лобная и передние клетки решетчатого лабиринта [7]. Также отмечается, что высокий предоперационный показатель Lund-Mackay (более 19) коррелировал с высоким риском развития мукоцеле. В настоящее время используется две шкалы Lund-Mackay: стандартная и модифицированная. Обе являются важным методом оценки степени тяжести хронического риносинусита. Первая основана на результатах компьютерной томографии. Согласно стандартной шкале параназальные синусы группируются по месту расположения: фронтальная пазуха, передние и задние ячейки решетчатой пазухи, верхнечелюстная пазуха, клиновидная пазуха, остиомеатальный комплекс. Каждая сторона оценивается отдельно. Каждой пазухе присваивается балл: 0 баллов — отсутствие аномалии, 1 балл — частичное затемнение, 2 балла — полное затемнение. Оценка остиомеатального комплекса происходит следующим образом: 0 баллов — не заблокирован, 2 балла — заблокирован. Максимальное количество баллов — 24. Вторая, модифицированная шкала, основывается на оценке тяжести хронического риносинусита учитывая данные эндоскопического исследования полости носа. Оцениваются следующие параметры: полипы (0 баллов — нет полипов, 1 балл — полипы только в среднем носовом ходе, 2 — полипы выходят за пределы среднего носового хода), отек (0 баллов — нет отека, 1 балл — умеренный отек, 2 — выраженный отек), отделяемое (0 баллов — нет выделений, 1 балл — прозрачные, жидкие выделения, 2 балла — густые

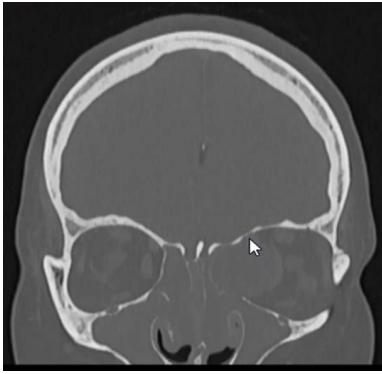


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография околоносовых пазух. Стрелкой указано мукоцеле
Fig. 1. Multispiral computed tomography of the paranasal sinuses. The arrow indicates a mucocoele

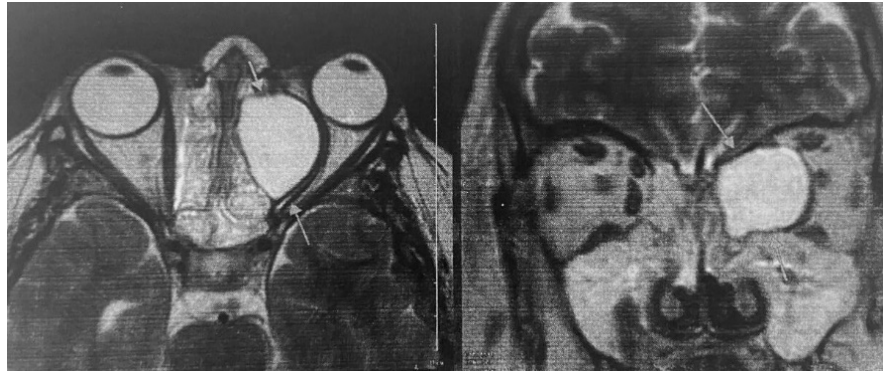


Рис.2. Магнитно-резонансная томография околоносовых пазух с внутривенным болюсным контрастным усилением. Стрелкой указано мукоцеле
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses with intravenous bolus contrast enhancement. The arrow indicates a mucocoele

гнойные выделения). Максимальное количество баллов – 12 [8, 10].

Другой причиной формирования мукоцеле, особенно в зоне клеток решетчатого лабиринта, по данным авторов, могут стать травмы средней зоны лица. Отечественными авторами было проанализировано 223 истории болезни пациентов отделения оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии, и у 207 пациентов (92,8 %) причиной возникновения осложнений со стороны околоносовых пазух в виде формирования мукоцеле была именно черепно-челюстно-лицевая травма [9, 11].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Ш., 32 г. Обратилась в клинику оториноларингологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с жалобами на затруднение носового дыхания, слизисто-гнойные выделения из носа, ухудшение зрения вдаль, разделение изображения в OS при взгляде влево. В анамнезе хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, аллергия на НПВС, оперативные вмешательства в объеме: двусторонняя петлевая полипотомия в 2017 г., в 2018 г. — двусторонняя эндоскопическая гайморотомия. Также известно, что 1 раз в 1,5–2 месяца врачом-пульмонологом по месту жительства выполняется инъекция Дипроспана для купирования симптомов полипозного риносинусита и контроля симптомов бронхиальной астмы. Из анамнеза известно, что в 2018 г. попала в ДТП и перенесла травму средней зоны лица слева. С октября 2023 г. отмечает ухудшение зрения на левый глаз, с января 2024 г. выявлен экзофтальм слева, в связи с чем была направлена в Федеральный центр микрохирургии глаза. Обследована в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова МЗ РФ в марте 2024 г. Выполнены МРТ и КТ головы с внутривенным болюсным контрастным усилением, по результатам которых имеются признаки наличия жидкостного образования в медиальных отделах глазницы слева

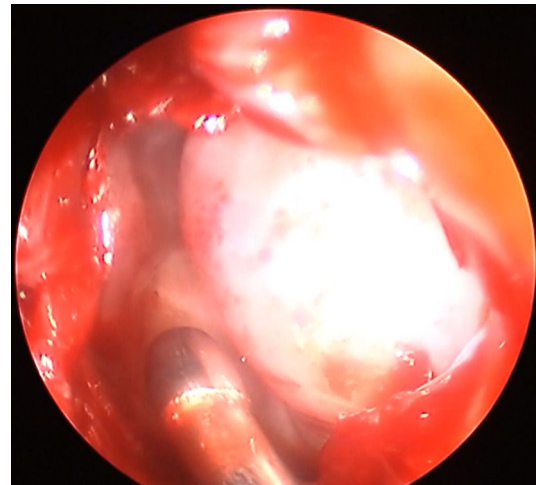


Рис. 3. Интраоперационно полость после хирургического вмешательства

Fig. 3. Intraoperative cavity after surgical intervention

и прилегающих ячеек решетчатого лабиринта без перифокальной реакции, оттесняющего медиальную прямую мышцу глаза и зрительный нерв слева, экзофтальм слева (рис. 1, 2) 18.03.2024 г. пациентка в плановом порядке госпитализирована в клинику оториноларингологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова для оперативного лечения.

19.03.2024 г. в условиях общей анестезии и управляемой гипотонии выполнено хирургическое вмешательство в объеме: эндоскопическая септум-операция, эндоскопическое удаление полипов полости носа и околоносовых пазух с применением микродебридера, эндоскопическая этмоидотомия слева, удаление мукоцеле решетчатого лабиринта слева под контролем электромагнитной навигационной станции. Интраоперационно целостность периорбиты сохранена (рис. 3).

В первые сутки после операции пациентка отметила улучшение зрения на левый глаз, отсутствие диплопии, постепенное выравнивание положения глазного яблока в левой орбите. Пациентка

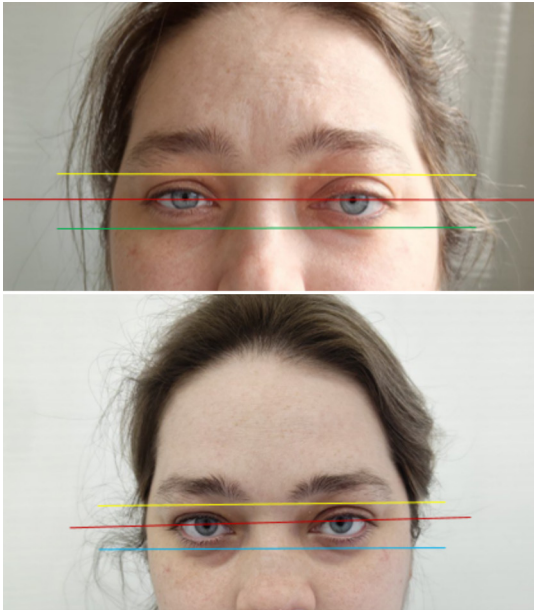


Рис. 4. Внешний вид пациентки до (сверху) и после (снизу) оперативного вмешательства
 Fig. 4. The patient's appearance before (top) and after (bottom) surgery

была выписана на 9-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии под наблюдение профильных специалистов по месту жительства, ранее предъявляемые жалобы со стороны органа зрения отсутствовали (рис. 4, 5).

Пациент Р., 47 лет. Обратился в клинику оториноларингологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с жалобами на периодическую заложенность носа, дискомфорт в проекции правого глаза. Диплопии, ограничения подвижности правого глазного яблока не отмечал. Из анамнеза известно, что впервые жалобы со стороны ЛОР-органов начал отмечать с 2007 г. Выставлен диагноз: полипы полости носа.

В последующем перенес неоднократные петлевые полипотомии полости носа в условиях местной анестезии. В 2013 г. выполнено оперативное вмешательство на пазухах носа по поводу локально-деструктивной формы синусита в условиях общей анестезии с одномоментной установкой металлической конструкции в проекции лобных костей. В послеоперационном периоде продолжал наблюдение у врача-оториноларинголога амбулаторно. В течение 1 года стал отмечать нарастающий дискомфорт в проекции правого глаза. Был консультирован офтальмологом – острой патологии со стороны органа зрения выявлено не было, направлен к оториноларингологу. При осмотре полости носа при помощи ригидного эндоскопа 0° в правой половине полости носа в области остова средней носовой раковины определяется розовое бугристое округлое мягкотканное васкуляризированное малоподвижное образование, спаянное с латеральной стенкой полости носа, контактно не кровоточащее (рис. 5). По результатам мультиспиральной компьютерной томографии околоносовых пазух с внутривенным контрастированием: в области вскрытых ячеек решетчатого лабиринта справа в верхней группе определяется овальной формы кистозная структура с неоднородным содержимым до 21,4×16,5×19,7 мм с четкими контурами, обтурирующая просвет лобной воронки справа, контактирующая своей латеральной поверхностью с носовой перегородкой, признаками гипо- и атрофии стенок носослезного канала справа, медиальной стенки правой орбиты (рис. 6.)

В феврале 2025 г. в условиях общей анестезии и управляемой гипотонии под контролем электромагнитной навигационной станции выполнено оперативное лечение. Первым этапом выполнена септум-операция. Далее под эндоскопическим

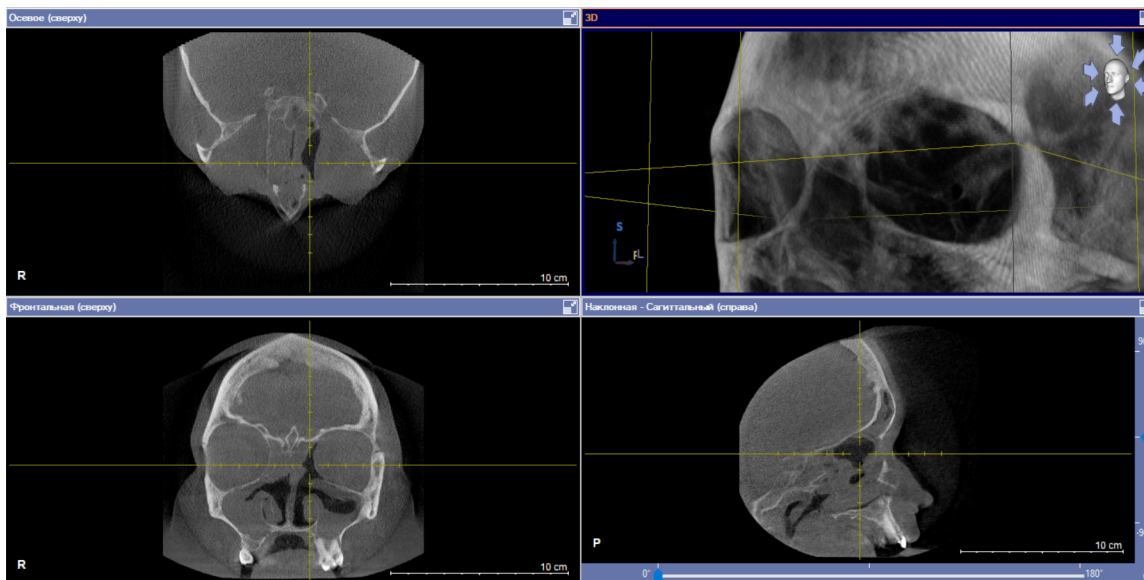


Рис. 5. КЛКТ ОНП на 6-е сутки после операции
 Fig. 5. Cone-beam CT of paranasal sinuses on the 6th day after surgery

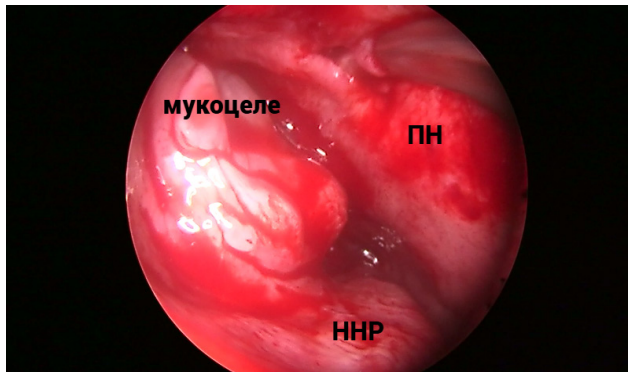


Рис. 6. Интраоперационный вид полости носа:
ПН — перегородка носа, ННР — нижняя носовая раковина
Fig. 6. Intraoperative view of the nasal cavity:
ПН — nasal septum, ННР — lower nasal concha

контролем при помощи щипцов Блексли в области остова средней носовой раковины удалено округлое мягкотканное образование, спаянное с латеральной стенкой полости носа. При помощи щипцов под контролем ригидного эндоскопа 0° и электромагнитной навигационной станции вскрыты передние и средние клетки решетчатого лабиринта, визуализировано мукоцеле (?). Последнее вскрыто угловыми щипцами Блексли, оболочки удалены, из образовавшейся полости визуализируется обильное поступление густого муцинозного отделяемого — аспирировано. К концу операции целостность периорбиты не нарушена, передаточные колебания правого глазного яблока сохранены в полном объеме. На вторые сутки после операции в условиях перевязочной при помощи аспиратора выполнено растанповивание полости носа. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение на 5-е сутки после оперативного вмешательства. Продолжает наблюдаться амбулаторно. Ранее предъявляемые жалобы со стороны органа зрения отсутствуют.

Таким образом, несмотря на доброкачественную природу заболевания, длительное постепенное растяжение пазухи вследствие предшествующих травм и «агрессивных» хирургических вмешательств в области средней зоны лица и ОНП приводит к значительному истончению всех ее костных стенок вплоть до формирования массивных костных дефектов. Соответственно, требуется более детальный сбор анамнеза о предшествующих оперативных вмешательствах, необходим мультидисциплинарный подход к диагностике такого вида патологии с использованием широкого спектра лучевых исследований, с контрастным усилением при необходимости. Важно тщательно планировать хирургическое лечение таких пациентов, отдавая предпочтение эндоскопическому эндоназальному подходу, использование электромагнитной навигации позволяет избежать травматизации интактных окружающих структур.

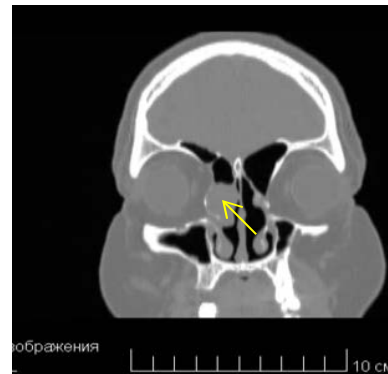


Рис. 7. Мультиспиральная томография околоносовых пазух.
Стрелкой указано мукоцеле
Fig. 7. Multispiral tomography of the paranasal sinuses. The arrow indicates a mucocoele

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 всему коллективу кафедры оториноларингологии с клиникой за помощь и участие в подготовке данной статьи.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the entire staff of the Department of Otorhinolaryngology with the clinic for their help and participation in the preparation of this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верецагина О. Е., Коношков А. С. Мукоцеле решетчатого лабиринта // Российская оториноларингология. – 2013. – Т. 63, № 2. – С. 5–8.
2. Killian G. Sinustis frontalis chronica c. dilatation. Heilmann Die Nase. Heimann Wien. 1900. 1124 p.
3. Wang T. J., Liao S. L., Jou J. R., Lin L. L. Clinical manifestations and management of orbital mucocoeles: the role of ophthalmologists // Jpn. J. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 239–245. <https://doi.org/10.1007/s10384-004-0174-8>.
4. Карпищенко С. А., Верецагина О. Е., Станчева О. А. Опыт эндоскопического хирургического лечения изолированного мукоцеле решетчатого лабиринта // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 57–59.

5. Kennedy D. W., Josephson J. S., Zinreich S. J. et al. Endoscopic sinus surgery for mucoceles: a viable alternative // *Laryngoscope*. – 1989. – Vol. 99. – P. 885–895.
6. Лазарева А. М., Смирнова О. В. Иммунологические особенности различных фенотипов хронического риносинусита // *Медицинская иммунология*. – 2025. – Т. 27, № 2. – С. 275–286. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IFO-3026>.
7. Benkhatar H., Khettab I., Sultanik P. et al. Mucocele development after endoscopic sinus surgery for nasal polyposis: A long-term analysis // *Ear Nose Throat J*. – 2018. – Vol. 97, № 9. – P. 284–294. <https://doi.org/10.1177/014556131809700918>.
8. Sudiro M., Kuntara A., Waldi D. Correlation of Lund-Mackay Score on Computed Tomography Scan and Nasoendoscopic Score in Chronic Rhinosinusitis // *Acta Inform Med*. – 2023. – Vol. 31, № 1. – P. 53–56. <https://doi.org/10.5455/aim.2023.31.53-56>.
9. Стучилов В. А., Сипкин А. М., Рябов А. Ю. и др. Клиника, диагностика и лечение больных с последствиями и осложнениями травмы средней зоны лица // *Альманах клинической медицины*. – 2005. – № 8–5. – С. 109–118.
10. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps // *Rhinology*. – 2020. – Vol. 29. – P. 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
11. Chen C.-H., Chen H.-C. Posterior ethmoid sinus mucocele complicated with oculomotor nerve dysfunction // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 2024. – 1455613241266685. <https://doi.org/10.1177/01455613241266685>.
3. Wang T. J., Liao S. L., Jou J. R., Lin L. L. Clinical manifestations and management of orbital mucoceles: the role of ophthalmologists // *Jpn. J. Ophthalmol*. 2005;49(3):239–245. <https://doi.org/10.1007/s10384-004-0174-8>.
4. Karpishchenko S. A., Vereshchagina O. E., Stancheva O. A. The experience of endoscopic surgical treatment of isolated mucocele of the ethmoid labyrinth // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2015;21(2):57–59. (In Russ.).
5. Kennedy D. W., Josephson J. S., Zinreich S. J. et al. Endoscopic sinus surgery for mucoceles: a viable alternative // *Laryngoscope*. 1989;99:885–895.
6. Lazareva A. M., Smirnova O. V. Immunological features of different phenotypes in chronic rhinosinusitis // *Medical Immunology (Russia)*. 2025;27(2):275–286. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IFO-3026>. (In Russ.).
7. Benkhatar H., Khettab I., Sultanik P. et al. Mucocele development after endoscopic sinus surgery for nasal polyposis: A long-term analysis // *Ear Nose Throat J*. 2018;97(9):284–294. <https://doi.org/10.1177/014556131809700918>.
8. Sudiro M., Kuntara A., Waldi D. Correlation of Lund-Mackay Score on Computed Tomography Scan and Nasoendoscopic Score in Chronic Rhinosinusitis // *Acta Inform Med*. 2023;31(1):53–56. <https://doi.org/10.5455/aim.2023.31.53-56>.
9. Stuchilov V. A., Sipkin A. M., Ryabov A. Yu. et al. Clinical aspects, diagnostics, and treatment of patients with consequences and complications of mid-facial trauma // *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2005;8(5):109–118. (In Russ.).
10. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps // *Rhinology*. 2020;29:1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
11. Chen C.-H., Chen H.-C. Posterior ethmoid sinus mucocele complicated with oculomotor nerve dysfunction // *Ear, Nose & Throat Journal*. 2024:1455613241266685. <https://doi.org/10.1177/01455613241266685>.

REFERENCES

1. Vereshchagina O. E., Konoshkov A. S. Mucocele of the ethmoid labyrinth // *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2013;2(63):5–8. (In Russ.).
2. Killian G. Sinustis frontalis chronica c. dilatation. Heilmann Die Nase. Heimann Wien. 1900. 1124 p.

Информация об авторах

Карпищенко Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1124-1937; **Верещagina Ольга Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент, зав. оториноларингологическим отделением, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9480-6547; **Шавгулидзе Марина Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8791-5446; **Болознева Елизавета Викторовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0086-1997; **Карпов Артемий Алексеевич**, врач-оториноларинголог, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8519-6054; **Королевская Валерия Алексеевна**, аспирант 2го года обучения кафедры оториноларингологии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7602-3899.

Information about authors

Karpishchenko Sergey A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1124-1937; **Vereshchagina Olga Y.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Head of the Otorhinolaryngology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-9480-6547; **Shavgulidze Marina A.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8791-5446; **Bolozneva Elizaveta V.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Otorhinolaryngology Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0086-1997; **Karpov Artemiy A.**, Otorhinolaryngologist, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8519-6054; **Korolevskaya Valeriya A.**, 2nd year Postgraduate Student of the Department of Otorhinolaryngology with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7602-3899.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.85-002-036.12-074-072
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-??-??>

Я. Б. Кушнир*, А. И. Безводинских, П. А. Кулагин, Е. В. Бубнова, Н. А. Тотолян

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

ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ: АНАЛИЗ 158 СЛУЧАЕВ

Поступила в редакцию 27.08.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Введение. В связи с разнообразием клинико-электрофизиологических фенотипов хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ХВДП) и вариабельностью их ответа на патогенетическую терапию, вероятно, существуют различия в иммунопатологических механизмах при разных формах заболевания. Актуальной является задача поиска ключевых лабораторных и инструментальных особенностей различных клинико-патогенетических вариантов спектра ХВДП.

Цель — сравнить данные лабораторных анализов сыворотки крови, цереброспинальной жидкости и данных инструментальных исследований при типичной ХВДП и ее вариантах.

Методы и материалы. В ретроспективно-проспективном исследовании проанализированы клинические, лабораторные, инструментальные данные 158 пациентов с диагнозом достоверной ХВДП, соответствующей критериям European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System (EAN/PNS) 2021, разделенных на группу типичной ХВДП и ее вариантов.

Результаты. Антитела к ганглиозидам и сульфатидам чаще всего выявлялись у пациентов с сенсорным вариантом ХВДП — в 46,2 % (12/26) случаев. Парапротеин в сыворотке крови выявлен у 27,2 % (36/132) пациентов с ХВДП, причем среди них значительную часть составляли больные с сенсорным вариантом — 33 % (12/36). При анализе структуры клинических фенотипов среди пациентов, прошедших скрининг на наличие парапротеина ($n = 132$), преобладали больные с дистальным вариантом — 40 % (8/20) случаев. Наиболее высокие показатели белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) отмечены у пациентов с дебютом заболевания в возрасте 15–29 лет (критерий Краскела — Уоллиса, $p = 0,028$), а также у больных с рецидивирующим типом течения и острым началом (Хи-Квадрат Пирсона, $p = 0,01$). Достоверных различий по уровню белка в ЦСЖ между группой типичной ХВДП и ее вариантах не выявлено. Патологические паттерны олигоклонального IgG в ЦСЖ выявлены у 21,7 % (20/92) пациентов, причем значительно чаще у пациентов с вариантами ХВДП — 60,0 % (12/20) случаев. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) увеличение дистальной латентности по п. tibialis достоверно чаще регистрировалось у пациентов с типичной ХВДП по сравнению с вариантами (26,5 % против 7,3 % соответственно; Хи-квадрат Пирсона, $p = 0,0019$). При анализе совокупных показателей (Σ показателей) по п. tibialis также выявлена более высокая частота патологических изменений у пациентов с типичной ХВДП (61,2 % против 35,8 %; Хи-квадрат Пирсона, $p = 0,0033$). У пациентов с моторным вариантом ХВДП накопление контрастного препарата корешками и спинномозговыми нервами по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлялось в 57,2 % (4/7) случаев, что достоверно чаще, чем при других вариантах заболевания (критерий Фишера — Фримана — Холтона, $p = 0,006$).

Заключение. В современных реалиях лабораторная и инструментальная диагностика у пациентов с ХВДП играет важную роль в исключении альтернативных причин полинейропатий. Выявленные особенности лабораторных и инструментальных исследований при различных вариантах ХВДП могут играть важную роль не только в постановке диагноза, но и в выборе оптимальной патогенетической терапии.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, парапротеин, антитела к ганглиозидам, антитела к сульфатидам, антинуклеарный фактор, свободные капша и лямбда цепи иммуноглобулинов, цереброспинальная жидкость, олигоклональный IgG, электронейромиография, дистальная латентность, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Кушнир Я. Б., Безводинских А. И., Кулагин П. А., Бубнова Е. В., Тотолян Н. А. Лабораторная и инструментальная диагностика хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии: анализ 158 случаев. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025;32(4):65–76. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-65-76>.

* Автор для связи: Яна Богдановна Кушнир, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru.

Yana B. Kushnir*, Aleksandr I. Bezdovinskikh, Pavel A. Kulagin, Evgeniya V. Bubnova, Nataliya A. Totolyan

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

LABORATORY AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY: ANALYSIS OF 158 CASES

Received 27.08.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Introduction. Given the diversity of clinical and electrophysiological phenotypes of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) and the variability of their response to disease-modifying therapy, immunopathological mechanisms likely differ across disease forms. Identifying key laboratory and instrumental features of various clinical and pathogenetic variants within the CIDP spectrum remains an important unmet need.

The objective was to compare serum and cerebrospinal fluid (CSF) laboratory findings and instrumental study results in typical CIDP and its variants.

Methods and materials. This retrospective-prospective study analyzed clinical, laboratory, and instrumental data from 158 patients with definite CIDP meeting the 2021 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) criteria, stratified into typical CIDP and CIDP variants.

Results. Anti-ganglioside and anti-sulfatide antibodies were most frequently detected in the sensory CIDP variant, in 46.2 % (12/26) of cases. Serum paraprotein was identified in 27.2 % (36/132) of patients; among these, a substantial proportion had the sensory variant – 33 % (12/36). When analyzing the structure of clinical phenotypes among patients screened for the presence of paraprotein (n = 132), patients with the distal variant prevailed – 40% (8/20) of cases. The highest protein levels in the cerebrospinal fluid (CSF) were observed in patients with disease onset at the age of 15-29 years (Kruskal – Wallis test, p = 0.028), as well as in patients with a relapsing type of course and acute onset (Pearson's Chi-Square Test, p = 0.01). No significant differences in CSF protein levels were found between typical CIDP and CIDP variants. Abnormal CSF oligoclonal IgG patterns were detected in 21.7 % (20/92) of patients and were observed significantly more often in CIDP variants, comprising 60.0 % (12/20) of such cases. According to electroneuromyography (ENMG) data, an increase in distal latency according to n. tibialis was significantly more often recorded in patients with typical CIDP compared with the variants (26.5% vs 7.3%, respectively; Pearson's Chi-Square Test, p = 0.0019). The analysis of cumulative indicators (Σ indicators) for n. tibialis also revealed a higher frequency of pathological changes in patients with typical CIDP (61.2% vs 35.8%; Pearson's Chi-Square Test, p = 0.0033). On magnetic resonance imaging (MRI), accumulation of contrast agent by nerve roots and cerebrospinal nerves was detected in 57.2 % (4/7) of patients with motor CIDP variant, which was significantly more often than in other disease variants (Fisher – Freeman – Halton test, p = 0.006).

Conclusion. In contemporary practice, laboratory and instrumental diagnostics in CIDP patients plays a critical role in excluding alternative causes of polyneuropathy. The identified laboratory and instrumental features across CIDP variants may be important not only for diagnosis but also for selecting optimal pathogenetic therapy.

Keywords: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, paraprotein, anti-ganglioside antibodies, anti-sulfatide antibodies, antinuclear factor, serum free kappa and lambda light chains, cerebrospinal fluid, oligoclonal IgG bands, electroneuromyography, distal latency, magnetic resonance imaging

For citation: Kushnir Ya. B., Bezdovinskikh A. I., Kulagin P. A., Bubnova E. V., Totolyan N. A. Laboratory and instrumental diagnostics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: analysis of 158 cases. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):65 – 76. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-65-76>.

* **Corresponding author:** Yana B. Kushnir, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: kushnir.yana2014@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с разнообразием клинико-электрофизиологических фенотипов и вариабельностью ответа на терапию у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ХВДП) можно предположить, что существуют различия в патогенезе и, в частности, в иммунопатологических механизмах при разных формах заболевания [1 – 3]. По данным самого крупного исследования по лабораторным показателям при ХВДП А. Abraham et al. (2016) на выборке из 79 пациентов до 91 % случаев сопровождалась неспецифическими лабораторными отклонениями: у 36 % был выявлен парапротеин, у 11 % антинуклеарный фактор (АНФ), у 11 % повышение тиреотропного гормона (ТТГ) [4]. До настоящего времени универ-

сальные лабораторные критерии ХВДП не определены, а результаты исследований разрозненны и противоречивы [5 – 7]. Поиск и валидация лабораторных биомаркеров может способствовать улучшению своевременной и точной диагностики ХВДП, а также прогнозированию течения заболевания и оптимизации терапии.

Ключевым инструментальным методом, необходимым для постановки диагноза ХВДП в соответствии с критериями European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nervous System (EAN/PNS), является электронеуромиография (ЭНМГ) [8]. Согласно данным ряда авторов, различные клинические варианты ХВДП могут отличаться по своим электрофизиологическим характеристикам [9, 10].

Дополнительные инструментальные методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) корешков и сплетений, необходимы для подтверждения диагноза в случаях, когда отсутствует полное соответствие критериям EAN/PNS 2021 г. Однако роль МРТ в диагностике ХВДП до конца остается неясной [11].

Метод биопсии жировой клетчатки в том числе передней брюшной стенки является ключевым инструментальным методом дифференциального диагноза ХВДП и AL-амилоидоза, особенно при наличии сопутствующей парапротеинемии [3, 12].

Различные методы инструментальной диагностики в сочетании с лабораторными данными могут играть значимую роль в выявлении патогенетических вариантов спектра ХВДП [13–15]. Дальнейшее изучение закономерностей этих отклонений с учетом гетерогенности ХВДП и ограниченности сведений о патогенетических различиях является важной нерешенной задачей [8].

Цель — сравнить данные лабораторных анализов сыворотки крови, цереброспинальной жидкости, а также результаты инструментальных методов диагностики при типичной ХВДП и ее вариантах.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В ретроспективно-проспективное исследование были включены 158 пациентов с диагнозом достоверной ХВДП, установленным в соответствии с критериями EAN/PNS 2021 г. [2].

Возраст начала заболевания варьировал от 13 до 77 лет (медиана — 56 лет). Всем пациентам выполнено комплексное обследование в период госпитализации в неврологическое отделение № 1 ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в период 2020–2024 гг. Формирование первичных когорт обследованных включало выделение группы с типичным фенотипом ХВДП (симметричная сенсомоторная полинейропатия с проксимальным и дистальным поражением), а также группы с атипичными вариантами ХВДП: дистальный симметричный вариант (Д), синдром Льюиса — Самнера (СЛС), преимущественно моторный (М) и преимущественно сенсорный (С) варианты. Проводилось сравнение клинико-демографических показателей и результатов лабораторных и инструментальных исследований между группами. Лабораторные исследования сыворотки крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) выполнялись на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний и центральной клинико-диагностической лаборатории ПСПбГМУ. В сыворотке крови определяли уровень фолиевой кислоты, витамина В12, ТТГ, глюкозы стандартными методами. Наличие парапротеина определяли методом иммунофиксации с иммунотипированием, у части пациентов — с типированием класса моноклонального иммуноглобулина и типа легких цепей. АНФ выявляли методом непрямой

иммунофлюоресценции на клеточной линии Нер-2. Спектр антител к ганглиозидам (GM1, GM2, GM3, GM4, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a) и сульфатидам — методом иммуноблоттинга. Для выявления интратекального синтеза иммуноглобулина G (IgG) проводилось изоэлектрофокусирование парных образцов сыворотки и ЦСЖ с последующим иммуноблоттингом и оценкой варианта клональности IgG в сыворотке крови и ЦСЖ — определением одного из пяти типов олигоклонального IgG: 1 тип — поликлональный паттерн в сыворотке крови и ЦСЖ; 2 тип — поликлональный паттерн в сыворотке крови и олигоклональный в ЦСЖ; 4 тип — идентичный олигоклональный паттерн в сыворотке крови и ЦСЖ; 5 тип — наличие идентичного моноклонального паттерна в сыворотке крови и ЦСЖ. Уровень белка в ЦСЖ измеряли колориметрическим методом. Данные биохимические и иммунологические исследования сыворотки крови и ЦСЖ использовались для анализа с целью выявления значимой сопутствующей патологии, которая могла повлиять на выбор патогенетической терапии. Инструментальное исследование включало электрофизиологическое исследование периферических нервов (ЭНМГ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) спинномозговых корешков и нервов шейного или поясничного отделов (в зависимости от клинических проявлений) с контрастным усилением, биопсию подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки с окраской гистологического материала по Конго-рот. ЭНМГ по протоколу EAN/PNS 2021 для ХВДП было выполнено всем пациентам — объем исследования для каждого пациента включал оценку двигательных нервов (n. peroneus, n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris) и чувствительных нервов (n. suralis, n. medianus, n. ulnaris). Выполнение МРТ корешков и спинномозговых нервов проводили части пациентов в случае неполного соответствия диагностическим критериям ХВДП EAN/PNS 2021. Биопсия подкожно-жировой клетчатки передней брюшной стенки выполнялась при выявлении в сыворотке крови парапротеина, резистентности к патогенетической терапии первой линии либо при наличии атипичных клинических черт.

Статистическая обработка данных включала проверку распределения количественных признаков на нормальность (критерий Колмогорова — Смирнова), сравнение независимых групп по количественным признакам (U-критерий Манна — Уитни), сравнительный анализ качественных характеристик (критерий Хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Исследование одобрено этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, все участники подписали информированное согласие для участия в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациентов группы типичной ХВДП и ее вариантов представлена в табл. 1. В нашей выборке преобладали пациенты с вариантами ХВДП на момент манифестации — 69,0 % ($n = 109$), тогда как пациентов с типичной ХВДП было значительно меньше — 31,0 % ($n = 49$). Медиана времени от первых симптомов заболевания до установления диагноза у пациентов с вариантами ХВДП была достоверно больше и составила 17 месяцев, в то время как при типичной ХВДП — 6 месяцев, (U-критерий Манна — Уитни, $p < 0,001$). В остальном клинико-демографические показатели групп были схожи (табл. 1).

Исследование сыворотки крови. У 77,2 % (122/158) пациентов был выявлен дефицит или недостаточность витамина В12, а у 52,6 % (61/116) — недостаточность фолиевой кислоты. Значимой сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта как причины данных лабораторных отклонений выявлено не было. У данной группы пациентов не было выявлено повышения гомоцистеина в сыворотке крови. Повышенный уровень глюкозы обнаружен у 15,8 % (25/158) пациентов, среди которых у 14,6 % (23/158) диагностирован сахарный диабет 2 типа и у 1,3 % (2/158) — 1 типа. При исследовании уровня тиреотропного гормона (ТТГ) клинико-лабораторные признаки гипертиреоза выявлены у 13,3 % (21/158) пациентов, гипотиреоза — у 5,0 % (8/158). При сравнении биохимических показателей сыворотки крови между группами типичной ХВДП и ее вариантов статистически значимых различий не выявлено (табл. 1).

У 30,9 % (38/123) пациентов с ХВДП было выявлено повышение АНФ, причем у 39,5 % (15/38) из них в анамнезе диагностированы ревматологические заболевания.

Свободные легкие цепи Ig каппа выявлены у 30,9 % (38/123) пациентов, лямбда цепи у 16,2 % (12/74). Парепротейн в сыворотке крови определен у 27,2 % (36/132) пациентов с ХВДП; среди них преобладали больные с вариантами ХВДП — 72,2 % (26/36), главным образом с сенсорным вариантом — 33 % (12/36). При анализе структуры клинических фенотипов, скринированных на парепротейн ($n = 132$), преобладали пациенты с дистальным вариантом, 40 % (8/20) пациентов (рис. 1).

Иммунотипирование парепротейна проведено у 72,2 % (26/36) пациентов. Парепротейн типа IgM чаще встречался при вариантах ХВДП — у 30,8 % (8/26), также как и IgG — у 38,5 % (10/26) пациентов. Причем в большинстве случаев он был ассоциирован с наличием каппа свободных легких цепей иммуноглобулина (СЛЦ) (табл. 2).

Частота развития гематологического заболевания в процессе наблюдения оказалась больше у пациентов с IgG-парепротейном — 46,7 % (7/15),

по сравнению с группой с IgM-парепротейном — у 22,0 % (2/9). В целом у 36,1 % (13/36) пациентов с наличием парепротейна в сыворотке впоследствии было диагностировано гематологическое заболевание: РОЕМС-синдром ($n = 7$), множественная миелома ($n = 4$) или лимфопролиферативное заболевание ($n = 2$). Различий между типичной ХВДП и вариантами не выявлено.

Важно отметить, что у 44,4 % (16/36) пациентов парепротейн не был выявлен при первичном скрининге, но обнаружен при повторных исследованиях. Первое обследование позволило обнаружить парепротейн у 55,6 % (20/36) пациентов, повторное — еще у 33,3 % (12/36). В 11,1 % (4/36) случаев подтверждение парепротейнемии получено только после трехкратного исследования, проведенного в разные сроки заболевания.

У 23,9 % (26/101) пациентов были выявлены антитела к компонентам периферической нервной системы (табл. 3). Антитела к ганглиозидам и сульфатидам встречались как при типичной ХВДП, так и при ее вариантах. Наиболее часто их одновременное выявление наблюдалось при сенсорном варианте ХВДП — у 57,1 % (4/7) пациентов. С частотой 61,5 % (16/26) случаев определялись антитела к сульфатидам. Наличие антител к GM1 чаще всего сочеталось с нейропатической болью — 71,4 % (5/7) пациентов.

Лабораторные исследования цереброспинальной жидкости. Люмбальная пункция была выполнена у 81,0 % (128/158) пациентов. Патологическим повышением белка в ЦСЖ считалось значение $> 0,5$ г/л в возрастной группе < 60 лет и $> 0,6$ г/л — у пациентов ≥ 60 лет. Повышенный уровень общего белка в ЦСЖ выявлен у 59,4 % (76/128) пациентов, в том числе у 64,3 % (27/42) больных с типичной ХВДП (рис. 2). По данным медианного теста статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,129$). Однако при анализе уровня белка в ЦСЖ в зависимости от возраста манифестации ХВДП получены статистически значимые различия (критерий Краскела — Уоллиса, $p = 0,028$): наиболее высокие показатели выявлены у пациентов с дебютом в возрасте 15–29 лет (рис. 3).

Дополнительно установлены статистически значимые различия (Хи-Квадрат Пирсона, $p = 0,01$) при сравнении уровня белка в ЦСЖ в группах по типу течения и характеру дебюта: наиболее высокие показатели (> 3 г/л) отмечались у пациентов с рецидивирующим типом течения и острым характером дебюта заболевания (рис. 4).

Патологические паттерны олигоклонального IgG в ЦСЖ выявлены у 21,7 % (20/92) пациентов. У 25,5 % (8/32) пациентов с типичной ХВДП и у 20,0 % (12/60) пациентов с вариантами ХВДП. Третий тип синтеза олигоклонального IgG в нашем исследовании не встречался. У всех пациентов с 5 типом синтеза был выявлен парепротейн в сыворотке. Среди патологических паттернов IgG чаще

Таблица 1

Сопоставление клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациентов группы типичной ХВДП и ее вариантов

Table 1

Comparison of clinical, laboratory, and instrumental data in patients with typical CIDP and its variants

Показатель	Типичная ХВДП	Варианты ХВДП	Различия между группами, р
<i>Клинико-демографические данные</i>			
Всего пациентов, n (%)	49 (31 %)	109 (69 %)	NA
Возраст клинической манифестации, лет Me [Q25 %; Q75 %]	57 [41; 62]	56 [48; 63]	pU>0,05
Тип течения П/Р	36 (73,5 %)/13 (26,5 %)	90 (82,6 %)/19 (17,4 %)	pX>0,05
Соотношение М:Ж	31:18	58:51	pX>0,05
Время до постановки диагноза, месяцы Me [Q25 %; Q75 %]	6 [3; 12]	17 [8; 36]	pU<0,001
Длительность заболевания на момент лабораторного тестирования, месяцы Me [Q25 %; Q75 %]	8 [5; 26]	28 [14; 56]	pU<0,001
<i>Сыворотка крови, иммунологические показатели</i>			
АНФ≥1:320	10/37 (27,0 %)	28/86 (32,6 %)	pX>0,05
АТ к ганглиозидам и сульфатидам, n (%)	8/32 (25,0 %)	18/69 (26,1 %)	pX>0,05
Парапротеин, n (%)	10/42 (23,8 %)	26/90 (28,9 %)	pX>0,05
СЛЦ каппа, n (%)	2/30 (6,7 %)	4/59 (6,7 %)	pX>0,05
СЛЦ лямбда, n (%)	4/30 (13,3 %)	8/59 (13,6 %)	pX>0,05
<i>Сыворотка крови, биохимические показатели</i>			
ТТГ≤0,400 мкМЕ/мл, n (%)	4/44 (9,1 %)	4/76 (5,3 %)	pX>0,05
ТТГ ≥ 3,500 мкМЕ/мл, n (%)	8/44 (18,2 %)	13/76 (17,1 %)	pX>0,05
Недостаточность витамина В12, <200 пмоль/л, n (%)	17/41 (41,5 %)	36/81 (44,4 %)	pX>0,05
Дефицит витамина В12, <148 пмоль/л, n (%)	11/41 (26,8 %)	17/81 (21,0 %)	pX>0,05
Недостаточность уровня фолатов, <14 нмоль/л, n (%)	16/37 (43,2 %)	45/79 (57,0 %)	pX>0,05
Повышение уровня глюкозы, <6,1 ммоль/л, n (%)	10/49 (20,4 %)	15/109 (13,8 %)	pX>0,05
<i>Цереброспинальная жидкость</i>			
Повышенный уровень белка в ЦСЖ, n (%)	27/42 (64,3 %)	49/86 (56,9 %)	pX>0,05
Патологические паттерны иммуноглобулина в сыворотке и ЦСЖ, n (%)	8/32 (25,0 %)	12/60 (20,0 %)	pX>0,05
<i>Инструментальные исследования</i>			
Наличие соответствия критериям EAN/PNS 2021 при первом ЭНМГ	20/49 (40,8 %)	41/109 (37,6 %)	pX>0,05
МРТ спинномозговых корешков и нервов, накопление контраста, n (%)	2/17 (11,8 %)	6/37 (16,2 %)	pX>0,05
Амилоид по результатам биопсии жировой ткани	2/12 (16,7 %)	7/35 (20 %)	pX>0,05

Примечание: EAN/PNS – Европейская федерация неврологических обществ/Общество периферических нервов; МРТ – магнитно-резонансная томография; NA – не применимо; рU – Манна – Уитни; рX – критерий Хи-квадрат Пирсона; П – прогрессирующий тип течения; Р – рецидивирующий тип течения; СЛЦ-каппа – свободные легкие цепи каппа иммуноглобулинов; СЛЦ-лямбда – свободные легкие цепи лямбда иммуноглобулинов; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.

всего встречался 2 тип синтеза (12 из 20), однако различия между группами не достигли статистической значимости при данном объеме выборки. Среди пациентов с наличием 2 типа синтеза чаще всего выявлялось повышение АНФ – в 38,5 % (5/13) случаев (табл. 4).

Данные электрофизиологического исследования. При ретроспективном анализе первого ЭНМГ соответствие электрофизиологическим критериям EAN/PNS 2021 отмечалось лишь у 38,6 % (61/158) пациентов, без статистически значимых различий между группами с типичной ХВДП и ее

Таблица 2

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХВДП с парапротеинемией

Table 2

Clinical and laboratory characteristics of patients with CIDP with paraproteinemia

Класс парапротеина	Легкие цепи парапротеина		Фенотипы ХВДП с парапротеинемией, n1/n2		Время до выявления парапротеина (месяцы)	Гематологический диагноз, n1/n2
	каппа	лямбда	Т, n = 10	В, n = 26		
Не типирован (n = 10)	—	—	4/10 (40,0 %)	6/26 (23,1 %)	15,5 [4;44,3]	2/36 (5,6 %)
IgA (n = 2)	1/2 (50,0 %)	1/2 (50,0 %)	0	2/20 (10,0 %)	3 и 60	2/36 (5,6 %)
IgM (n = 9)	7/9 (77,8 %)	2/9 (22,3 %)	1/6 (16,7 %)	8/20 (40,0 %)	46 [18;110]	2/36 (5,6 %)
IgG (n = 15)	9/15 (60,0 %)	6/15 (40,0 %)	5/6 (83,3 %)	10/20 (50,0 %)	12 [8,5;31]	7/36 (19,4 %)
Всего (n = 36)	17/26 (65,4 %)	9/26 (34,6 %)	10/42 (23,8 %)	26/90 (28,9 %)	18,5 [8;48]	13/36 (36,1 %)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; Т – типичная; В – варианты; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, n1/n2 – выявлено/протестировано.

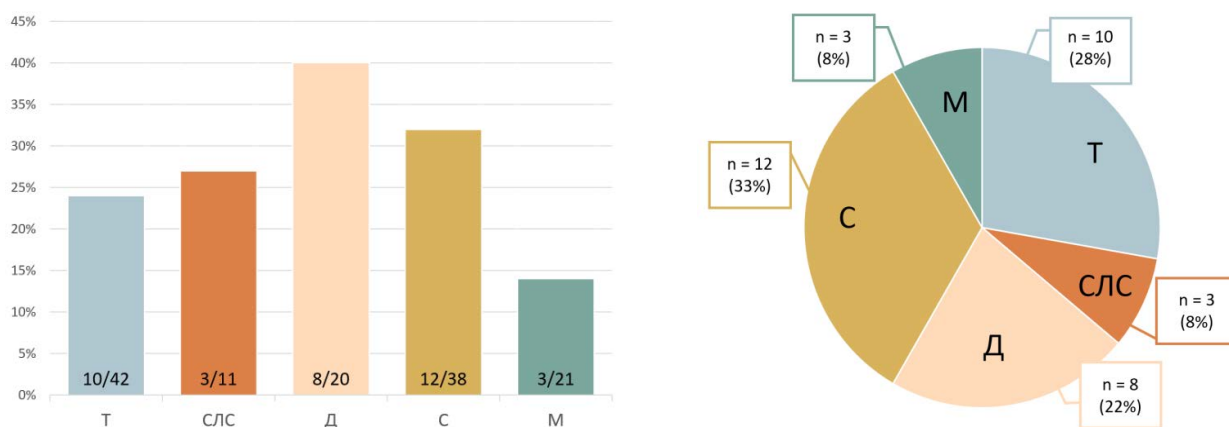


Рис. 1. Частота выявления парапротеина при различных клинических фенотипах ХВДП (гистограмма). Распределение клинических фенотипов ХВДП у пациентов с парапротеинемией (круговая диаграмма): Т – типичная; СЛС – синдром Льюиса-Самнера; Д – дистальная; М – моторная; С – сенсорная ХВДП

Fig. 1. Frequency of detection of paraprotein in various clinical phenotypes of CIDP (histogram). Distribution of clinical phenotypes of CIDP in patients with paraproteinemia (circle diagram): T – typical; LSS – Lewis-Sumner syndrome; D – distal; M – motor; S – sensory CIDP

вариантами. В ходе последующего наблюдения, на базе 1 неврологического отделения, при выполнении повторных ЭНМГ критерии EAN/PNS 2021 были соблюдены у всех пациентов. Объем исследования для каждого пациента включал оценку двигательных нервов (n. peroneus, n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris) и чувствительных нервов (n. suralis, n. medianus, n. ulnaris).

Был проведен анализ основных нейрофизиологических показателей, свидетельствующих о демиелинизирующем процессе: дистальной латентности, амплитуды М-волны, наличия блоков проведения и темпоральной дисперсии для двигательной порции n. tibialis, n. ulnaris, n. medianus (табл. 5). Снижение скоростей проведения по двигательным и чувствительным нервам выявлялось у всех пациентов вне зависимости от клинического фенотипа ХВДП и поэтому не учитывалось в анализе. Увеличение дистальной латентности М-волны при стимуляции n. medianus учитывалось только в сочетании с блоком проведения или темпоральной дисперсией на предплечье. Для n. tibialis в анализ

включалось наличие темпоральной дисперсии с деформацией М-волны и увеличением ее длительности более чем на 50 % в сочетании со снижением скорости проведения на голени и достоверным увеличением минимальной латентности f-волн не менее чем на 30 % [2, 16].

При сравнении нейрофизиологических показателей между пациентами с типичной ХВДП и ее вариантами выявлены следующие различия: удлинение дистальной латентности по n. tibialis достоверно чаще регистрировалось у пациентов с типичной ХВДП по сравнению с вариантами (26,5 % против 7,3 %; Хи-квадрат Пирсона, p = 0,0019). Кроме того, при анализе совокупных показателей по n. tibialis частота патологических изменений также была выше при типичной ХВДП (61,2 % против 35,8 %; Хи-квадрат Пирсона, p = 0,0033).

Данные магнитно-резонансной томографии. МРТ спинномозговых корешков и нервов шейного или поясничного отделов (в зависимости от клинических проявлений) с контрастным усилением проведена у 54 пациентов (34,2 %). Накопление

Таблица 3

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХВДП с антителами к ганглиозидам и сульфатидам

Table 3

Clinical and laboratory characteristics of patients with CIDP with antibodies to gangliosides and sulfatides

Вариант АТ *	Клинический фенотип ХВДП, n (%)						Нейропатическая боль, n (%)
	Т, n=8	СЛС, n=1	Д, n=6	М, n=4	С, n=7	Всего, n=26	
GM1	1 (12,5 %)	1 (100 %)	1 (16,7 %)	0	4 (57,1 %)	7 (26,9 %)	5/7 (71,4 %)
GM2, GM3, GM4	2 (25,0 %)	0	2 (33,3 %)	3 (75,0 %)	2 (28,6 %)	9 (34,6 %)	3/9 (33,3 %)
GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a	1 (12,5 %)	0	1 (16,7 %)	2 (50,0 %)	2 (28,6 %)	6 (23,1 %)	2/6 (33,3 %)
Сульфатидаы	7 (87,5 %)	1 (100 %)	3 (50 %)	1 (25,0 %)	4 (57,1 %)	16 (61,5 %)	6/16 (37,5 %)

Примечание: АТ – антитела; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Т – типичная; СЛС – синдром Льюиса-Самнера, Д – дистальная; М – моторная; С – сенсорная ХВДП; * – разделение пациентов на группы по различным вариантам антител к ганглиозидам основывалось на клинической значимости определенных ганглиозидов, их строения и локализации антигена ганглиозидов в той или иной структуре периферической нервной системы.

контрастного вещества было выявлено у 14,8 % (8/54) пациентов. При типичной ХВДП этот признак зафиксирован в 11,8 % (2/17) случаев. У пациентов с моторным вариантом манифестации ХВДП накопление контрастного препарата корешками определялось достоверно чаще – в 57,2 % (4/7) случаев по сравнению с другими вариантами (критерий Фишера – Фримана – Холтона, $p=0,006$) (рис. 5).

Данные гистологического исследования подкожно-жировой клетчатки. Биопсия жировой клетчатки передней брюшной стенки с окраской гистологического материала по Конго-рот для выявления амилоида выполнена у 30,4 % (48/158) пациентов. Амилоид обнаружен у 18,8 % (9/48): у 2 пациентов с типичной ХВДП и у 7 с ее вариантами (табл. 1). У 2 из 9 пациентов также был выявлен парапротеин, у 1 пациента в процессе наблюдения было диагностировано гематологическое заболевание. Всем пациентам с наличием отложений амилоида проводился анализ сухой капли крови на транстиретиновый семейный амилоидоз, мутаций в гене транстиретина не обнаружено.

С учетом невысокой распространенности ХВДП как гетерогенной нозологической группы (0,33 – 10,3 на 100 тыс. населения) данные нашего исследования, включившего 158 пациентов, можно рассматривать как репрезентативную выборку [17, 18].

По данным единственного оригинального ретроспективного исследования лабораторных показателей сыворотки крови Abraham A. et al. (2016) на выборке пациентов из 79 человек изучались различные биохимические (ТТГ, глюкоза) иммунологические (АНФ, парапротеин) показатели, которые не оказались специфичными для какого-либо варианта ХВДП, а ограничением данного исследования было отсутствие анализа взаимосвязи данных показателей со значимой сопутствующей патологией [4]. Многоцентровых исследований на больших выборках пациентов с ХВДП до сих пор

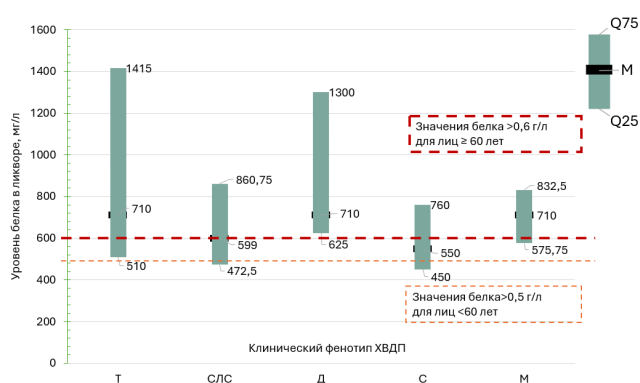


Рис. 2. Концентрация белка в ЦСЖ при дебюте ХВДП в зависимости от фенотипов заболевания: Т – типичная; СЛС – синдром Льюиса-Самнера; Д – дистальная; С – сенсорная; М – моторная ХВДП; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Fig. 2. Protein concentration in the CSF at the CIDP onset depending on the phenotypes of the disease: Т – typical; LSS – Lewis-Sumner syndrome; D – distal; S – sensory; M – motor CIDP; CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

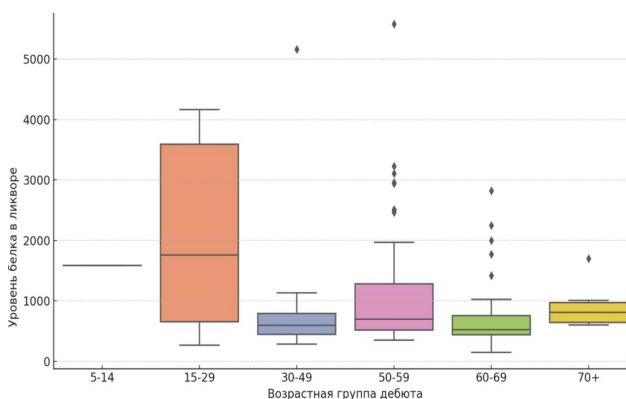


Рис. 3. Уровень белка в ЦСЖ у пациентов с ХВДП в зависимости от возраста дебюта

Fig. 3. Protein level in the CSF in CIDP patients depending on the age of onset

не проводилось, имеющиеся данные основываются на ограниченном объеме выборок и изучают отдельные разрозненные лабораторные показатели,

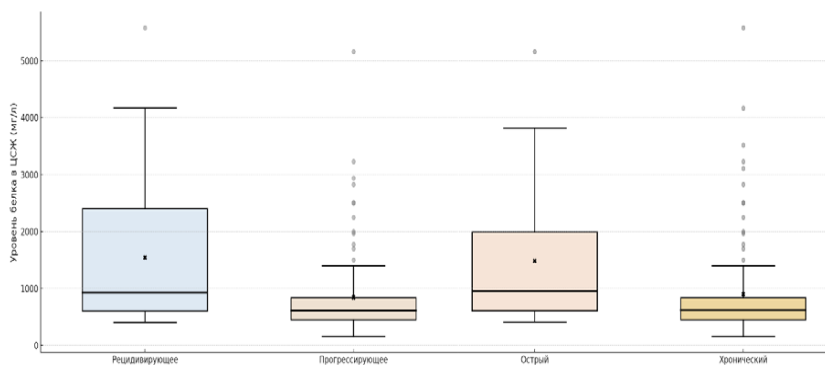


Рис. 4. Уровень белка в ЦСЖ у пациентов с разными вариантами дебюта и типами течения ХВДП
 Fig. 4. Protein level in CSF in patients with different variants of onset and types of CIDP course

Таблица 4

Клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХВДП в зависимости от типа синтеза олигоклонального IgG

Table 4

Clinical and laboratory characteristics of CIDP patients depending on the type of synthesis of oligoclonal IgG

Паттерн IgG	Типичная ХВДП, n (%)	Варианты ХВДП, n (%)					АНФ>1:320, n (%)	Парапротеин, n (%)
		СЛС	Д	М	С	Всего		
1	24/32 (40,0 %)	7/60 (11,7 %)	9/60 (15,0 %)	11/60 (18,3 %)	21/60 (35,0 %)	48/60 (80,0 %)	20/67 (29,9 %)	12/66 (18,2 %)
2	5/32 (8,3 %)	0	3/60 (5,0 %)	3/60 (5,0 %)	1/60 (1,7 %)	7/60 (11,7 %)	5/13 (38,5 %)	2/10 (20,0 %)
4	1/32 (1,7 %)	0	1/60 (1,7 %)	0	2/60 (3,4 %)	3/60 (5,0 %)	0	0
5	2/32 (3,3 %)	1/60 (1,7 %)	0	0	1/60 (1,7 %)	2/60 (3,4 %)	0	4/4 (100 %)

Примечание: АНФ – антиядерный фактор; СЛС – синдром Льюиса-Самнера; С – сенсорная; Д – дистальная; М – моторная; IgG – иммуноглобулины класса G; 1 тип – поликлональный паттерн в сыворотке крови и ЦСЖ; 2 тип – поликлональный паттерн в сыворотке крови и олигоклональный в ЦСЖ; 4 тип – идентичный олигоклональный паттерн в сыворотке крови и ЦСЖ; 5 тип – наличие идентичного моноклонального паттерна в сыворотке крови и ЦСЖ; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

Таблица 5

Анализ электрофизиологических показателей демиелинизации у пациентов с типичной ХВДП и ее вариантами на момент включения в исследование

Table 5

Analysis of electrophysiological parameters of demyelination in patients with typical CIDP and its variants at the time of inclusion in the study

Показатель	Типичная ХВДП, n (%)			Варианты ХВДП, n (%)		
	n = 49			n = 109		
	Исследуемые двигательные нервы					
	n.tibialis	n.ulnaris	n.medianus	n.tibialis	n.ulnaris	n.medianus
Увеличение дистальной латентности	13/49 (26,5 %)	19/49 (38,8 %)	7/49 (14,3 %)	8/109 (7,3 %)	32/109 (29,4 %)	27/109 (24,8 %)
Снижение амплитуды М-волны	5/49 (10,2 %)	10/49 (20,4 %)	22/49 (44,9 %)	12/109 (11,0 %)	22/109 (20,2 %)	35/109 (32,1 %)
Блоки проведения или темпоральная дисперсия	12/49 (24,5 %)	8/49 (16,3 %)	20/49 (40,8 %)	19/109 (17,4 %)	16/109 (14,7 %)	46/109 (42,2 %)
Совокупные показатели	30/49 (61,2 %)	37/49 (75,5 %)	49/49 (100 %)	39/109 (35,8 %)	70/109 (64,2 %)	108/109 (99,1 %)

Примечание: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

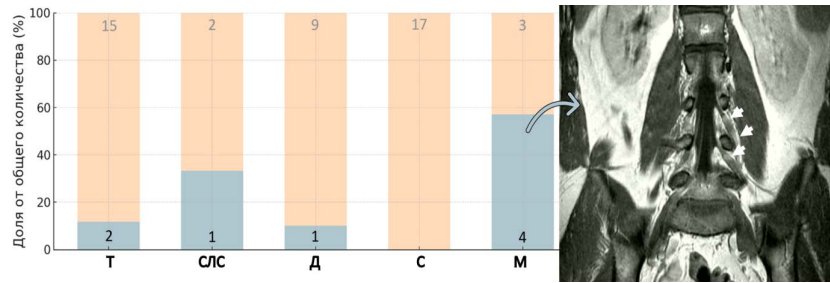


Рис. 5. Частота накопления контрастного вещества в спинномозговых корешках и нервах по данным МРТ у пациентов с различными вариантами ХВДП: ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; Т – типичная; СЛС – синдром Льюиса – Самнера; Д – дистальная; М – моторная ХВДП; МРТ – магнитно-резонансная томография. На изображении стрелками указано накопление контрастного вещества и утолщение спинномозговых нервов

Fig. 5. Frequency of accumulation of contrast agent in cerebrospinal roots and nerves according to MRI data in patients with various CIDP variants: CIDP – chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; T – typical; LSS – Lewis – Sumner syndrome; D – distal; M – motor CIDP; MRI – magnetic resonance imaging. The arrows on the image indicate the accumulation of contrast agent and thickening of cerebrospinal nerves

что затрудняет систематизацию информации [8]. В нашем исследовании выбор исследуемых лабораторных показателей основывался на необходимости исключения значимой сопутствующей патологии (аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, дефициты фолиевой кислоты и витамина В₁₂, ревматологические и гематологические заболевания). Выявленные лабораторные отклонения также носили неспецифический характер и не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. Увеличение титра АНФ отмечено у 30,9 % (38/123), недостаточность витамина В12 зарегистрирована у 43,4 % (53/123) пациентов, недостаточность фолиевой кислоты – у 52,6 % (61/116), повышение глюкозы крови – у 15,9 % (25/158), изменение уровня ТТГ – у 24,2 % (29/120), несколько чаще, чем в исследовании А. Abraham et al. [4].

По данным Klehmet J. et al. (2018), у 27,9 % (n = 61) пациентов с дизиммунными полинейропатиями выявлены аутоантитела класса IgM как минимум к одной из мишеней – GM1, GD1b или сульфатидам [19]. Согласно данным д-ра мед. наук, профессора Н. А. Супоневой (2013), у пациентов с ХВДП в фазе обострения (без иммунотерапии на момент исследования) аутоантитела хотя бы к одному из шести включенных в обследование ганглиозидов выявлены у 40,3 % (n = 77) пациентов [20]. В нашей когорте антитела к ганглиозидам и/или сульфатидам обнаружены у 23,9 % (26/101) пациентов, причем их одновременное присутствие чаще наблюдалось при сенсорном варианте ХВДП – 57,1 % (4/7). Кроме того, отмечена тенденция к ассоциации антител к GM1 с наличием нейропатической боли, у 5 из 7 пациентов с наличием антител.

Парапротеинемия является одной из самых частых серологических находок при ХВДП. В исследовании А. Abraham et al. парапротеин выявлен у 35 % (28/79) пациентов, тогда как по данным Р. Е. Doneddu et al. (2020) частота парапротеине-

мии составляла 12 % (n = 393) [4, 21]. В исследовании S. Lague et al. (2014) у 60 % (n = 10) пациентов с дистальным вариантом ХВДП выявлялся парапротеин IgM, причем у 33 % из этой подгруппы выявлены аутоантитела к миелин-ассоциированному гликопротеину (MAG) [22]. В нашем исследовании парапротеин был выявлен в 27,2 % (36/132) случаев, преимущественно при вариантах ХВДП, чаще всего при сенсорном фенотипе. В группе с дистальным фенотипом частота ее выявления составила 40 % случаев. Отдельно стоит отметить, что в 55,6 % случаев парапротеин определен только при повторных исследованиях сыворотки в динамике, что подчеркивает необходимость неоднократного тестирования пациентов.

Исследование ЦСЖ, по данным R. J. Varohn et al. (1989), позволяет выявить повышение уровня белка у 95 % пациентов (n = 59), однако этот показатель не может рассматриваться как самостоятельный диагностический маркер, а лишь как поддерживающий критерий диагностики ХВДП в соответствии с рекомендациями EAN/PNS 2021 г. [2, 23]. В нашей когорте патологический уровень белка в ЦСЖ определялся несколько реже – у 74,5 % пациентов, при этом наиболее высокие показатели отмечены у пациентов с дебютом в возрасте 15 – 29 лет, а также у пациентов с рецидивирующим течением и острой манифестацией заболевания.

Изоэлектрофокусирование IgG в парных образцах сыворотки крови и ЦСЖ не имеет доказанной специфичности для ХВДП и не ассоциировано с определенными клиническими фенотипами. При этом результаты исследований остаются ограниченными и противоречивыми: по данным F. T. Rotta et al. (2000) олигоклональный тип синтеза IgG выявлялся в 18 % случаев ХВДП (n = 28), тогда как в исследовании M. Ruiz et al. 4 тип синтеза выявлен у 19 %, а 2 тип – лишь у 2 % пациентов с ХВДП (n = 48) [24, 25]. Собственные наблюдения показывают частоту определения патологического

олигоклонального IgG в 21,7 % случаев, преимущественно при типичном фенотипе и, напротив, отсутствие такового при сенсорном варианте ХВДП. Параллельно с определением 2 типа синтеза олигоклонального IgG выявлено некоторое увеличение частоты выявления АНФ (38,5 %).

Сравнительные исследования показали, что при типичной ХВДП по сравнению с ее вариантами выявляются более выраженные клинико-электрофизиологические и нейровизуализационные изменения, включая повышение белка в ЦСЖ, снижение суммарного мышечного ответа и утолщение корешков и/или нервов [9, 10]. Наши результаты подтверждают более выраженные электрофизиологические отклонения у пациентов с типичной ХВДП: удлинение дистальной латентности по n.tibialis регистрировалось у пациентов с типичным фенотипом с частотой 26,5 %, тогда как при вариантах ХВДП только у 7,3 % пациентов, а при анализе совокупных показателей патологические изменения выявлены у 61,2 % пациентов с типичной ХВДП против 35,8 % с ее вариантами.

По данным ретроспективных исследований, частота нейровизуализационных изменений при ХВДП варьирует от 40 до 100 %. Наиболее часто при выполнении МРТ корешков, спинномозговых нервов и сплетений выявляется гиперинтенсивный сигнал (44 – 72 %), тогда как утолщение (13 – 88 %) и постконтрастное усиление (10 – 89 %) встречаются реже [26]. В нашем исследовании накопление контрастного вещества по данным МРТ было выявлено у 14,8 % пациентов, при этом достоверно чаще при моторном варианте ХВДП (57,2 %).

ВЫВОДЫ

В современных реалиях лабораторная диагностика у пациентов с ХВДП играет важную роль в исключении альтернативных причин полинейропатий. Тем не менее, дальнейшие исследования на крупных когортах, учитывающие клинико-лабораторные характеристики и данные инструментального обследования пациентов, могут способствовать интеграции показателей сыворотки крови и ЦСЖ в алгоритм диагностики и выбора оптимальной тактики терапии различных фенотипов ХВДП.

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. Mathey E. K., Park S. B., Hughes R. A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2015. – Vol. 86, № 9. – P. 973–985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>.
2. van den Bergh P. Y. K., van Doorn P. A., Hadden R. D. M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision // *European journal of neurology*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 3556–3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.
3. van Gameren I. I., Hazenberg B. P., Bijzet J. et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice // *Arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 54, № 6. – P. 2015–2021. <https://doi.org/10.1002/art.21902>.
4. Abraham A., Albulaihe H., Alabdali M. et al. Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients // *Muscle & nerve*. – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 862–865. <https://doi.org/10.1002/mus.24978>.
5. Karam C. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Five New Things // *Neurology. Clinical practice*. – 2022. – Vol. 12, № 3. – P. 258–262. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001150>.
6. Ruiz M., Puthenparampil M., Campagnolo M. et al. Oligoclonal IgG bands in chronic inflammatory polyradiculoneuropathies // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2021. – Vol. 92, № 9. – P. 969–974. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325868>.
7. Querol L., Siles A. M., Alba-Rovira R. et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Scientific reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 14411. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14853-4>.
8. Doneddu P. E., Dentoni M., Nobile-Orazio E. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: recent advances on classification, diagnosis, and pathogenesis // *Current opinion in neurology*. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 613–624. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000979>.
9. Shibuya K., Tsuneyama A., Misawa S. et al. Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes // *Muscle & nerve*. – 2022. – Vol. 66, № 2. – P. 131–135. <https://doi.org/10.1002/mus.27530>.
10. Feng Y., Zhang Y., Su X. et al. The comparison of MRN, electrophysiology and progression among typical CIDP and atypical CIDP subtypes // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 16697. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73104-1>.
11. Tozza S., Cassano E., Erra C. et al. Role of Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Systematic Review // *European journal of neurology*. – 2025. – Vol. 32, № 6. – P. e70226. <https://doi.org/10.1111/ene.70226>.
12. Azzam M., Kawtharany H., Nazzal J. et al. Diagnostic Test Accuracy of Fat Pad Sampling and Bone Marrow Biopsies in the Diagnosis of AL Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Blood*. – 2024. – Vol. 144,

Supplement 1. – P. 6896–6896. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210641>

13. van Doorn P. A., Hadden R. D. M., Van den Bergh P. Y. K. Elucidating autoimmune nodopathies and the CIDP spectrum // *Brain : a journal of neurology*. – 2021. – Vol. 144, № 4. – P. 1043–1045. <https://doi.org/10.1093/brain/awab116>.

14. Lewis R. A., van Doorn P. A., Sommer C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Journal of the neurological sciences*. – 2022. – Vol. 443. – P. 120478. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120478>.

15. Caballero-Ávila M., Martín-Aguilar L., Collet-Vidíella R. et al. A pathophysiological and mechanistic review of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy therapy // *Frontiers in immunology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1575464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575464>.

16. Magda P., Latov N., Brannagan T. H. 3rd et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Archives of neurology*. – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 1755–1759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1755>.

17. Menon D., Katzberg H. D., Bril V. Treatment Approaches for Atypical CIDP // *Frontiers in neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 653734. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653734>.

18. Mahdi-Rogers M., Hughes R. A. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England // *European journal of neurology*. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 28–33. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>.

19. Klehmet J., Märtschenz S., Ruprecht K. et al. Analysis of anti-ganglioside antibodies by a line immunoassay in patients with chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies (CIDP) // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2018. – Vol. 56, № 6. – P. 919–926. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0792>.

20. Супонева Н. А. Клиническая и диагностическая роль аутоантител к ганглиозидам периферических нервов: обзор литературы и собственные данные // *Нервно-мышечные болезни*. – 2013. – № 1. – P. 26–34. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-1-304-312>.

21. Doneddu P. E., Cocito D., Manganelli F. et al. Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. – 2020. – Vol. 91, № 10. – P. 1092–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323615>.

22. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // *European journal of neurology*. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 899–905. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x>.

23. Barohn R. J., Kissel J. T., Warmolts J. R., Mendell J. R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria // *Archives of neurology*. – 1989. – Vol. 46, № 8. – P. 878–884. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520440064022>.

24. Rotta F. T., Sussman A. T., Bradley W. G. et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Journal of the neurological sciences*. – 2000. – Vol. 173, № 2. – P. 129–139. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00317-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00317-2).

25. Goedee H. S., van der Pol W. L., Hendrikse J., van den Berg L. H. Nerve ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy // *Current opinion in neurology*. – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 526–533. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000607>.

REFERENCES

1. Mathey E. K., Park S. B., Hughes R. A. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(9):973–985. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309697>.

2. Van den Bergh P. Y. K., van Doorn P. A., Hadden R. D. M. et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision // *European journal of neurology*. 2021;28(11):3556–3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.

3. Van Gameren I. I., Hazenberg B. P., Bijzet J. et al. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice // *Arthritis and rheumatism*. 2006;54(6):2015–2021. <https://doi.org/10.1002/art.21902>.

4. Abraham A., Albulaihe H., Alabdali M. et al. Frequent laboratory abnormalities in CIDP patients // *Muscle & nerve*. 2016;53(6):862–865. <https://doi.org/10.1002/mus.24978>.

5. Karam C. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Five New Things // *Neurology. Clinical practice*. 2022;12(3):258–262. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001150>.

6. Ruiz M., Puthenparampil M., Campagnolo M. et al. Oligoclonal IgG bands in chronic inflammatory polyradiculoneuropathies // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2021;92(9):969–974. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325868>.

7. Querol L., Siles A. M., Alba-Rovira R. et al. (2017). Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Scientific reports*. 2017;7(1):14411. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14853-4>.

8. Doneddu P. E., Dentoni M., Nobile-Orazio E. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: recent advances on classification, diagnosis, and pathogenesis // *Current opinion in neurology*. 2021;34(5):613–624. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000979>.

9. Shibuya K., Tsuneyama A., Misawa S. et al. Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes // *Muscle & nerve*. 2022;66(2):131–135. <https://doi.org/10.1002/mus.27530>.

10. Feng Y., Zhang Y., Su X. et al. The comparison of MRN, electrophysiology and progression among typical CIDP and atypical CIDP subtypes // *Scientific reports*. 2020;10(1):16697. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73104-1>.

11. Tozza S., Cassano E., Erra C. et al. Role of Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Systematic Review // *European journal of neurology*. 2025;32(6):e70226. <https://doi.org/10.1111/ene.70226>.

12. Azzam M., Kawtharany H., Nazzal J. et al. Diagnostic Test Accuracy of Fat Pad Sampling and Bone Marrow Biopsies in the Diagnosis of AL Amyloidosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Blood*. 2024;144(Supplement 1):6896–6896. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-210641>.

13. van Doorn P. A., Hadden R. D. M., Van den Bergh P. Y. K. Elucidating autoimmune nodopathies and the CIDP spectrum // *Brain : a journal of neurology*. 2021;144(4):1043–1045. <https://doi.org/10.1093/brain/awab116>.

14. Lewis R. A., van Doorn P. A., Sommer C. Tips in navigating the diagnostic complexities of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy // *Journal of the neurological sciences*. 2022;443:120478. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120478>.

15. Caballero-Ávila M., Martin-Aguilar L., Collet-Vidella R. et al. A pathophysiological and mechanistic review of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy therapy // *Frontiers in immunology*. 2025;16:1575464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1575464>.
16. Magda P., Latov N., Brannagan T. H. 3rd et al. Comparison of electrodiagnostic abnormalities and criteria in a cohort of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Archives of neurology*. 2003;60(12):1755–1759. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1755>.
17. Menon D., Katzberg H. D., Bril V. Treatment Approaches for Atypical CIDP // *Frontiers in neurology*. 2021;12:653734. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653734>.
18. Mahdi-Rogers M., Hughes R. A. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England // *European journal of neurology*. 2014;21(1):28–33. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>.
19. Klehmet J., Märtschenz S., Ruprecht K. et al. Analysis of anti-ganglioside antibodies by a line immunoassay in patients with chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies (CIDP) // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2018;56(6):919–926. <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0792>.
20. Suponeva N.A. Clinical and diagnostic role of autoantibodies to gangliosides of peripheral nerves: literature review and own experience // *Neuromuscular Diseases*. 2013;(1):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2013-0-1-304-312>.
21. Doneddu P. E., Cocito D., Manganelli F. et al. Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(10):1092–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323615>.
22. Larue S., Bombelli F., Viala K. et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases // *European journal of neurology*. 2011;18(6):899–905. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03312.x>.
23. Barohn R. J., Kissel J. T., Warmolts J. R., Mendell J. R. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria // *Archives of neurology*. 1989;46(8):878–884. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520440064022>.
24. Rotta F. T., Sussman A. T., Bradley W. G. et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy // *Journal of the neurological sciences*. 2000;173(2):129–139. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00317-2](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00317-2).
25. Goedee H. S., van der Pol W. L., Hendrikse J., van den Berg L. H. Nerve ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy // *Current opinion in neurology*. 2018;31(5):526–533. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000607>.

Информация об авторах

Кушнир Яна Богдановна, врач-невролог 1 неврологического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-7891-9883; **Безводинских Александр Игоревич**, врач-невролог 1 неврологического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2846-6411; **Кулагин Павел Александрович**, врач-невролог 1 неврологического отделения, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2967-4378; **Бубнова Евгения Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8193-0116; **Тотолян Наталья Агафоновна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6715-8203.

Information about authors

Kushnir Yana B., Neurologist of the 1st Neurological Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7891-9883; **Bezvodinskikh Aleksandr I.**, Neurologist of the 1st Neurological Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2846-6411; **Kulagin Pavel A.**, Neurologist of the 1st Neurological Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2967-4378; **Bubnova Evgeniya V.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of X-ray and Radiation Medicine with X-ray and Radiological Departments, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8193-0116; **Totolyan Nataliya A.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6715-8203.



© Коллектив авторов, 2025

УДК [616.15-006.6-089.843-06 : 616.8]-092.11

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-77-89>

А. Ю. Полушин^{1*}, Я. Б. Скиба¹, А. И. Колдунова¹, М. А. Шимко¹, Т. П. Никитина²,
Н. М. Порфирьева³, Т. И. Ионова², А. Д. Кулагин¹

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

² Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет
190103, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 154

³ Межнациональный центр исследования качества жизни
191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Артиллерийская, д. 1, литер А

АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Поступила в редакцию 21.10.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Введение. С учетом успехов онкогематологии, увеличения сроков беспрогрессирующей выживаемости пациентов с гематологическими заболеваниями после применения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), актуализируется вопрос оценки качества жизни реципиентов, имевших осложнения терапии основного заболевания.

Цель – оценить качество жизни онкогематологических пациентов с отдаленными неврологическими осложнениями после алло-ТГСК.

Методы и материалы. В исследование включены 157 пациентов (88 женщин, 69 мужчин) с онкогематологическими заболеваниями в отдаленном ($\geq D + 180$) периоде после алло-ТГСК ($452 \pm 552,9$ дней) в период 2022 – 2023 гг.

Результаты. Боль любой локализации встречалась у 86 (54,8 %) пациентов. При этом пациентов с одной жалобой было 74 (47,1 %) из 157, с двумя – 36 (22,9 %), с тремя – 18 (11,5 %), с 4 и 5 – 7 (4,4 %) соответственно. Встречаемость выявленной патологии: головная боль (не мигрень) зафиксирована у 52 (33,1 %), полинейропатия – 18 (11,5 %), нейропатия – 18 (11,5 %; крианальная 2 (7,2 %), некраниальная 16 (10,2 %)), дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника 18 (11,5 %), энцефалопатия 12 (7,6 %), тревожно-депрессивные расстройства, нарушения костно-мышечной системы и доброкачественные мышечные судороги по 10 (по 6,4 %), суставной синдром 9 (5,7 %), миалгия 7 (4,4 %), нейротоксичность 6 (3,8 %), другое 17 (10,8 %). Вероятность плохого физического компонента здоровья (ФКЗ) увеличивается с возрастом; у пациентов, имеющих патологию костно-мышечной системы с миалгией (36,17 против 43,58, $p = 0,001$). Вероятность плохого психического компонента здоровья ассоциирована с диагнозом «энцефалопатия» ($p = 0,001$) и увеличивается у пациентов с нейропатией на всех сроках после ТГСК, усугубляясь на более отдаленных сроках ($p < 0,05$) и с возрастом. Вероятность тревоги больше у пациентов в отдаленном периоде после ТГСК и при наличии головной боли. Вероятность депрессии у мужчин меньше, чем у женщин (4,72 против 5,96), особенно на фоне сочетания нейропатии и головной боли.

Выводы. Сочетание нескольких факторов может значимо усугублять качество жизни реципиентов алло-ТГСК с отдаленными неврологическими осложнениями ввиду взаимного утяжеления. Депрессия оказалась ассоциирована с наличием цефалгического синдрома. Персистирование болевых синдромов ассоциировано с большей вероятностью тревожного состояния, а также оказывает негативное влияние практически на все компоненты качества жизни. Факторы, влияющие на физический компонент здоровья после алло-ТГСК: патология костно-мышечной системы и миалгия. Основное гематологическое заболевание, возраст пациента и наличие пострасплантационных осложнений также ассоциированы с ухудшением качества жизни.

Ключевые слова: неврологические осложнения, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, отдаленные последствия, качество жизни

Для цитирования: Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Колдунова А. И., Шимко М. А., Никитина Т. П., Порфирьева Н. М., Ионова Т. И., Кулагин А. Д. Анализ качества жизни онкогематологических пациентов с неврологическими осложнениями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025; 32(4):77 – 89. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-77-89>.

* Автор для связи: Алексей Юрьевич Полушин, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

Alexey Yu. Polushin^{1*}, Iaroslav B. Skiba¹, Anastasia I. Koldunova¹, Margarita A. Shimko¹, Tatiana P. Nikitina², Natalia M. Porfirieva³, Tatyana I. Ionova², Alexander D. Kulagin¹

¹ Pavlov University

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

² N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies

154, Fontanka river emb., Saint Petersburg, Russia, 190103

³ Multinational Center for Quality of Life Research

1, liter A, Artilleryskaya str., Saint Petersburg, Russia, 191014

ANALYSIS OF THE QUALITY OF LIFE OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS WITH NEUROLOGICAL INDICATIONS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Received 21.10.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Introduction. Given advances in hematological oncology and increased progression-free survival in patients with hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), assessing the quality of life of recipients who have experienced complications from treatment of the underlying disease has become an urgent issue.

The **objective** was to evaluate the quality of life of oncohematological patients with late neurological complications after allo-HSCT.

Methods and materials. The study included 157 patients (88 women, 69 men) with oncohematological diseases in the late ($\geq D + 180$) period after allo-HSCT (452 ± 552.9 days) between 2022 and 2023.

Results. Pain of any localization was reported in 86 (54.8 %) patients. In this case, there were 74 (47.1 %) out of 157 patients with one complaint, 36 (22.9 %) with two, 18 (11.5 %) with three, 4 and 5-7 (4.4%) and 1 (0.6%), respectively. Incidence of the identified pathology: headache (not migraine) was recorded in 52 (33.1 %), polyneuropathy – 18 (11.5 %), neuropathy – 18 (11.5 %; cranial 2 (7.2 %), non-cranial 16 (10.2 %)), degenerative-dystrophic spine disease – 18 (11.5 %), encephalopathy – 12 (7.6 %), anxiety-depressive disorders, musculoskeletal disorders and benign muscle cramps – 10 each (6.4 % each), joint syndrome – 9 (5.7 %), myalgia – 7 (4.4 %), neurotoxicity – 6 (3.8 %), other – 17 (10.8 %). The likelihood of a poor physical component of health increases with age; in patients with musculoskeletal disorders and myalgia (36.17 vs. 43.58, $p = 0.001$). The likelihood of poor mental health is associated with a diagnosis of encephalopathy ($p = 0.001$) and increases in patients with neuropathy at all stages after HSCT, worsening at later stages ($p < 0.05$) and with age. The likelihood of anxiety is higher in patients in the late post-HSCT period and in the presence of headache. The likelihood of depression in men is lower than in women (4.72 vs. 5.96), especially with a combination of neuropathy and headache.

Conclusion. The combination of several factors can significantly worsen the quality of life of allo-HSCT recipients with late neurological complications due to mutual aggravation. Depression was associated with the presence of cephalgic syndrome. Persistent pain syndromes are associated with a higher risk of anxiety and negatively impact on almost all aspects of quality of life. Factors affecting the physical component of health after allogeneic HSCT include musculoskeletal disorders and myalgia. The underlying hematological disease, patient age, and the presence of post-transplant complications are also associated with a decline in quality of life.

Keywords: neurological complications, allogeneic bone marrow transplantation, late complications, quality of life

For citation: Polushin A. Yu., Skiba I. B., Koldunova A. I., Shimko M. A., Nikitina T. P., Porfirieva N. M., Ionova T. I., Kulagin A. D. Analysis of the quality of life of oncohematological patients with neurological indications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):77–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-77-89>.

* **Corresponding author:** Alexey Yu. Polushin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: alexpolushin@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

На фоне успехов онкогематологии в лечении гемобластозов, расширения окна возможностей для применения радикальных высокотехнологичных методов при этих заболеваниях, актуализирована проблема оценки нежелательных явлений, связанных с пересадкой костного мозга или применением таргетных средств. С учетом увеличения сроков беспрогрессирующей выживаемости пациентов с гематологическими заболеваниями после применения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток костного мозга (алло-ТГСК) также становится актуальным вопрос оценки качества жизни реципиентов, которые имели осложнения терапии основного заболевания.

Среди осложнений такой терапии обращают на себя внимание, прежде всего, иммунологические (реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ),

дерматологические/ ревматологические и др.), инфекционные (пульмонологические и т. п.), неврологические осложнения.

Частота выявления неврологических осложнений зависит от лабораторных и инструментальных возможностей трансплантационного стационара. Важным критерием, влияющим на частоту выявления этих осложнений, является тот факт, что наличие нейротоксических реакций не влияет на общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК. В свою очередь тяжелые (sequele) осложнения снижают выживаемость в два раза [1, 2].

Наряду с оценкой клинической эффективности трансплантационных методик, представляется важным определение сообщаемых пациентами исходов. В связи с чем на разных этапах после радикального лечения целесообразно применение опросников для оценки разных аспектов качества жизни.

Таблица 1

Распределение пациентов согласно основному диагнозу

Table 1

Distribution of patients according to the main diagnosis

Диагноз	n (%)
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ)	65 (41,4)
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	35 (22,3)
Апластическая анемия (АА)	24 (15,3)
Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ)	10 (6,3)
Миелодиспластический синдром	7 (4,6)
Хронический лимфолейкоз	6 (3,8)
Другое	10 (6,3)

Примечание: в категорию «Другое» вошли нозологии, встречающиеся в количестве менее 5 случаев: острый лейкоз смешанный вариант, первичный иммунодефицит, первичный миелофиброз, панцитопения тяжелой степени.

Цель исследования — в рамках одноцентрового наблюдательного исследования оценить качество жизни онкогематологических пациентов с неврологическими осложнениями после алло-ТГСК, сопоставив их с другими факторами риска.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование включали пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отдаленном периоде после алло-ТГСК ($\geq \Delta + 180$) в период с 2022 по 2023 гг., которые были направлены на консультацию к неврологу по поводу неврологических осложнений. Пациенты заполняли общий опросник качества жизни SF-36 (The Short Form-36) [3], специальный опросник при трансплантации костного мозга/гемопозитических стволовых клеток FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant) [4] и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии — HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [5].

Статистический анализ. Качественные переменные представлены в виде количества и долей пациентов в каждой категории. Количественные переменные представлены средними значениями и стандартными ошибками, медианами и межквартильным интервалом (Q1; Q3). Анализ проводили с помощью метода обобщенных линейных моделей (Generalized Linear Models — GZLM). В качестве зависимых переменных в моделях рассматривали физический (ФКЗ) и психический компоненты здоровья (ПКЗ) опросника SF-36, специальную шкалу FACT-Tr опросника FACT-BMT, оценивающую проблемы, связанные с трансплантацией, а также шкалы тревоги и депрессии опросника HADS. В качестве независимых факторов рассматривали диагнозы, которые явились причинами обращений к неврологу, основной диагноз, период времени после ТГСК, пол и возраст. Зависимые переменные рассматривали в виде непрерывных переменных, независимые — в виде категориальных (за исключением возраста, который рассма-

тривали в виде непрерывной переменной). Выполняли два вида анализа — анализ главных эффектов (main effects) с включением в модель всех факторов без учета их взаимодействия и анализ взаимодействий (interactions). Окончательная модель при анализе главных эффектов была получена с помощью пошагового обратного метода Вальда с исключением статистически незначимых факторов и на последнем шаге включала только статистически значимые предикторы ($p < 0,05$). При анализе взаимодействий (interactions) включали значимые факторы, полученные на первом этапе + взаимодействия всех остальных факторов, кроме тех, которые были значимы на первом этапе. Окончательную модель при анализе взаимодействий выбирали на основании критериев качества моделей — Хи-квадрата Вальда и Хи-квадрата отношения правдоподобия, уровня значимости (p), а также критерия АИСС (скорректированный информационный критерий Акаике конечной выборки). Результаты анализа представляли в виде коэффициента бета (B), характеризующего изменение вероятности исхода, стандартной ошибки и 95 % ДИ (доверительного интервала), уровня значимости p , а также маргинальных средних и стандартной ошибки средних. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез составил $p < 0,05$. Для проведения статистического анализа использован программный пакет Statistica (StatSoft Inc., Russia) v.10.0 и IBM SPSS Statistics 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включены 157 пациентов (88 женщин, 69 мужчин). В данном исследовании рассматривается группа отдаленных неврологических осложнений терапии онкогематологических заболеваний. Медиана срока посттрансплантационного обследования составила $452 \pm 552,9$ дней [192; 6740]. Распределение пациентов согласно основному диагнозу представлено в табл. 1.

Таблица 2

Частота встречаемости жалоб и неврологических симптомов позднего посттрансплантационного периода

Table 2

Frequency of complaints and neurological symptoms of the late post-transplant period

Жалобы/симптомы	n (%)
Боль любой локализации	86 (54,8)
Головная боль	48 (30,6)
Боль в спине	20 (12,7)
Боль в поясничном отделе позвоночника	10 (6,4)
Боль в шейном отделе позвоночника	11 (7)
Боль в грудном отделе позвоночника	6 (3,8)
Боль в конечностях (не в области суставов)	14 (8,9)
Боль в двух и более суставах	15 (9,5)
Боль в одном суставе	6 (3,8)
Боль в мышцах	9 (5,7)
Боль в иной локализации	9 (5,7)
Пароксизмальные состояния: головокружение	27 (17,2)
дрожание в конечностях/вздрагивания	8 (5)
судороги в конечностях (не эпилептогенные)	5 (3,2)
любая потеря сознания	10 (6,4)
эпилептические приступы (за последние 6 – 12 месяцев)	5 (3,2)
	3 (1,9)
Асимметрия лица	2 (1,3)
Чувствительные нарушения	28 (17,8)
Поведенческие нарушения (тревога, панические атаки)	11 (7)
Снижение памяти	9 (5,7)
Нарушение речи	1 (0,6)
Слабость в конечности/конечностях	13 (8,3)
Общая слабость	4 (2,5)
Шаткость	6 (3,8)
Нарушение сна	5 (5,7)
Нарушение зрения	3 (1,9)
Нарушение слуха	8 (5)
Другое	7 (4,4)

Примечание: в категорию «Другое» вошли жалобы и симптомы, встречающиеся однократно: шаткость при ходьбе, двоение в глазах, ухудшение зрения, снижение слуха, нарушение сна, шум в ушах.

У более 60 % включенных в исследование пациентов НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой диагностирован острый лейкоз. В результате последующего анализа данных выявлено, что больше половины пациентов, направленных на консультацию неврологом на этапе динамического осмотра (рестадирования), имеют боли различной локализации, преимущественно связанные с патологией костно-мышечного и суставного аппарата (табл. 2). Боль любой локализации встречалась у 86 пациентов. При этом среди них встречались случаи с несколькими болевыми локализациями одновременно. Так, пациентов с одной жалобой было 74 (47,1 %) из 157, с двумя – 36 (22,9 %), с тремя – 18 (11,5 %), с 4 и 5 – 7 (4,4 %) и 1 (0,6 %) соответственно.

Частота встречаемости жалоб и неврологических симптомов, послуживших причиной консультирования неврологом на позднем посттрансплантационном этапе, представлена в табл. 2.

Исходя из анализа жалоб и выявленных при осмотре симптомов, как результат консультации неврологом, на основании классификации СТ-САЕ 6.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Шкала токсичности) [7] сформулированы диагнозы, представленные в табл. 3.

Важно отметить, что, с учетом опыта НИИ ДОГиТ [6], в рамках дифференцированного подхода к головной боли в отдельную группу отнесены пациенты с мигренью. Таких пациентов выявлено 46 человек (29,3 %). Суммарно пациентов, пожа-

Таблица 3

Частота постановки диагнозов при осмотре неврологом на позднем посттрансплантационном этапе у онкогематологических пациентов

Table 3

Frequency of diagnoses made during neurologic examination of oncohematological patients at the late post-transplant stage

Диагноз	Дефиниция (МКБ/СТСАЕ6.0)	n (%)
Головная боль (цефалгический синдром)	Любая форма первичной или вторичной головной боли (кроме мигрени), диагностированная в соответствии с международной классификацией головной боли 3-го пересмотра (2018 г.) без поражения черепного нерва (G44/10019211)	52 (33,1)
Полинейропатия	Диффузное поражение периферических нервов любого генеза (токсического, дисметаболического, дизиммунного) (G61-G62/10018767; 10034580; 10034620; 10033987)	18 (11,5)
Нейропатия: краниальная некраниальная	Поражение отдельного периферического нерва (как краниального, так и некраниального) или нервного корешка как в рамках специфического процесса (рецидив основного заболевания), так и в рамках иных причин (например, компрессионно-ишемическая) (G60/ 100292234; 10053661; 10060890; 10056388; 10038130; 10030942; 10061928; 10060890; 10074765)	18 (11,5) 2 (7,2) 16 (10,2)
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	Патология косто-мышечной системы и соединительной ткани (M42, M47, M48, M50, M51/ 10029205; 10041549)	18 (11,5)
Энцефалопатия	Невоспалительное поражение головного мозга различного генеза (токсическое, дисметаболическое, смешанное), приводящее к дистрофии нервной ткани с нарушением церебральных функций (G92, G93/10014625; 10088940; 10009845; 10001949; 10001540; 10013951; 10014217; 10024264; 10027175;)	12 (7,6)
Тревожно-депрессивные расстройства	Наличие жалоб на подавленное настроение, снижение психической активности, отрицательные эмоциональные переживания, обусловленные ожиданием негативного исхода и чего-то опасного, подтверждаемые специфическими тестами (F32, F40, F41/10002855; 10012378)	10 (6,4)
Нарушения костно-мышечной системы	В эту группу попали пациенты с выявленными при осмотре неврологом патологией вращательной манжеты плеча, трохантеритом, синдромом «расколотой голени», синдромом грушевидной мышцы, импинджмент-синдромом, синдромом надостной мышцы и др. (M00-99/10033425; 10039226; 10048293; 10008496)	10 (6,4)
Доброкачественные мышечные судороги	Кратковременные непроизвольные болезненные сокращения мышц или мышечных групп (синдром крампи) на фоне электролитных нарушений (прежде всего, гипомагнемия), возникающие преимущественно в ночные часы, вовлекающие преимущественно мышцы голени (R25/10044684; 10028294)	10 (6,4)
Суставной синдром	Боль в области крупных и/или мелких суставов, скованность, энтезопатия, рентгенологические проявления остеоартрита различного генеза (РТПХ с поражением суставов, ревматоидическая патология, реактивный полиартрит) (M13/10003239; 10003246; 10006002)	9 (5,7)
Другая миалгия в структуре воспаления	Диффузная боль в различных мышечных группах (прежде всего, в мышцах бедер и голени) на фоне актуальной патологии мышц (дизиммунная миопатия в структуре РТПХ, стероид-ассоциированная миопатия, в структуре системной воспалительной патологии (сепсис, синдром выброса цитокинов, дерматомиозит и т. п.)) (M79/10028411; 10062572)	7 (4,4)
Нейротоксичность	Появление обратимой очаговой или общемозговой симптоматики в тесной временной связи с началом терапии противоопухолевыми препаратами, иммуносупрессорами, антибактериальными и другими препаратами, купируемой после прекращения терапии или снижения дозы препарата (T88/10015832; 10015832; 10010250; 10029864; 10033987; 10039906; 10042772; 10044565; 10047166)	6 (3,8)
Другое		17 (10,8)

Примечание: СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – Шкала токсичности); МКБ – Международная классификация болезней; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; в категорию «Другое» вошли диагнозы, встречающиеся в количестве менее 5 случаев: доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ, 2), диссомния (4), астенический синдром (3), эпилепсия (3), синкопе (2), инфекционная патология (2), нейролейкемия (1); коды по СТСАЕ6.0 могут совпадать в разных группах, так как генез состояний может быть опосредован разными причинами (чаще – токсического, иммунного или органического характера).

ловавшихся на любую головную боль, оказалось 96 человек (61 %).

Факторы, ассоциированные с качеством жизни, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в отдаленный период после алло-ТГСК.

С помощью метода обобщенных линейных моделей проведен анализ факторов, ассоциированных с качеством жизни. Качество жизни анализировали по суммарным компонентам здоровья согласно опроснику SF-36 (ФКЗ и ПКЗ) и специальной шкале

опросника FАСТ-ВМТ для ТГСК (FАСТ-Tr). Уровни тревоги и депрессии анализировали по опроснику HADS. Результаты анализа даны в табл. 4, 5.

Для ФКЗ окончательная модель при анализе главных эффектов (AICС = 1048,93) включала два независимых значимых предиктора – возраст ($p=0,006$) и неврологический диагноз «нарушения КМС с миалгией» ($p=0,001$) (табл. 4). Вероятность плохого ФКЗ увеличивается с возрастом. У пациентов, имеющих КМС с миалгией, вероятность плохого ФКЗ увеличивается (36,17 против 43,58, $p=0,001$). При анализе взаимодействий в окончательную модель (AICС = 1081,05) также вошли два предиктора – возраст ($p=0,011$) и «нарушения КМС с миалгией» ($p=0,001$). У пациентов без нейропатии вероятность плохого ФКЗ увеличивается при наличии КМС с миалгией (табл. 5).

Для ПКЗ окончательная модель при анализе главных эффектов (AICС = 1084,15) включала один значимый предиктор – неврологический диагноз «энцефалопатия» ($p=0,001$), табл. 4. Вероятность плохого ПКЗ выше у пациентов с энцефалопатией (35,25 против 46,33, $p=0,001$). При анализе взаимодействий в оптимальную модель (AICС = 1081,05) вошли несколько предикторов (табл. 5). Вероятность плохого ПКЗ увеличивается у пациентов с нейропатией на всех сроках после ТГСК, по сравнению с пациентами без нейропатии через 180 – 365 дней после ТГСК, причем, чем выше срок после ТГСК, тем больше вероятность плохого ПКЗ ($p<0,05$). Также вероятность плохого ПКЗ увеличивается с возрастом у пациентов с энцефалопатией ($p<0,001$) и уменьшается с возрастом у пациентов с нейропатией ($p=0,001$).

Для FАСТ-Tr окончательная модель при анализе главных эффектов (AICС = 1002,71) включала три независимых предиктора – возраст ($p=0,04$), основной диагноз «ОЛЛ» ($p=0,001$) и основной диагноз «апластическая анемия» (АА) ($p=0,044$) (табл. 4). Вероятность плохого качества жизни вследствие заболевания и лечения увеличивается с возрастом, а также у пациентов с ОЛЛ (32,7 против 38,37) и АА (34,34 против 38,37) по сравнению с больными ОМЛ. При анализе взаимодействий в оптимальную модель (AICС = 1010,62) вошли два значимых предиктора – основной диагноз «ОЛЛ» ($p=0,013$) и «полинейропатия в зависимости от наличия нейропатии» ($p=0,044$) (табл. 5). У пациентов с ОЛЛ вероятность плохого качества жизни выше, чем у больных с ОМЛ. Также вероятность плохого качества жизни вследствие заболевания и лечения увеличивается среди пациентов с полинейропатией, имеющих диагноз «нейропатия».

При анализе уровня тревоги по HADS получена окончательная модель для главных эффектов (AICС = 485,57), включающая три независимых предиктора: «период после ТГСК Д+366–730» ($p=0,034$), «период после ТГСК Д+>730» ($p=0,021$) и неврологический диагноз «головная

боль» ($p=0,022$), табл. 4. Вероятность тревоги больше у пациентов в отдаленном периоде после ТГСК по сравнению с ранним периодом после ТГСК, причем, чем больше срок после ТГСК, тем больше вероятность тревоги (6,25 [366–730 дней] против 4,57 [180–366 дней]; [>730 дней] против 4,57 [180–366 дней]). Также вероятность тревоги увеличивается при наличии головной боли (6,62 против 4,93). При анализе взаимодействий в окончательную модель (AICС = 505,03) вошли несколько предикторов (табл. 5). Вероятность тревоги больше при наличии головной боли, у пациентов без полинейропатии на любом сроке после ТГСК, у пациентов с головной болью и нарушениями КМС с миалгией и с возрастом у больных, имеющих неврологический диагноз «полинейропатия». Причем вероятность тревоги больше в отдаленном сроке после ТГСК, чем через 366–730 дней после ТГСК. В то же время, вероятность тревоги меньше у пациентов с сочетанием неврологических диагнозов «головная боль» и «дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника», у пациентов с нарушениями КМС и миалгией в отдаленном периоде после ТГСК и у пациентов с полинейропатией на любом сроке после ТГСК, причем меньше всего вероятность в ранние сроки после ТГСК.

При анализе интенсивности уровня депрессии по HADS получена окончательная модель для главных эффектов (AICС = 474,39), включающая только один предиктор с пограничным уровнем значимости – пол ($p=0,05$) (табл. 4). Вероятность депрессии у мужчин меньше, чем у женщин (4,72 против 5,96). При анализе взаимодействий в оптимальную модель (AICС = 491,32) вошли несколько предикторов (табл. 5). Вероятность депрессии больше при сочетании двух неврологических диагнозов «нейропатия» и «головная боль», а также наличии нейропатии у пациентов без головной боли. В то же время, вероятность депрессии меньше у пациентов с полинейропатией в отдаленном сроке после ТГСК по сравнению с пациентами без этого диагноза в ранние сроки после ТГСК. Также у пациентов с полинейропатией вероятность депрессии меньше с возрастом.

Другие неврологические синдромы, жалобы и диагнозы не анализировали в связи с небольшим числом наблюдений в данных подгруппах.

Проанализировано влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов риска на выраженность выявленных нежелательных явлений. К факторам, влияющим на физические компоненты здоровья пациентов после алло-ТГСК, можно отнести патологию костно-мышечной системы и миалгии различного генеза. Данные параметры в сочетании с патологией периферической нервной системы (ПНС) (но не полинейропатии, которая фиксировалась отдельно) могут быть значимо ассоциированы с худшим качеством жизни. Кроме того, возраст явился самостоятельным фактором

Таблица 4

Результаты обобщенных линейных моделей для главных эффектов

Table 4

Results of generalized linear models for main effects

Независимые факторы	ФКЗ опросника SF-36 [баллы]	ПКЗ опросника SF-36 [баллы]	Шкала ФАСТ-Тг опросника ФАСТ-ВМТ – [баллы]	НАДС тревога [баллы]	НАДС депрессия [баллы]
	AICC = 1048,93	AICC = 1084,15	AICC = 1002,71	AICC = 485,57	AICC = 474,39
Возраст	$B = -0,004$ (0,002), $p = 0,006$	X	$B = -0,003$ (0,0016), $p = 0,04$	X	X
Период после ТГСК	X	X	X	$p=0,021$ более 730 дней: 6,53 (0,72) $p=0,034$ 366–730 дней: 6,25 (0,65) 180–365 дней 4,57 (0,48)	X
Основной диагноз	X	X	$p=0,001$ ОЛЛ: 32,7 (1,25) $p=0,044$ АА: 34,34 (1,53) ЛПЗ: 34 (2,12) Другое: 39,81 (2,34) ОМЛ: 38,37 (1,13)	X	X
Пол	X	X	X	X	$p=0,050$ Мужчины: 4,72 (0,44) Женщины: 5,96 (0,49)
Головная боль (цефалгический синдром)	X	X	X	$p=0,022$ Нет: 4,93 (0,43) Есть: 6,62 (0,59)	X
Полинейропатия	X	X	X	X	X
Нейропатия	X	X	X	X	X
Энцефалопатия	X	$p=0,001$ Нет: 46,33 (0,97) Есть: 35,25 (2,83)	X	X	X
Нейротоксичность	X	X	X	X	X
Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника	X	X	X	X	X
Эпилепсия + синкопы	X	X	X	X	X
Нарушения КМС + миалгия	$p=0,001$ Нет: 43,58 (0,91) Есть: 36,17 (1,98)	X	X	X	X
Доброкачественные мышечные судороги	X	X	X	X	X
Суставной синдром	X	X	X	X	X
Астенический синдром	X	X	X	X	X

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – общий опросник оценки качества жизни; ФКЗ – физический компонент здоровья опросника SF-36; ПКЗ – психический компонент здоровья опросника SF-36; ФАСТ-ВМТ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant) – специальный опросник при трансплантации костного мозга/ гемопоэтических стволовых клеток; ФАСТ-Тг – специальная шкала опросника ФАСТ-ВМТ оценивающая проблемы, связанные с трансплантацией; НАДС (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; AICC – скорректированный информационный критерий Акаике конечной выборки; B – коэффициент бета; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз, КМС – костно-мышечная система, АА – апластическая анемия. Знаком «x» обозначены переменные, которые не связаны с зависимыми переменными в финальной модели и последующее исключение которых привело к лучшему соответствию модели при использовании метода обобщенных линейных моделей (GZLM) с выбором количественного отклика в виде гамма-распределения с логарифмической связью. Для категориальных данных показаны предполагаемые маргинальные средние значения (в скобках – стандартные ошибки) и значения p. Статистически значимые результаты выделены полужирным шрифтом.

Таблица 5

Table 5

Результаты обобщенных линейных моделей для показателей качества жизни, тревоги и депрессии

Results of generalized linear models for quality of life measures, anxiety and depression

Зависимая переменная	Независимая переменная (градация переменной ¹)	Коэффициент В	Стандартная ошибка	95% ДИ		р
				нижний квартиль	верхний квартиль	
ФКЗ (основной эффект)	Возраст	-0,004	0,002	-0,007	-0,001	0,006
	Нарушения КМС с миалгией (есть/нет)	-0,183	0,058	-0,295	-0,070	0,001
	Возраст	-0,004	0,002	-0,007	-0,001	0,011
ФКЗ (взаимодействие)	Нарушения КМС с миалгией при отсутствии нейропатии (есть/нет)	-0,206	0,061	-0,326	-0,087	0,001
	Энцефалопатия (есть/нет)	-0,273	0,083	-0,436	-0,110	0,001
	Нейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Δ + >730 дней/ нет в сроки Δ + 180 – 366 дней)	-0,841	0,272	-10,374	-0,309	0,002
ПКЗ (взаимодействие)	Нейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Δ + 366 – 730 дней/ нет в сроки Δ + 180 – 366 дней)	-0,839	0,252	-10,334	-0,345	0,001
	Нейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Δ + 180 – 366 дней/ нет в сроки Δ + 180 – 366 дней)	-0,531	0,243	-1,008	-0,054	0,029
	Возраст и энцефалопатия (есть с возрастом)	-0,007	0,002	-0,011	-0,004	<0,001
FACT - Tr (основной эффект)	Возраст и нейропатия (есть с возрастом)	0,018	0,005	0,007	0,028	0,001
	Возраст	-0,003	0,002	-0,007	0,000	0,04
	Основной Диагноз ОЛ (есть/нет)	-0,160	0,050	-0,257	-0,063	0,001
FACT - Tr (взаимодействие)	Основной Диагноз АА (есть/нет)	-0,111	0,055	-0,219	-0,003	0,044
	Основной Диагноз ОЛ (есть/нет)	-0,116	0,047	-0,207	-0,024	0,013
	Полинейропатия в зависимости от наличия нейропатии (есть/нет)	-0,347	0,173	-0,685	-0,009	0,044
HADS тревога (основной эффект)	Период после ТГСК (Δ + 366 – 730 дней против Δ + 180 – 365)	0,312	0,147	0,023	0,601	0,034
	Период после ТГСК (Δ + > 730 дней против Δ + 180 – 365)	0,357	0,154	0,054	0,659	0,021
	Головная боль (есть/нет)	0,294	0,128	0,042	0,546	0,022
HADS тревога (взаимодействие)	Головная боль (есть/нет)	0,334	0,133	0,074	0,595	0,012
	Полинейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Δ + >730/ нет в сроки Δ + 180 – 365)	-2,277	0,963	-4,165	-0,389	0,018

Окончание табл. 5
End of Table 5

Зависимая переменная	Независимая переменная (градация переменной*)	Коэффициент В	Стандартная ошибка	95% ДИ		р
				нижний квартиль	верхний квартиль	
	Полинейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (нет в сроки Д + > 730 дней / нет в сроки Д + 180 – 365)	0,399	0,155	0,094	0,704	0,010
	Полинейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Д + 366 – 730 / нет в сроки Д + 180 – 365)	– 2,331	1,061	– 4,410	– ,251	0,028
	Полинейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (нет в сроки Д + 366 – 730 / нет в сроки Д + 180 – 365)	0,329	0,151	0,034	0,624	0,029
	Полинейропатия в зависимости от сроков после ТГСК (есть в сроки Д + 180 – 365 / нет в сроки Д + 180 – 365)	– 3,235	1,226	– 5,639	– 0,832	0,008
	Срок после ТГСК в зависимости от наличия нарушений КМС с миалгией (есть в сроки Д + > 730 / нет в сроки Д + > 730)	– 2,325	0,823	– 3,939	– 0,711	0,005
HADS депрессия (основной эффект)	ДАДЗП при наличии головной боли (есть/ нет)	– 1,056	0,292	– 1,628	– 0,485	<0,001
	Нарушения КМС с миалгией при наличии головной боли (есть/ нет)	2,169	0,714	0,769	3,570	0,002
	Возраст и полинейропатия (есть с возрастом)	0,059	0,024	0,013	0,106	0,011
	Пол (мужчины/ женщины)	– 0,234	0,119	– 0,468	9,767E-5	0,050
	Полинейропатия в зависимости от срока после ТГСК (есть в сроки Д + > 730 / нет в сроки Д + 180 – 365)	– 2,940	1,010	– 4,919	– 0,960	0,004
HADS депрессия (взаимодействие)	Нейропатия и головная боль (есть/ нет)	5,427	2,006	1,495	9,359	0,007
	Нейропатия при отсутствии головной боли (есть/ нет)	3,578	1,545	0,551	6,605	0,021
	Возраст и полинейропатия (есть с возрастом)	– 0,098	0,038	– 0,171	– 0,024	0,009

Примечание: SF-36 (The Short Form-36) – общий опросник оценки качества жизни; ФКЗ – физический компонент здоровья опросника SF-36; ПКЗ – психический компонент здоровья опросника SF-36; FАСТ-ВМТ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant) – специальный опросник при трансплантации костного мозга/гемопозитических стволовых клеток; FАСТ-Тг – специальная шкала опросника FАСТ-ВМТ, оценивающая проблемы, связанные с трансплантацией; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; ОМЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; КМС – костно-мышечная система; ДА – апластическая анемия; ДАДЗП – дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника; В – коэффициент бета; ДИ – доверительный интервал. * – кроме возраста (непрерывная переменная); в таблице представлены результаты только для значимых переменных при $p \leq 0,05$.

с негативным влиянием на качество жизни. Полученные результаты показывают, что на физическую составляющую качества жизни пациентов после трансплантации негативное влияние оказывают факторы, не связанные с патологией нервной системы. Ранее мы описывали профиль жалоб, неврологических синдромов и диагнозов у пациентов перед ТГСК [8]. Вкупе с текущим исследованием полученные результаты подтверждают не только высокую частоту встречаемости скелетно-мышечной патологии (за рамками патологии осевого скелета), но и ее значимое негативное влияние на качество жизни пациентов онкогематологического профиля. Это утверждение может определить необходимость междисциплинарного взаимодействия между ортопедами, ревматологами, неврологами и реабилитологами для уточнения этиологии процесса и целенаправленной курации таких пациентов [9].

Миалгия, имея различный генез (иммуно-воспалительный, токсический, дисметаболический), требует проведения рутинной дифференциальной диагностики ее причины (лабораторная, инструментальная, нейрофизиологическая). Именно такой классический подход, не всегда реализуемый в специализированных онкогематологических стационарах, может не только приводить к установлению правильной трактовки осложнений после ТГСК, но и влиять на качество жизни пациентов за счет патогенетической коррекции миалгических проявлений. Пожилой возраст может быть ассоциирован с большей распространенностью скелетно-мышечной боли в старшей возрастной группе, как и в общей популяции [10]. Однако расширение показаний для проведения ТГСК в последние годы предполагает потенциальное увеличение таких случаев, что, в том числе, может оказывать влияние на усугубление качества жизни пациентов.

Выявление энцефалопатии как ведущего фактора, ассоциированного с психическим компонентом здоровья пациентов, может быть объяснено высокой распространенностью функциональных нарушений в ее структуре: астенического синдрома [11], диссомнии [12] и когнитивных [13]/псевдокогнитивных нарушений [14]. Выявление патологии ПНС (в эту группу не включена полинейропатия, которая анализировалась отдельно) как неблагоприятного фактора, влияющего на психический компонент здоровья в различные периоды после ТГСК, может быть объяснено, как правило, длительным персистированием чувствительных и двигательных нарушений в их структуре [15], более выраженным негативным влиянием нейропатической боли в структуре поражения периферических нервов в сравнении с ноцицептивными патофизиологическими вариантами болевых синдромов [16]. Суставной синдром в период до 1 года после ТГСК также был ассоциирован с негативным влиянием на психический компонент здоровья, при этом трактовка причин его негатив-

ного влияния требует дальнейшего изучения ввиду наличия целого ряда симптомов в структуре данного синдрома, потенциально ухудшающих качество жизни (как у пациентов с ревматоидным артритом, где скованность более значимо влияет на качество жизни, нежели боль [17]).

Анализ данных может указывать на связь степени нарушения качества жизни с такими факторами, как онкогематологический диагноз, возраст, посттрансплантационные осложнения.

Влияние цефалгического синдрома может быть обусловлено, прежде всего, учащением приступов мигрени в позднем посттрансплантационном периоде, что, в том числе, описано в группе пациентов после трансплантации почек [18]. Негативное влияние мигрени на качество жизни у пациентов с гемобластомами в настоящее время показано только для пациентов после успешно проведенного химиотерапевтического лечения [19]. С другой стороны, качество жизни у данных пациентов с мигренью может быть потенциально лучше, чем в общей выборке, вероятно, за счет того, что рестарт мигрени (как заболевания, имеющего иммуноопосредованные механизмы [20]) происходит на фоне реконституции иммунитета и отмены иммуносупрессивной терапии. Это может отражать более благоприятное течение посттрансплантационного периода и отсутствие иных осложнений, требующих терапии иммуносупрессантами.

Тревожное расстройство в раннем периоде (180 дней) после ТГСК [21, 22] может быть обусловлено наличием высокой коморбидности болевых синдромов именно в данный посттрансплантационный период, а также общими факторами влияния трансплантации. В то же время, полученные данные четко указывают на то, что в отдаленном посттрансплантационном периоде персистирование болевых синдромов ассоциировано с большей вероятностью наличия тревожного состояния у пациента. Важно указать, что, по всей видимости, пациенты с цефалгией имеют иной профиль эмоциональных нарушений (им, как правило, тревога не характерна), что позволяет выделять цефалгию из общего перечня болевых синдромов по влиянию на качество жизни.

В отличие от тревоги, депрессия оказалась ассоциирована с наличием цефалгического синдрома как в сочетании с патологией ПНС, так и без нее, что требует дальнейшего изучения с учетом течения самой цефалгии и оценки собственно ее факторов, описанных для общей популяции [23]. После ТГСК у женщин при наличии болевых синдромов реакция катастрофизации (и часто ассоциированный с ней страх ожидания рецидива) может быть выражена более значимо в сравнении с мужчинами [24]. Также большее влияние в длительной перспективе могут оказывать эндокринологические нарушения (включая аменорею) с воздействием на фертильную функцию [25].

ВЫВОДЫ

На качество жизни оказывают влияние неврологические факторы, которые не сопряжены с инвалидизацией пациента — зачастую это потенциально курабельные состояния, не угрожающие его жизни. Однако сочетание нескольких факторов может значимо усугублять качество жизни реципиентов алло-ТГСК с отдаленными неврологическими осложнениями ввиду взаимного утяжеления. В отличие от тревоги, депрессия оказалась ассоциирована с наличием цефалгического синдрома в исследуемой группе пациентов. Персистирование болевых синдромов ассоциировано с большей вероятностью наличия тревожного состояния.

К факторам, влияющим на физический компонент здоровья пациентов после алло-ТГСК, можно отнести патологию костно-мышечной системы и миалгию, а их сочетание с патологией периферической нервной системы может значимо ухудшать качество жизни. При этом болевые синдромы различной локализации оказывают негативное влияние практически на все компоненты качества жизни. Основное гематологическое заболевание, возраст пациента и наличие посттрансплантационных осложнений также ассоциированы с качеством жизни.

Исследование показало разнообразность спектра жалоб и выявляемой патологии после трансплантации, негативно влияющих на качество жизни реципиентов алло-ТГСК. Данный факт, в том числе, указывает на потенциальную потребность в расширении мультидисциплинарной бригады трансплантационных центров.

Ограничения исследования. Важным ограничением является тот факт, что представлено не скрининговое обследование, а анализ консультаций только направленных лечащим врачом пациентов. В будущем при продолжении исследования требуется набор группы контроля (пациенты, которых не направляли к неврологу). Выборка данного исследования состояла из пациентов в отдаленном периоде после ТГСК, проходивших обследование и лечения в НИИ ДОГиТ в условиях дневного стационара. В этой связи большинство осложнений не достигали значимой степени выраженности, которая оказывала бы влияние на возможность самообслуживания (уровень 3 и выше по СТСАЕ6.0) и, как правило, не находятся на терапии ингибиторами кальциневрина, зачастую приводящими к экстрапирамидной симптоматике.

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. Kang J. M., Kim Y. J., Kim J. Y. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 1091–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.007>.
2. Balaguer-Rosello A., Bataller L., Piñana J. L. et al. Noninfectious Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1818–1824. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.024>.
3. Hays R. D., Sherbourne C. D., Mazel R. M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. – RAND Corporation, 1995. – MR-162-RC.
4. McQuellon R. P., Russell G. B., Cella D. F. et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol. 19, № 4. – P. 357–68. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700672>.
5. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>. PMID: 6880820.
6. Скиба Я. Б., Полушин А. Ю., Владовская М. Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Российский неврологический журнал.* – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 80–87. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87>.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0 **Updated:** September 2, 2025. URL: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events> (accessed: 18.02.26).
8. Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Владовская М. Д. Спектр неврологической патологии у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями на входе в трансплантацию костного мозга // *Госпитальная медицина (наука и практика).* – 2023. – Т. 6, № 6. – С. 47–56. <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.48.45.059>.
9. Kettyle G. Multidisciplinary Approach to Cancer Pain Management // *Ulster Med J.* – 2023. – Vol. 92, № 1. – P. 55–58.
10. Tsang A., Von Korff M., Lee S. et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders // *J Pain.* – 2008. – Vol. 9, № 10. – P. 883–91. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.05.005>.
11. González Barón M., Feijóo M., Escobar Alvarez Y., AS-THENOS Group. An epidemiological study of the perception of asthenia by oncologists in cancer patients: POA study // *Clin Transl Oncol.* – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 288–93. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0199-4>.
12. Wang J., Zhou B. Y., Lian C. L. et al. Evaluation of Subjective Sleep Disturbances in Cancer Patients: A Cross-Sec-

tional Study in a Radiotherapy Department // *Front Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – P. 648896. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.648896>.

13. Williams A. M., van Wijngaarden E., Seplaki C. L. et al. Cognitive function in patients with chronic lymphocytic leukemia: a cross-sectional study examining effects of disease and treatment // *Leuk Lymphoma*. – 2020. – Vol. 61, № 7. – P. 1627–1635. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1728748>.

14. van der Veldt A. A., van den Eertwegh A. J., Hoekman K. et al. Reversible cognitive disorders after sunitinib for advanced renal cell cancer in patients with preexisting arteriosclerotic leukoencephalopathy // *Ann Oncol*. – 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 1747–50. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm455>.

15. Rodwin R. L., Kairalla J. A., Hibbitts E. et al. Persistence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Despite Vincristine Reduction in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia // *J Natl Cancer Inst*. – 2022. – Vol. 114, № 8. – P. 1167–1175. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac095>.

16. Yoon S. Y., Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management // *Korean J Intern Med*. – 2018. – Vol. 33, № 6. – P. 1058–1069. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>.

17. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis - a preliminary study // *Acta Clin Croat*. – 2019. – Vol. 58, № 1. – P. 157–166. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.20>.

18. Maggioni F., Mantovan M. C., Rigotti P. et al. Headache in kidney transplantation // *J Headache Pain*. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 455–60. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0148-9>.

19. Sadighi Z. S., Ness K. K., Hudson M. M. et al. Headache types, related morbidity, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross sectional study // *Eur J Paediatr Neurol*. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 722–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.06.006>.

20. Arumugam M., Narayan S. K. Rethinking of the concepts: Migraine is an autoimmune disease? // *Neurol. Psychiatry Brain Res*. – 2019. – Vol. 31. – P. 20–26. <https://doi.org/10.1016/J.NPBR.2018.11.003>.

21. Kuba K., Esser P., Mehnert A. et al. Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany // *Bone Marrow Transplant*. – 2017. – Vol. 52, № 12. – P. 1651–1657. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.190>.

22. Fenech A. L., Van Benschoten O., Jagielo A. D. et al. Post-Traumatic Stress Symptoms in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Transplant Cell Ther*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 341.e1–341.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2021.01.011>.

23. Jahangir S., Adjepong D., Al-Shami H. A., Malik B. H. Is There an Association Between Migraine and Major Depressive Disorder? A Narrative Review // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. e8551. <https://doi.org/10.7759/cureus.8551>.

24. Edwards R. R., Haythornthwaite J. A., Sullivan M. J., Fillingim R. B. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain // *Pain*. – 2004. – Vol. 111, № 3. – P. 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.012>. PMID: 15363877.

25. Черная М. Е., Орловская А. Д., Полушин А. Ю. и др. Эндокринные осложнения в ходе проведения высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 69–77. <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-69-77>.

REFERENCES

1. Kang J. M., Kim Y. J., Kim J. Y. et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1091–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.02.007>.

2. Balaguer-Rosello A., Bataller L., Piñana J. L. et al. Non-infectious Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1818–1824. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.024>.

3. Hays R. D., Sherbourne C. D., Mazel R. M. User's Manual for Medical Outcomes Study (MOS) Core measures of health-related quality of life. RAND Corporation, 1995. MR-162-RC.

4. McQuellon R. P., Russell G. B., Cella D. F. et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale // *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(4):357–68. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1700672>.

5. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>. PMID: 6880820.

6. Skiba Ya. B., Polushin A. Yu., Vladovskaya M. D. Prevalence of different types of headaches in adult onco-haematological patients before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Russian neurological journal. 2022;27(1):80–87. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87>.

7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0 Updated: September 2, 2025. URL: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events> (accessed: 18.02.26).

8. Polushin A. Yu., Skiba Ya. B., Vladovskaya M. D. Spectrum of neurological pathology in patients with malignant hematological diseases before the bone marrow transplantation // *Gospitalnaya medicina nauka i praktika* 2023;6(6):47–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.34852/GM3CVKG.2023.48.45.059>.

9. Kettle G. Multidisciplinary Approach to Cancer Pain Management // *Ulster Med J*. 2023;92(1):55–58.

10. Tsang A., Von Korff M., Lee S. et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders // *J Pain*. 2008;9(10):883–91. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2008.05.005>.

11. González Barón M., Feijóo M., Escobar Alvarez Y., ASTHENOS Group. An epidemiological study of the perception of asthenia by oncologists in cancer patients: POA study // *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):288–93. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0199-4>.

12. Wang J., Zhou B. Y., Lian C. L. et al. Evaluation of Subjective Sleep Disturbances in Cancer Patients: A Cross-Sectional Study in a Radiotherapy Department // *Front Psychiatry*. 2021;12):648896. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.648896>.

13. Williams A. M., van Wijngaarden E., Seplaki C. L. et al. Cognitive function in patients with chronic lymphocytic leukemia: a cross-sectional study examining effects of disease and treatment // *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7):1627–1635. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1728748>.

14. van der Veldt A. A., van den Eertwegh A. J., Hoekman K. et al. Reversible cognitive disorders after sunitinib for advanced renal cell cancer in patients with preexisting arteriosclerotic leukoencephalopathy // *Ann Oncol*. 2007;18(10):1747–50. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm455>.

15. Rodwin R. L., Kairalla J. A., Hibbitts E. et al. Persistence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Despite Vincristine Reduction in Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia // *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(8):1167–1175. <https://doi.org/10.1093/jnci/djac095>.
16. Yoon S. Y., Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management // *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058–1069. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.162>.
17. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis - a preliminary study // *Acta Clin Croat.* 2019;58(1):157–166. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.01.20>.
18. Maggioni F., Mantovan M. C., Rigotti P. et al. Headache in kidney transplantation // *J Headache Pain.* 2009;10(6):455–60. <https://doi.org/10.1007/s10194-009-0148-9>.
19. Sadighi Z. S., Ness K. K., Hudson M. M. et al. Headache types, related morbidity, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross sectional study // *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(6):722–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.06.006>.
20. Arumugam M., Narayan S. K. Rethinking of the concepts: Migraine is an autoimmune disease? // *Neurol. Psychiatry Brain Res.* 2019;31(1):20–26. <https://doi.org/10.1016/J.NPBR.2018.11.003>.
21. Kuba K., Esser P., Mehnert A. et al. Depression and anxiety following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective population-based study in Germany // *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(12):1651–1657. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.190>.
22. Fenech A. L., Van Benschoten O., Jagielo A. D. et al. Post-Traumatic Stress Symptoms in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Transplant Cell Ther.* 2021;27(4):341.e1–341.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jctc.2021.01.011>.
23. Jahangir S., Adjepong D., Al-Shami H. A., Malik B. H. Is There an Association Between Migraine and Major Depressive Disorder? A Narrative Review // *Cureus.* 2020;12(6):e8551. <https://doi.org/10.7759/cureus.8551>.
24. Edwards R. R., Haythornthwaite J. A., Sullivan M. J., Fillingim R. B. Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain // *Pain.* 2004;111(3):335–341. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.07.012>. PMID: 15363877.
25. Chernaya M. E., Orlovskaya A. D., Polushin A. Yu. et al. Endocrine complications in the treatment of autoimmune diseases by high-dose immunosuppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation // *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2023;12(2):69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-2-69-77>.

Информация об авторах

Полушин Алексей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент, руководитель научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, доцент кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Скиба Ярослав Богданович**, кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники НИИ ДОГиТ им. Р. М. Горбачевой, научный сотрудник научно-клинического центра трансплантации и клеточной терапии при аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Колдунова Анастасия Ивановна**, врач-ординатор отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0008-8949-5930; **Шимко Маргарита Андреевна**, врач-ординатор отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Никитина Татьяна Павловна**, кандидат медицинских наук, врач-методист отдела мониторинга качества жизни Клиники высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Порфирьева Наталья Михайловна**, научный сотрудник Межрегионального центра исследования качества жизни (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ионова Татьяна Ивановна**, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела мониторинга качества жизни, Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Кулагин Александр Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. проф. Б. В. Афанасьева, проректор по научной работе, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9589-4136.

Information about authors

Polushin Alexey Yu., Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Associate Professor, Chief of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Associate Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8699-2482; **Skiba Iaroslav B.**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of the Clinic of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Research Fellow of the Scientific and Clinical Center for Transplantation and Cell Therapy in Autoimmune and Neurodegenerative Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1955-1032; **Koldunova Anastasia I.**, Resident Doctor of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0008-8949-5930; **Shimko Margarita A.**, Resident Doctor of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation for Oncological and Autoimmune Diseases, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Nikitina Tatiana P.**, Cand. of Sci. (Med.), Methodologist of the Department of Quality of Life Monitoring at the N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8279-8129; **Porfirieva Natalia M.**, Research Fellow, Multinational Center for Quality of Life Research (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3329-2743; **Ionova Tatyana I.**, Cand. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Quality of Life Monitoring, N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9431-5286; **Kulagin Alexander D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Hematology, Transfusiology and Transplantation with the course of Pediatric Oncology of the Faculty of Postgraduate Education named after Professor B. V. Afanasiev, Vice-Rector for Research Work, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9589-4136.



© Коллектив авторов, 2025
УДК [611.12 : 611.141]-053.8
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-90-96>

А. А. Гапонов^{1, 2*}, А. А. Якимов^{1, 2}

¹Уральский государственный медицинский университет
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

²Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
20062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В СЕРДЦЕ ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

Поступила в редакцию 27.09.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Введение. Количество, форма, размеры устьев легочных вен (ЛВ) в совокупности формируют анатомические варианты, которые могут быть ассоциированы с предсердными аритмиями, потребуют персонализации диагностической и хирургической тактики.

Цель — дать анатомическую характеристику количеству, форме и величине устьев легочных вен в стенке левого предсердия сердца взрослого человека.

Методы и материалы. Изучили 54 препарата предсердий сердца людей среднего и пожилого возраста, умерших от «несердечных» причин. Моделировали диастолу левого предсердия (ЛП), заполняя его силиконом. После застывания силикона стенки препарировали. Штангенциркулем ШЦЦ-1-125 0,01 измеряли короткий и длинный диаметры каждого устья. По формулам круга или эллипса рассчитывали площадь устьев. Для попарного сравнения использовали U-критерий Манна — Уитни. Находили коэффициент корреляции Спирмена (Rs).

Результаты. В 90,7 % каждая из четырех ЛВ, впадавших в ЛП, имела свое устье. В 9,3 % было три устья ЛВ: два устья правых ЛВ и общее устье левых ЛВ. Овальная форма более характерна для левых ЛВ, чем для правых. Площади устьев левой верхней (медиана 135,6 мм²) и правой нижней ЛВ (медиана 136,2 мм²) были больше, чем площадь левой нижней ЛВ (медиана 103,5 мм²), но уступали площади устья правой верхней ЛВ (медиана 152,2 мм²). Площадь устья правой нижней ЛВ коррелировала с длиной сердца (Rs = 0,37) и массой сердца (Rs = 0,43). Площади устьев трех остальных ЛВ коррелировали с шириной левого предсердия (Rs = 0,35).

Заключение. Для пациентов, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца и его сосудов, типична анатомия задней стенки ЛП, характеризующаяся двумя правыми и двумя левыми устьями ЛВ, как правило, овальной формы и разной площади.

Ключевые слова: анатомия сердца, предсердия, кровеносные сосуды, легочные вены

Для цитирования: Гапонов А. А., Якимов А. А. Анатомическая характеристика устьев легочных вен в сердце взрослого человека. *Ученые записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025; 32(4):90–96. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-90-96>.

* Автор для связи: Андрей Аркадьевич Якимов, Уральский государственный медицинский университет, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: Ayakimov07@mail.ru.

Anton A. Gaponov^{1, 2*}, Andrei A. Iakimov^{1, 2}

¹Ural State Medical University
3 Repina str., Yekaterinburg, Russia, 620028

²Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin
19, Mira str., Yekaterinburg, Russia, 620002

ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF THE PULMONARY VEIN OSTIA IN THE HEART OF HUMAN ADULTS

Received 27.09.2025; accepted 14.01.2026

Summary

Introduction. The number, shape, and size of the pulmonary vein (PV) orifices together form anatomical variants that may be associated with atrial arrhythmias and require personalized diagnostic and surgical tactics.

The objective to provide an anatomical description of the number, shape, and size of the pulmonary vein orifices in the wall of the left atrium in human adults.

Methods and materials. We studied 54 heart atrial specimens obtained from middle-aged and elderly humans who died from non-cardiac diseases. We modeled the diastole of the left atrium (LA) by filling it with silicone. After the silicone hardened, the walls were dissected. We measured the short and long diameters of each orifice with a digital caliper, calculated the area of the orifices using the formulas. The Mann – Whitney U-test and Spearman correlation (Rs) were used.

Results. In 90.7 %, each of the four PVs flowing into LA had its own orifice. In 9.3 %, the atrial roof bore three PV orifices: two orifices of the right PVs and a common orifice of the left PVs. Oval orifices were more common for the left PVs than for the right ones. The orifice areas of the left superior (median 135.6 mm²) and right inferior PVs (median 136.2 mm²) were larger than the area of the left inferior PV (median 103.5 mm²), but smaller than the orifice area of the right superior PV (median 152.2 mm²). Analysis revealed moderate correlations between the values of the area of the right inferior PV orifice, the heart length (Rs 0.37) and mass (Rs 0.43). The area values of the other three PVs orifices correlated with the LA width (Rs 0.35).

Conclusion. In middle-aged and elderly humans who died from non-cardiac diseases, LA posterior wall commonly exhibited two right and two left PV orifices of different areas, rather oval than round.

Keywords: heart anatomy, heart atria, blood vessels, pulmonary veins

For citation: Gaponov A. A., Iakimov A. A. Anatomical characteristics of the pulmonary vein ostia in the heart of human adults. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):90–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-90-96>.

* **Corresponding author:** Ural State Medical University, 3, Repina str., Yekaterinburg, Russia, 620028. E-mail: Ayakimov07@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире, поэтому анатомия сердца на протяжении десятилетий обоснованно привлекает к себе внимание морфологов. Достаточно подробно в норме, патологии и эксперименте изучены желудочки сердца, его клапанный аппарат, венечные артерии [1]. Меньшее внимание уделено исследованию анатомии предсердий и их сосудов, между тем, именно структуры стенок предсердий являются анатомическим субстратом наджелудочковых аритмий. По данным литературы частота нарушений ритма сердца составляет от 0,3 % у молодых людей до 4,8 % в пожилом возрасте. В исследовании ATRIA, которое охватило 1,89 млн человек, фибрилляция предсердий была выявлена в среднем у одного человека из ста [2]. Развитие интервенционной кардиологии и кардиохирургии, в частности, внедрение различных способов радиочастотной абляции эктопических очагов и путей распространения ритма потребовало от анатомов новых, более детальных исследований предсердных структур. Такими структурами являются легочные вены (ЛВ) и их устья в задней стенке («крыше») левого предсердия (ЛП). Принято считать, что в ЛП впадают четыре ЛВ: по две от левого и правого легкого, но в действительности количество устьев ЛВ может варьировать. В литературе есть данные о размерах дистальных отделов ЛВ, проанализирована взаимосвязь между величинами углов впадения ЛВ в ЛП и ассоциированными с ЛП сосудистыми катастрофами [3]. Изучены миокардиальные «рукава» ЛВ, показан вклад определенных параметров их морфологии в патогенез фибрилляции предсердий [4]. Описаны варианты ЛП при разном сочетании формы устья левого ушка сердца и количества устьев ЛВ у лиц разного типа телосложения [5]. Как показал анализ литературы, в информационном поле преобладают прижизненные исследования, выполненные с использованием лучевых методов

диагностики [6, 7]. Если принять во внимание, что такие высокотехнологичные методы диагностики назначаются пациентам по строго определенным показаниям, становится понятным, почему предметом большинства исследований анатомии ЛП и ассоциированных с ним структур, в том числе устьев ЛВ, были особенности анатомии при аритмиях. При этом крайне мало анатомических работ, выполненных на секционном материале [8, 9], в единичных публикациях представлены данные о синтопии устьев ЛВ [10], противоречивы данные о размерах и вариантах формы устьев ЛВ у пациентов без нарушения ритма сердца [6, 11]. Между тем, выводы об особенностях и закономерностях анатомических характеристик устьев ЛВ, полученные по результатам таких исследований, найдут непосредственное применение в интервенционной кардиологии и кардиохирургии. Вариантная анатомия устьев ЛВ может в какой-то мере объяснять разный результат абляции устьев ЛВ при фибрилляции предсердий [12]. В частности, для эффективной абляции и для прогнозирования вероятности стеноза после этого вмешательства важны диаметры и площадь устьев ЛВ [13, 14]. Данные о морфометрической анатомии устьев ЛВ и взаимосвязях этих параметров с размерами ЛП и сердца в целом будут востребованы для формирования целостного представления об анатомической норме как диапазоне вариантов, обеспечивающих оптимальное функционирование организма, что относится к одной из основных задач анатомии как фундаментальной медико-биологической науки.

Цель — дать анатомическую характеристику количеству, форме и величине устьев легочных вен в стенке левого предсердия сердца взрослого человека.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Методика исследования. Фактическим материалом для исследования послужили фрагменты препаратов сердца (предсердные комплексы;

$n = 54$) пациентов, скончавшихся в медицинских учреждениях в период с января 2021 г. по февраль 2022 г. Дизайн исследования — поперечное, наблюдательное, маскированное. Доступ к персональным данным умерших имел патолог, который при аутопсии и отборе препаратов руководствовался критериями (см. ниже), но в исследовании не участвовал. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 20 ноября 2020 г.). *Критерии включения в исследование:* 1) возраст умерших старше 18 лет; 2) масса сердца 250–400 г. *Критерии ограничения:* 1) заболевание сердца и/или его сосудов, в том числе нарушение ритма сердца, которое было основным или конкурирующим заболеванием, или осложнением в структуре окончательного диагноза; 2) макроскопические признаки пороков сердца, перенесенных операций на сердце, осложнений ишемической болезни сердца, воспалительных и неопластических заболеваний сердца или перикарда; 3) повреждение или деформация ЛП и/или устьев АВ. При аутопсии сначала по кровотоку вскрывали правые камеры сердца и легочный ствол, затем поперечными разрезами вскрывали левый желудочек и межжелудочковую перегородку. До вскрытия сердца оценивали его размеры и массу. Предсердия отсекали от желудочков тотчас ниже венечной борозды. Принимая во внимание данные литературы о том, что диаметр и площадь поперечного сечения АВ варьируют от 11 до 23 % в зависимости от фазы сердечного цикла [11], на влажных препаратах моделировали диастолу ЛП, заполняя ЛП силиконом [15]. После отвердевания силикона для лучшей визуализации устьев АВ стенки ЛП препарировали. Измеряли размеры ЛП¹, определяли количество устьев АВ в местах впадения в ЛП. Устья АВ чаще имеют овальную форму [3, 9], поэтому у каждого устья измеряли два диаметра: короткий и длинный. Если отношение большего диаметра к меньшему составляло от 1,0 до 1,2, то форму устья считали округлой, если это значение превышало 1,2, то форму считали овальной [14]. Площадь устья рассчитывали по формулам круга или эллипса. Морфометрию выполняли электронным штангенциркулем ШЦЦ-1-125 0,01 (Челябинский инструментальный завод; точность 0,03 мм).

Статистическая обработка результатов. В программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA) оценивали распределение значений по W -критерию Шапиро — Уилка. Если распределение отличалось от нормального, результаты представляли в виде медиан и крайних значений. Для оценки величины дисперсии значений относительно показателей центральной тенденции вычисляли среднее арифметическое и его стандартное отклонение. Для ди-

сперсионного анализа использовали H -критерий Краскелла — Уоллиса, далее для попарного сравнения в зависимости от типа распределения использовали двусторонний t -тест или U -критерий Манна — Уитни. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена (R_s). Различия считали значимыми при $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 90,7 % (49 из 54 случаев) каждая из четырех АВ, впадавших в ЛП, имела свое устье; такой анатомический вариант считали «классическим» четырехустьевым. На пяти препаратах было отмечено три устья АВ: два устья у правых АВ и общее устье для левых АВ, во всех трех случаях общая левая АВ плотно прилегала сверху к левому ушку сердца. На одном препарате, кроме четырех типичных АВ, имелась дополнительная вена незначительного диаметра, она впадала в ЛП между верхними АВ.

При сопоставлении длинных диаметров устьев было выявлено, что у верхних АВ эти значения были больше, чем у нижних АВ ($U = 4844$, $p = 0,001$). Что касается значений коротких диаметров устьев, то у правых АВ эти значения были больше, чем у левых АВ ($U = 5261$, $p = 0,0008$). Значения площади устьев АВ находились в диапазоне от 78,6 мм² у левой нижней АВ до 190,4 мм² у правой верхней АВ (Таблица). Площадь устьев у четырех вен различалась ($H = 16$, $p = 0,0011$). Площадь устья левой верхней АВ больше, чем у левой нижней АВ ($U = 1704$, $p = 0,008$) и меньше, чем площадь правой верхней АВ ($U = 1311$, $p = 0,03$). Площадь устья левой нижней АВ меньше, чем площадь устья у правой верхней АВ ($U = 834$, $p = 0,00001$) и у правой нижней АВ ($U = 1096$, $p = 0,00008$). Следовательно, самую большую площадь имело устье правой верхней АВ, самая маленькая площадь устья была характерна для левой нижней АВ. Устья левой нижней АВ различались по площади при разных вариантах формы тела ЛП. Площадь устья левой нижней АВ была больше на препаратах ЛП с телом в форме параллелепипеда, чем у ЛП с телом кубической формы ($U = 160$, $p = 0,006$).

При анализе корреляций между размерами сердца, размерами тела ЛП и величинами площадей устьев для большинства АВ обнаружены взаимосвязи средней силы. Наиболее частым предиктором, формировавшим корреляционные пары с показателями площадей устьев АВ, была ширина тела ЛП. От ширины тела ЛП зависели значения площади устьев правой и левой верхних АВ ($R_s = 0,34$), левой нижней АВ ($R_s = 0,35$). Площадь устья правой нижней АВ от размеров тела ЛП не зависела, но из значений площадей устьев четырех АВ только площадь ее устья можно было прогнозировать по

¹ Данные о размерах левого предсердия и вариантах формы его тела, определенных по этим размерам, опубликованы нами ранее в [16].

Размеры устьев легочных вен при типичном четырехустьевом варианте их впадения в левое предсердие
Dimensions of the pulmonary vein orifices in a common four-orifice variant of their entering into the left atrium

Параметры устья	Статистический параметр	Легочная вена			
		Левая верхняя	Левая нижняя	Правая верхняя	Правая нижняя
Короткий диаметр, мм	M±SD	10,0±3,1	10,7±2,8	12,3±2,3	11,5±2,4
	Me (p25; p75)	10,5 (9,0;12,5)	10,8 (9; 12,8)	12,5 (11,4; 13,6)	11,9 (9,7; 13)
Длинный диаметр, мм	M±SD	16,1±4	13,1±2,6	16,3±7,3	11,9±2,4
	Me (p25; p75)	16,0 (14;18)	12,9 (12; 14,8)	16,2 (14; 18,1)	15,2 (13,3; 17,8)
Площадь устья, мм ²	M±SD	138,3±62,1	107,4±54,5	149,9±66,7	133,2±63,7
	Me (p25; p75)	135,6 (92,8;173,1)	103,5 (78,6;148,2)	152,2 (112,3;190,4)	136,2 (105,5; 164,9)

Примечание: M±SD – среднее арифметическое и его стандартное отклонение; Me (p25; p75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

длине сердца ($R_s = 0,37$) и его массе ($R_s = 0,43$); для других устьев размеры и масса сердца не были значимыми предикторами.

В настоящем исследовании определена частота встречаемости типичного количества устьев ЛВ, получены данные о диаметрах и площади этих устьев. Из литературы известно, что «по данным разных авторов, впадение ЛВ четырьмя отдельными устьями является наиболее распространенным вариантом анатомии, который встречается с частотой от 47 до 90,9 %» [11]. В сравнении с данными литературы о частоте встречаемости варианта, при котором каждая из четырех ЛВ впадала в ЛП отдельным устьем, наш показатель (90,7 %) оказался наибольшим и соответствует верхней границе интервала, обозначенного в обзоре [11]. По результатам метаанализа, самый распространенный вариант – «классический» (70 %), за которым следуют варианты с общим устьем для левосторонних ЛВ (17 %), с общим устьем для правосторонних ЛВ (9 %) и с дополнительным устьем правой ЛВ (8 %) [6]. М. С. Niculescu et al. (2006) и W. Klimek-Piotrowska et al. (2016) встретили такой «классический» вариант в 70,0 % и 70,8 % соответственно [8, 9], L. C. Prasanna et al. (2014) в 68 %, Н. Oza и В. Doshi (2023) в 62 % случаев [14, 17]. S. Y. Но и D. Sánchez-Quintana (2009), исследовав 35 препаратов сердца, выявили «классический» четырехустьевый паттерн впадения ЛВ в 69 % случаев [18]. Позже те же исследователи отметили, что ЛВ открывались собственными изолированными устьями по два с каждой стороны в 74 % случаев [19], что согласуется с результатами [5]. L. Shukla et al. (2012) изучили 29 препаратов сердца взрослых людей, определили количество ЛВ и их устьев, сопоставили между собой эти параметры и на основании этих сопоставлений предложили классификацию. «Классическое» количество устьев ЛВ в стенке ЛП было на 16 препаратах из 29 (55,2 %). Две ЛВ с отдельными устьями были отмечены справа в 75,9 %, слева – в 79,2 % [20]. Кроме «классического» варианта, в настоящем исследовании выявили трехустьевый вариант, при котором правые ЛВ впадали типично,

а левые ЛВ имели общее устье. Частота встречаемости такого варианта (9,3 %; 5 из 54) наиболее близка к данным, полученным Н. Oza и В. Doshi (2023) (10 %) и входит в диапазон, который можно определить при анализе литературы: от 4,5 % [9] до 12,9 % [21] и 17 % [6, 19]. Тот факт, что левые ЛВ впадают в ЛП общим устьем чаще, нежели правые ЛВ, согласуется с нашими результатами и может быть объяснен тем, что левое и правое легкое находятся на разном расстоянии от ЛП.

На изученных нами препаратах было отмечено всего два варианта, тогда как возможное количество вариантов количества и положения устьев ЛВ в стенке ЛП, описанное в литературе, значительно больше. Существенное преобладание «классического» четырехустьевого варианта анатомии ЛВ, отмеченное в настоящем исследовании, может быть проявлением экологической (региональной), популяционной и индивидуальной изменчивости. Однако основной причиной, по нашему мнению, является то, что настоящее исследование было выполнено на препаратах пациентов, умерших от причин, не связанных с болезнями сердца и сосудов, без клинически значимой гипертрофии и ожирения сердца. Между тем, из публикаций, авторы которых сообщали о различных вариантах устьев ЛВ, не всегда можно получить точные клинико-морфологические характеристики пациентов. Есть основания полагать, что атипичное количество устьев ЛВ ассоциировано с более высоким риском кардиоэмболического инсульта, обусловленного тромбообразованием в полости левого ушка сердца [3]. Мультивариантный анализ показал, что нетипичная анатомия (общее устье левой ЛВ или добавочные ЛВ), а также длинная левая нижняя ЛВ были независимыми предикторами фибрилляции предсердий [12]. С другой стороны, ассоциация вариантов количества устьев ЛВ и предсердных аритмий неоднозначна [7, 11]. При сравнении пациентов с фибрилляцией предсердий и контрольной группы не выявили статистически значимых различий по количеству устьев ЛВ [22]. В метаанализе [6], как и в работе [22], не

выявили статистически значимых различий по вариантам ЛВ между пациентами с фибрилляцией предсердий и без нее; аритмогенным оказался лишь вариант, когда в стенке ЛП было два устья ЛВ: правое и левое [6].

Устья верхних ЛВ значимо крупнее устьев нижних ЛВ [11, 13, 14, 22], это нашло подтверждение в настоящем исследовании и, по-видимому, носит характер закономерности. Также в настоящем исследовании установлено, что на модели диастолы предсердий устья ЛВ, как правило, имели овальную форму, это согласуется с данными литературы [3, 9]. Как отмечено в обзоре [11], форма устьев правых ЛВ ближе к округлой, а левых — ближе к овальной. Варианты формы определяются соотношением диаметров [14]. Большие значения коротких диаметров устьев правых ЛВ в сравнении с левыми и анализ соотношений коротких и длинных диаметров, определенные в исследовании, не противоречат данным [11].

Варианты количества, положения и размеров устьев ЛВ в стенке ЛП детерминированы эмбриологически. Легочная венозная система развивается самостоятельно и впоследствии соединяется с предсердным сегментом простого трубчатого сердца. Важно подчеркнуть, что стенка ЛВ в эмбриологическом смысле не продолжение стенки ЛП, она образуется как самостоятельная структура и миокардиализируется после инкорпорации в ЛП. Варианты впадения ЛВ и количества их устьев являются результатом особенностей абсорбции в стенку ЛП «центральной» (общей, единой) ЛВ. Эта слепо заканчивающаяся вена появляется у эмбриона 6–7 мм теменно-копчиковой длины на стадии 13–14 по Карнеги в связи с развитием из первичной кишки трахеобронхиального выпячивания и всегда отличается от притоков системного венозного синуса [23]. Появление устья этой вены и его соединение с эмбриональным предсердием происходит на стадии 15–16 за счет роста дорзальной мезенхимы («spina vestibuli» Гиса), которая тянется в направлении предсердно-желудочкового канала и входит в его нижнюю эндокардиальную подушку [24]. К началу плодного периода (8 неделя, стадия 21 по Карнеги) в «крыше» ЛП видны отдельные устья двух ЛВ: правой и левой. Четыре устья ЛВ можно идентифицировать в 15 недель развития плода человека [24]. Единая ЛВ существует в дефинитивном сердце мышей, крыс и цыплят, следовательно, выявление такого варианта, как и случаев с двумя устьями ЛВ (общим правым и общим левым), в постнатальном и даже в плодном периоде развития человека следует рассматривать как задержку развития, аномалию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании, проведенном на анатомической модели диастолы левого предсердия, установлено, что для взрослого человека, умершего от причин,

не связанных с болезнями сердца и сосудов, наиболее характерен анатомический паттерн, при котором а) две правые и две левые легочные вены открываются в левое предсердие отдельными устьями; б) устья легочных вен, как правило, имеют овальную форму; в) площадь устьев увеличивается в направлении «по часовой стрелке»: от левой нижней к левой верхней и далее к правой верхней легочной вене. Сильных значимых корреляционных связей между размерами сердца, левого предсердия и устьев легочных вен не обнаружено.

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. Anderson R. H., Cook A. C., Spicer D. E. et al. Wilcox's surgical anatomy of the heart. 5th ed. Cambridge Univ. Press. 2024.
2. Затонская Е. В., Матюшин Г. В., Гоголашвили Н. Г. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 403–408. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408>.
3. Mill J., Harrison J., Saiz-Vivo M. et al. The role of the pulmonary veins on left atrial flow patterns and thrombus formation // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 5860. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56658-2>.
4. Dudkiewicz D., Stodowska K., Jasińska K. A. et al. The clinical anatomy of the left atrial structures used as landmarks in ablation of arrhythmogenic substrates and cardiac invasive procedures // Translational research in anatomy. – 2021. – Vol. 23. – 100102. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2020.100102>.
5. Каракозова Е. А., Чаплыгина Е. В., Абоян И. А. и др. Закономерности вариабельности анатомического строения левого предсердия у лиц различных типов телосложения // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 55–59. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-55-59>.
6. Bonczar M., Piątek-Koziej K., Wolska J. et al. Variations in human pulmonary vein ostia morphology: A systematic review with meta-analysis // Clin Anat. – 2022. – Vol. 35, № 7. – P. 906–926. <https://doi.org/10.1002/ca.23896>.
7. Бартош Н. О., Брюханов В. А., Милуков В. Е. Влияние вариантной анатомии легочных вен на предрасположенность к развитию фибрилляции предсердий и исходы интервенционного лечения (обзор литературы) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых за-

болеваний. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 60–73. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-1-60-73>.

8. Niculescu M. C., Niculescu V., Sişu A. M. et al. Study of the diameter and number of the pulmonary veins orifices // Rom J Morphol Embryol. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 133–135. PMID: 17106520.

9. Klimek-Piotrowska W., Hołda M. K., Piątek K. et al. Normal distal pulmonary vein anatomy // PeerJ. – 2016. – Vol. 4. – e1579. <https://doi.org/10.7717/peerj.1579>.

10. Гапонов А. А., Носкова М. Е., Якимов А. А. Синтопия устьев лёгочных вен в левом предсердии сердца человека // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ76057>. EDN BFWJAR.

11. Гурина В. И., Кондратьев Е. В., Ревившвили А. Ш. и др. Оценка анатомии и функции левого предсердия по данным мультиспиральной компьютерной томографии при подготовке к радиочастотной катетерной абляции у пациентов с фибрилляцией предсердий // Медицинская визуализация. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 39–55. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-39-55>.

12. McLellan A. J., Ling L. H., Ruggiero D. et al. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 549–556. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.12.025>.

13. Фатулаев З. Ф. Особенности хирургической анатомии и аритмогенных зон левого предсердия // Анналы аритмологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 239–246. <https://doi.org/10.15275/annaritm.2020.4.3>.

14. Oza H., Doshi B. Morphological and morphometric study of pulmonary vein anatomy in relation to cardiac invasive and electrophysiological procedures // Anat Cell Biol. – 2023. – Vol. 56, № 4. – P. 428–434. <https://doi.org/10.5115/acb.23.141>.

15. Патент № 2766761 С1 Российская Федерация, МПК G09В 23/30. Способ изготовления слепка левого предсердия в фазу диастолы : № 2021112528 : заявл. 28.04.2021 : опубл. 15.03.2022 / А. А. Гапонов, А. А. Якимов ; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – EDN OWHFQU.

16. Гапонов А. А., Носкова М. Е., Якимов А. А. Морфометрическая характеристика левого предсердия взрослого человека // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 5. – С. 678–686. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-678>. EDN ZAUFHZ.

17. Prasanna L. C., Praveena R., D'Souza A. S., Bhat K. M. Variations in the pulmonary venous ostium in the left atrium and its clinical importance // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 10–11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7649.3992>.

18. Ho S. Y., Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers // Clin Anat. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 52–63. <https://doi.org/10.1002/ca.20634>.

19. Ho S. Y., Cabrera J. A., Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 220–228. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962720>.

20. Shukla L., Gaur N., Soni G., Dhall U. Variation in number and drainage pattern of pulmonary veins draining into the left atrium // J Anat Soc India. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0003-2778\(12\)80003-7](https://doi.org/10.1016/S0003-2778(12)80003-7).

21. Чаплыгина Е. В., Каплунова О. А., Абоян И. А. и др. Вариантная анатомия легочных вен у людей различных типов телосложения // Морфологические ведомости. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 20–25. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(2\).723](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(2).723).

22. Ревившвили А. Ш., Макаренко В. Н., Александрова С. А. Оценка морфологии легочных вен у пациентов

с фибрилляцией предсердий с использованием компьютерной ангиографии // Вестник аритмологии. – 2006. – № 45. – С. 42–47.

23. Hikspoors J. P. J. M., Anderson R. H., Lamers W. H., Mohun T. J. Normal development of the heart. In: *Pediatric Cardiology*. R. Abdulla et al. (eds.). Springer Nature Switzerland AG. – 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42937-9_8-1.

24. Webb S., Kanani M., Anderson R. H. et al. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium // Cardiol Young. – 2001. – Vol. 11, № 6. – P. 632–642. <https://doi.org/10.1017/S1047951101000993>.

REFERENCES

1. Anderson R. H., Cook A. C., Spicer D. E. et al. Wilcox's surgical anatomy of the heart. 5th ed. Cambridge Univ. Press. 2024.

2. Zatonskaya E. V., Matyushin G. M., Gogolashvili N. G. The prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmias // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(3):403–408. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-3-403-408>.

3. Mill J., Harrison J., Saiz-Vivo M. et al. The role of the pulmonary veins on left atrial flow patterns and thrombus formation // Sci Rep. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 5860. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56658-2>.

4. Dudkiewicz D., Słodowska K., Jasińska K. A. et al. The clinical anatomy of the left atrial structures used as landmarks in ablation of arrhythmogenic substrates and cardiac invasive procedures // Translational research in anatomy. – 2021. – Vol. 23. – 100102. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2020.100102>.

5. Karakozova E. A., Chaplygina E. V., Aboyan I. A. et al. Regularities of variability in the anatomical structure of the left atrium in persons of different body types // Journal of Volgograd state medical university. 2024;21(3):55–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-3-55-59>.

6. Bonczar M., Piątek-Koziej K., Wolska J. et al. Variations in human pulmonary vein ostia morphology: A systematic review with meta-analysis // Clin Anat. – 2022. – Vol. 35, № 7. – P. 906–926. <https://doi.org/10.1002/ca.23896>.

7. Bartosh N. O., Bryukhanov V. A., Milyukov V. E. The influence of variant anatomy of the pulmonary veins on the susceptibility to the development of atrial fibrillation and the outcomes of interventional treatment (review) // Complex Issue of Cardiovascular Diseases. 2025;14(1):60–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2025-14-1-60-73>.

8. Niculescu M. C., Niculescu V., Sişu A. M. et al. Study of the diameter and number of the pulmonary veins orifices // Rom J Morphol Embryol. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 133–135. PMID: 17106520.

9. Klimek-Piotrowska W., Hołda M. K., Piątek K. et al. Normal distal pulmonary vein anatomy // PeerJ. – 2016. – Vol. 4. – e1579. <https://doi.org/10.7717/peerj.1579>.

10. Gaponov A. A., Noskova M. E., Yakimov A. A. Syn- topy of pulmonary vein orifices in the left atrium of the human heart // I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(1):5–12. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ76057>.

11. Gurina V. I., Kondrat'ev E. V., Revishvili A. Sh. et al. Evaluation of left atrial anatomy and function using multi-detector computed tomography in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation // Medical Visualization. 2017;21(5):39–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-39-55>.

12. McLellan A. J., Ling L. H., Ruggiero D. et al. Pulmonary vein isolation: the impact of pulmonary venous anatomy on long-term outcome of catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11, № 4. – P. 549–556. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.12.025>.

13. Fatulaev Z. F. Surgical anatomy of arrhythmogenic zones of left atrium // *Annaly aritmologii*. 2020;17(4):239–246. (In Russ.). <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2020.4.3>.
14. Oza H., Doshi B. Morphological and morphometric study of pulmonary vein anatomy in relation to cardiac invasive and electrophysiological procedures // *Anat Cell Biol*. – 2023. – Vol. 56, № 4. – P. 428–434. <https://doi.org/10.5115/acb.23.141>.
15. Invention № 2766761 C1 Russian Federation, G09B 23/30. Method for making cast of left atrium in diastole phase : № 2021112528 : Date of filing: 28. 04. 2021 : Date of publication: 15. 03. 2022 / A. A. Gaponov, A. A. Yakimov; proprietor: FGBOU VO UGMU Minzdrava Rossii. EDN OWHFQU. (In Russ.).
16. Gaponov A. A., Noskova M. E., Iakimov A. A. Morphometrical observation on the left atrium in human adults // *Kazan Medical Journal*. 2021;102(5):678–686. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-678>.
17. Prasanna L. C., Praveena R., D'Souza A. S., Bhat K. M. Variations in the pulmonary venous ostium in the left atrium and its clinical importance // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 10–11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7649.3992>.
18. Ho S. Y., Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers // *Clin Anat*. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 52–63. <https://doi.org/10.1002/ca.20634>.
19. Ho S. Y., Cabrera J. A., Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 220–228. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.962720>.
20. Shukla L., Gaur N., Soni G., Dhall U. Variation in number and drainage pattern of pulmonary veins draining into the left atrium // *J Anat Soc India*. – 2012. – Vol. 61, № 1. – P. 5–8. [https://doi.org/10.1016/S0003-2778\(12\)80003-7](https://doi.org/10.1016/S0003-2778(12)80003-7).
21. Chaplygina E. V., Kaplunova O. A., Aboyan I. A. et al. The variant anatomy of pulmonary veins of people of different body types // *Morphological newsletter*. 2023;31(2):723. (In Russ.). [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(2\).723](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(2).723).
22. Revishvili A. Sh., Makarenko V. N., Aleksandrova S. A. Assessment of morphology of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation using the computed angiography // *Vestnik Aritmologii*. 2006;45:42–47. (In Russ.).
23. Hiksloops J. P. J. M., Anderson R. H., Lamers W. H., Mohun T. J. Normal development of the heart. In: *Pediatric Cardiology*. R. Abdulla et al. (eds.). Springer Nature Switzerland AG. – 2023. https://doi.org/10.1007/978-3-030-42937-9_8-1.
24. Webb S., Kanani M., Anderson R. H. et al. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium // *Cardiol Young*. – 2001. – Vol. 11, № 6. – P. 632–642. <https://doi.org/10.1017/s1047951101000993>.

Информация об авторах

Гапонов Антон Александрович, ассистент кафедры анатомии человека, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Россия), инженер учебной лаборатории медицинской и биологической физики, Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0002-6681-7537; **Якимов Андрей Аркадьевич**, кандидат медицинских наук, доцент, Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург, Россия), доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики, Уральский Федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина (г. Екатеринбург, Россия), ORCID: 0000-0001-8267-2895;

Information about authors

Gaponov Anton A., Assistant of the Department of Human Anatomy, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), Engineer of the Educational Laboratory of Medical and Biological Physics, Ural Federal University (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6681-7537; **Iakimov Andrei A.**, Cand. of Sci (Med.), Associate Professor, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia), Associate Professor of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin (Ekaterinburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8267-2895.



© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.344-002-031.84-06-073.432

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-97-102>

А. А. Каманин*, В. П. Морозов, О. В. Данильченко, А. Ю. Корольков, В. В. Костюков, А. А. Помелова, С. Ф. Багненко

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

ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БОЛЕЗНИ КРОНА

Поступила в редакцию 18.12.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Цель — изучить особенности ультразвукового исследования кишечника у больных с осложненным течением болезни Крона (БК). Уточнить режимы и параметры настройки аппаратуры, разработать критерии ультразвуковой диагностики осложнений БК.

Методы и материалы. У 68 пациентов с осложненным течением БК выполнено ультразвуковое исследование кишечника. Исследования проводились в специальном режиме работы аппаратуры.

Результаты. Изучены и внедрены новые режимы работы аппаратуры для исследований кишечника, разработаны и применены ультразвуковые критерии воспалительных изменений кишечника. Описаны ультразвуковые признаки фиброзных изменений в стенке кишки и отличительные особенности воспалительных и фиброзных изменений в области стриктур кишечника. Применение новых диагностических приемов у больных с БК позволили увеличить чувствительность метода до 90,3–94,1 % и специфичность до 97,1–100 % ($p < 0,05$) в зависимости от фенотипа заболевания.

Заключение. Внедрение усовершенствованной системы ультразвукового обследования пациентов с осложненным течением БК и применение установленных критериев для оценки воспалительных процессов в кишечнике повысили точность диагностики осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: болезнь Крона, БК, ВЗК, УЗИ, УЗИ кишечника

Для цитирования: Каманин А. А., Морозов В. П., Данильченко О. В., Корольков А. Ю., Костюков В. В., Помелова А. А., Багненко С. Ф. Особенности ультразвукового исследования кишечника у больных с осложненным течением болезни Крона. *Учёные записки ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2025; 32(4):97–102. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-97-102>.

* **Автор для связи:** Алексей Александрович Каманин, ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: alexkamanin@yandex.ru.

Alexey A. Kamanin*, Victor P. Morozov, Olga V. Danilchenko, Andrey Yu. Korolkov,
Vladislav V. Kostjukov, Anastasia A. Pomelova, Sergey F. Bagnenko

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

FEATURES OF INTESTINAL ULTRASOUND IN PATIENTS WITH COMPLICATED COURSE OF CROHN'S DISEASE

Received 18.12.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The objective was to study the features of intestinal ultrasound examination in patients with complicated Crohn's disease (CD). To specify equipment settings and parameters, and to develop ultrasonographic criteria for diagnosing CD complications.

Methods and materials. Intestinal ultrasound was performed in 68 patients with complicated CD. The examinations were conducted using a specific pre-set equipment mode.

Results. New equipment settings for intestinal examination were studied and implemented. Ultrasonographic criteria for inflammatory bowel changes were developed and applied. Ultrasonographic signs of fibrotic changes in the bowel wall were described, along with distinguishing features between inflammatory and fibrotic alterations in the area of intestinal strictures. The application of these new diagnostic techniques in CD patients increased the method's sensitivity to 90.3–94.1 % and specificity to 97.1–100 % ($p < 0.05$), depending on the disease phenotype.

Conclusions. The implementation of a refined ultrasound examination protocol for patients with Crohn's disease and the application of established criteria for assessing intestinal inflammatory processes improved the accuracy of diagnosing complications of this disease.

Keywords: Crohn's disease, CD, IBD, ultrasound, intestinal ultrasonography

For citation: Kamanin A. A., Morozov V. P., Danilchenko O. V., Korolkov A. Yu., Kostiukov V. V., Pomelova A. A., Bagnenko S. F. Features of intestinal ultrasound in patients with complicated course of Crohn's disease. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):97–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-97-102>.

* **Corresponding author:** Alexey A. Kamanin, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: alexkamanin@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — это хроническое, прогрессирующее иммунное заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1]. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости и распространенности болезни Крона [2]. Симптомы заболевания неспецифичны, разнообразны и зависят от локализации и тяжести воспалительных изменений в желудочно-кишечном тракте. Объективные критерии для диагностики изменений кишечника при болезни Крона разработаны недостаточно, часто правильный диагноз устанавливается с опозданием, что способствует развитию тяжелых осложнений. Первые результаты анализа Национального регистра от 2023 г. показали, что среднее время установления диагноза БК в РФ составляет 2,9 лет [3].

Пациентам с БК для определения локализации, протяженности, степени активности воспалительного процесса в кишечнике, для выявления абдоминальных инфильтратов, межкишечных и межорганых свищей, перфораций, стриктур рекомендуется проведение магнитно-резонансной (МРТ) и/или компьютерной томографии (КТ) с контрастированием кишечника [4]. Эти методы отличаются высокой эффективностью, однако имеют известные недостатки. До 8,8 % пациентов с ВЗК из-за частого применения КТ получают облучение более 50 мЗв, что является потенциально опасным уровнем радиации [5]. МРТ не может применяться у пациентов с весом более 120 кг, а также при наличии металлических и электронных устройств в теле и у пациентов с клаустрофобией. Длительное неподвижное положение пациентов при исследовании ограничивает его применение у детей и пожилых больных. Кроме того, МРТ и КТ относятся к дорогостоящим исследованиям [6]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится без лучевой нагрузки, является доступным, относительно недорогим методом исследования. УЗИ у пациентов с БК позволяет оценить толщину стенки кишечника, стратификацию слоев кишки, сжимаемость, перистальтику, гаустрации в тол-

стой кишке, фиброзно-жировую пролиферацию брыжейки, доплеровский сигнал в стенке кишки [7]. При несомненных достоинствах метод имеет и недостатки: достоверность результатов исследования пациентов с БК очень зависит от квалификации и индивидуального опыта исследователя (оператор-зависимый метод). Эффективность метода ограничивается низкой разрешающей способностью аппаратуры, которая до настоящего времени широко применяется в лечебных учреждениях страны. Для получения достоверной информации о воспалительных процессах в кишечнике необходимо современное оборудование со специальной настройкой режимов работы. В отечественной и зарубежной литературе в единичных работах отмечаются позитивные результаты применения УЗИ у пациентов с БК, но они описываются очень лаконично, без объяснения методических особенностей обследования [8, 9]. Изучив зарубежную литературу и оценив опыт работы отечественных исследователей, мы поставили задачу — разработать рекомендации по подбору оборудования и его настройкам для выполнения УЗИ кишечника у пациентов с осложненным течением БК.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В исследование вошло 68 пациентов с осложненным течением БК, которым потребовалось хирургическое лечение. 36 пациентов (52,9 %) были женщины, 32 пациента — мужчины (47,1 %). Средний возраст больных равнялся 37 (SD = 12,9) лет и варьировал от 18 до 78 лет. Характеристика пациентов согласно Монреальской классификации БК представлена в табл. 1.

В процессе исследования проводилась оценка всех доступных отделов тонкой и толстой кишки и целенаправленный осмотр терминального отдела подвздошной кишки. Выявляли инфильтраты брюшной полости и абсцессы, патологически измененные участки кишечника, их распространенность и размеры, отмечали наличие свищей. Особое внимание обращали на утолщение стенки кишки, сужение ее просвета, слоистость стенки, наличие или отсутствие престенотического расширения. Оценивали доплеровский сигнал от

Таблица 1

Характеристика больных БК согласно Монреальской классификации БК

Table 1

Characteristics of CD patients according to the Montreal classification for CD

Классификационная категория	Обозначение по Монреальской классификации	Группа исследования (n = 68)
Локализация воспаления	L1, илеит	32 (47,1 %)
	L2, колит	10 (14,7 %)
	L3, илеоколит	26 (38,2 %)
Фенотип заболевания (характер течения)	B1, воспалительная форма	3 (4,4 %)
	B2, стенозирующая форма	34 (50 %)
	B3, пенетрирующая форма	31 (45,6 %)
Возраст установления диагноза	A1a, A1b (до 16 лет)	13 (19,1 %)
	A2 (17 – 40 лет)	43 (63,2 %)
	A3 (более 40 лет)	12 (17,7 %)

Таблица 2

Результаты амбулаторных ультразвуковых исследований органов брюшной полости у больных с осложненным течением БК

Table 2

Results of outpatient ultrasound examinations of abdominal organs in patients with complicated CD

УЗИ-признак*	Количество пациентов (n = 68)
Утолщение стенки кишечника	0
Сужение просвета с прстенотическим расширением	0
Снижение или отсутствие доплер-сигнала (1 – 2 степень шкалы Лимберга) в зоне сужения просвета	0
Инфильтрат в брюшной полости	18 (26,5 %)
Внутренний кишечный свищ	0
Абсцесс брюшной полости	10 (14,7 %)
Фиброзно-жировая пролиферация брыжейки	0
Увеличение брыжеечных лимфоузлов	7 (10,3 %)
Наличие свободной жидкости в брюшной полости	5 (7,4 %)

* Признаки могут сочетаться у одного больного.

стенки кишки по шкале Лимберга. Фиксировали фиброзно-жировую пролиферацию брыжейки и ее распространение вдоль стенки кишки. Производили диагностический поиск увеличенных мезентериальных лимфатических узлов и свободной жидкости в брюшной полости.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием лицензионного программного обеспечения GraphPad Prism 9.5.0 (GraphPad Software, LLC). Для описания разных значений категориальных данных рассчитываются абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Проверка нормальности количественных данных выполнялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Уилка. Количественные переменные описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего.

Полученные результаты считались достоверными при вероятности нулевой гипотезы $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов проанализированы результаты ультразвуковых обследований органов брюшной полости, полученные в амбулаторных условиях до поступления в клинику. Оказалось, что только у 18 (26,5 %) из 68 больных были обнаружены изменения, позволившие заподозрить диагноз БК. У этих больных в формализованных протоколах УЗИ отмечалось наличие инфильтратов (26,5 %), абсцессов (14,7 %), свободной жидкости (7,4 %) и было рекомендовано выполнить МСКТ-исследование. Ни у кого из больных не были выявлены и описаны изменения кишечника. Результаты амбулаторных УЗИ брюшной полости представлены в табл. 2.

Таблица 3

Ультразвуковые показатели поражения кишечника при осложненном течении БК по данным УЗИ кишечника по разработанной в клинике программе обследования

Table 3

Ultrasound indicators of intestinal damage in the complicated course of CD according to intestinal ultrasound according to the examination program developed at the clinic

УЗИ-признак*	Количество пациентов (n = 68)
Утолщение стенки кишечника	56 (82,4 %)
Сужение просвета с престенотическим расширением	32 (47,1 %)
Снижение или отсутствие доплер-сигнала (1 – 2 степень шкалы Лимберга) в зоне сужения просвета	35 (51,5 %)
Инфильтрат в брюшной полости	18 (26,5 %)
Внутренний кишечный свищ	10 (14,7 %)
Абсцесс брюшной полости	12 (17,6 %)
Фиброзно-жировая пролиферация брыжейки	63 (92,6 %)
Увеличение брыжеечных лимфоузлов	35 (51,5 %)
Наличие свободной жидкости в брюшной полости	25 (36,8 %)

* Признаки могут сочетаться у одного больного.

Из данных табл. 2 следует, что воспалительные изменения кишечника, характерные для болезни Крона (БК), не удается обнаружить при амбулаторных ультразвуковых исследованиях. Вероятно, это связано с техническими недостатками аппаратуры, используемой в поликлиниках, а также с трудностями диагностики и отсутствием методических рекомендаций по ультразвуковой оценке осложнений БК.

В нашей клинике была проведена тщательная оценка и оптимизация режимов ультразвукового обследования для пациентов с болезнью Крона. Наиболее подходящими для достижения поставленных целей оказались программы Thugoid или Small Part. Исследования проводились с использованием линейного и конвексного датчиков с частотой сканирования в диапазоне от 5 до 15 МГц. В результате удалось достичь высокого качества УЗИ органов брюшной полости и обеспечить детальную визуализацию структур кишечной стенки, включая выявление возможных дефектов. Также было установлено, что проведение УЗИ кишечника возможно без ограничений в пищевом режиме пациентов. Основные положения для исследования включают положение лежа на спине и на боку.

Согласно нашим исследованиям, в протокол обследования пациентов с БК обязательно должны входить: УЗИ в В-режиме, в режиме цветового доплеровского картирования со скоростью не более 10 см в секунду или энергетического доплеровского картирования. Протокол также должен включать, в зависимости от технического оснащения, такие методы, как эластография, спектральный анализ кровотока, исследование в 3D-режиме, контрастное усиление и другие, для оценки воспалительных изменений в кишечнике. По нашим данным, ультразвуковое исследование кровообращения в стенке кишки с использованием шкалы

Лимберга позволяет с высокой точностью оценить степень активности воспалительных процессов.

В табл. 3 представлены результаты, полученные при обследовании пациентов с использованием нового протокола УЗИ. Из данных табл. 3 видно, что разработанная программа значительно расширила диагностические возможности УЗИ и верификацию патологических изменений в кишечнике у пациентов с БК, в сравнении с обследованиями, которые были проведены у этих больных в поликлинических условиях (табл. 2).

Как показано в табл. 3, утолщение различных отделов кишечника при УЗИ было обнаружено у 56 больных (82,4 %), в 51,5 % случаев выявлено снижение интенсивности или отсутствие доплеровского сигнала. Снижение сигнала до уровня 1 – 2 степени по шкале Лимберга или его отсутствие трактуется как угнетение кровотока и признак фиброзных изменений в тканях кишки. В 47,1 % случаев выявлено престенотическое расширение кишки с маятникообразной перистальтикой. Усиление или маятникообразный вид перистальтических волн в престенотически расширенном участке кишки и отсутствие перистальтики в области стриктуры в дифференциальной диагностике рассматриваются как дополнительный симптом в пользу фиброзной стриктуры.

Дифференциальная диагностика и изучение морфологических и функциональных особенностей отечно-воспалительных и фиброзных стриктур имеет первостепенное значение для определения тактики лечения. Стриктура отечно-воспалительного генеза поддается патогенетической терапии, при фиброзной стриктуре показано хирургическое лечение. К ультразвуковым признакам необратимых фиброзных изменений в области стриктуры можно отнести:

1) утолщение стенки кишки в области стриктуры;

2) снижение или отсутствие доплеровского сигнала (1 – 2 степень по шкале Лимберга);

3) отсутствие перистальтики в области стриктуры;

4) престенотическое расширение кишки с перистальтикой.

Совместное проявление трех первых симптомов фиброза кишки было выявлено в 94,1 % случаев, т. е. у 32 больных из 34 пациентов со стенозирующей формой БК, что доказывает высокую чувствительность метода. Специфичность методики составила 97,1 %.

У 26,5 % пациентов при УЗИ брюшной полости были обнаружены инфильтраты в брюшной полости от 2 до 25 см в диаметре, в среднем 10,6 см (SD = 6,25). Инфильтрат обычно охватывал терминальный отдел подвздошной кишки, различные участки тонкой кишки, разнообразные отделы толстой кишки, а также большой сальник, придатки и распространялся на забрюшинную клетчатку. В 17,6 % случаев обнаружены абсцессы в брюшной полости. У 10 больных (14,7 %) при УЗИ кишечника были выявлены кишечные свищи, которые у 5 больных слепо заканчивались в брыжейке тонкой кишки. В 2 случаях были диагностированы мочепузырно-тонкокишечные свищи, у 3 пациентов – межкишечные свищи. Все пациенты с фиброзными стриктурами кишки были оперированы, у всех достоверность ультразвуковых симптомов фиброзной стриктуры была доказана гистологическими исследованиями.

Разработанные режимы ультразвукового сканирования повысили точность диагностики пенетрирующего фенотипа заболевания. Чувствительность метода составила 90,3 %, а специфичность – 100 %.

Одним из патогенетических признаков осложненной формы БК является значительное увеличение объема жировой ткани в брыжейке кишечника. Фиброзно-жировая пролиферация брыжейки была выявлена у 92,6 % пациентов с осложненным течением БК. В 51,5 % случаев были обнаружены увеличенные брыжеечные лимфоузлы, а в 36,8 % случаев определялась свободная жидкость между петлями тонкой кишки. Наличие свободной жидкости в брюшной полости расценивали как дополнительный признак обострения патологического процесса.

Наши исследования показали, что УЗИ кишечника у пациентов с осложненным течением БК является нестандартным и сложным исследованием, которое зависит от качества аппаратуры и опыта специалиста. Применение специального протокола обследования при наличии современного оборудования позволяет выявлять и оценивать воспалительные изменения в кишечнике, их протяженность и локализацию, диагностировать

стриктуры кишечника и оценивать изменение тканей в области стриктур. Разработанный протокол обследования позволил увеличить чувствительность метода до 90,3 – 94,1 % и специфичность до 97,1 – 100 % ($p < 0,05$), что сопоставимо с методиками МСКТ и МРТ. При этом больной не подвергается лучевой нагрузке, исследование можно проводить многократно, а при необходимости – даже у постели больного.

ВЫВОДЫ

Внедрение усовершенствованной системы ультразвукового обследования пациентов с осложненным течением БК и применение специально разработанных критериев для оценки воспалительных процессов в кишечнике существенно повысили точность диагностики осложнений этого заболевания.

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. 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.
2. Donnellan C. F., Yann L. H., Lal S. Nutritional management of Crohn's disease // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 231–242. <https://doi.org/10.1177/1756283X13477715>.
3. Белоусова Е. А., Шельгин Ю. А., Ачкасов С. И. и др. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.
4. Шельгин Ю. А., Ивашкин В. Т., Ачкасов С. И. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые // *Колопроктология*. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.
5. Chatu S., Subramanian V., Pollok R. C. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35. – P. 529–539.

6. Зароднюк И. В., Елигулашвили Р. Р., Веселов В. В. и др. Магнитно-резонансная энтероколонография в оценке активности воспалительного процесса при болезни Крона с применением индексов CDMI и MEGS // Колопроктология. –2022. – Т. 21, № 4. – С. 39–48. <https://doi.org/10.33878/10.33878/2073-7556-2022-21-4-39-48>.

7. Bots S., Nylund K., Löwenberg M. et al. Ultrasound for Assessing Disease Activity in IBD Patients: A Systematic Review of Activity Scores // J Crohns Colitis. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 920–929. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy048>.

8. Пыков М. И., Врублевская А. М. Возможности эхографии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей // Детская хирургия. –2020. – Т. 24, № 2. – С. 101–107. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2020-24-2-101-107>.

9. Allocca M., Fiorino G., Bonifacio C. et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination with colonoscopy in assessing Crohn’s disease and guiding clinical decision-making // J. Crohns Colitis. – 2018. – Vol. 12. – P. 1280–1287. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy093>.

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.

2. Donnellan C. F., Yann L. H., Lal S. Nutritional management of Crohn’s disease // Therap. Adv. Gastroenterol. 2013;6:231–242. <https://doi.org/10.1177/1756283X13477715>.

3. Belousova E. A., Shelygin Yu. A., Achkasov S. I. et al. Clinical and Demographic Features and Treatment Ap-

proaches for Inflammatory Bowel Diseases (Crohn’s Disease, Ulcerative Colitis) in the Russia // The Primery Results of the Analysis of the National Register. Koloproktologia. 2023;22(1):65–82. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-1-65-82>.

4. Shelygin Yu. A., Ivashkin V. T., Achkasov S. I. et al. Clinical guidelines. Crohn’s disease (K50), adults // Koloproktologia. 2023;22(3):10–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-10-49>.

5. Chatu S., Subramanian V., Pollok R. C. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2012;35:529–539.

6. Zароднюк I. V., Eligulashvili R. R., Veselov V. V. et al. Magnetic resonance enterocolonography for assessing inflammation activity in Crohn’s disease using the CDMI and MEGS indices // Koloproktologia. 2022;21(4):39–48. <https://doi.org/10.33878/10.33878/2073-7556-2022-21-4-39-48>.

7. Bots S., Nylund K., Löwenberg M. et al. Ultrasound for Assessing Disease Activity in IBD Patients: A Systematic Review of Activity Scores // J Crohns Colitis. 2018;12, № 8:920–929. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy048>.

8. Nelasov N. J., Karkoshka T. A., Eroshenko O. L. et al. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorder in Children Based on Ultrasonography // Innovative Medicine of Kuban. 2024;(2):56–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-56-63>.

9. Allocca M., Fiorino G., Bonifacio C. et al. Comparative accuracy of bowel ultrasound versus magnetic resonance enterography in combination with colonoscopy in assessing Crohn’s disease and guiding clinical decision-making // J. Crohns Colitis. 2018;12:1280–1287. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy093>.

Информация об авторах

Каманин Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8432-9182; **Морозов Виктор Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Данильченко Ольга Васильевна**, врач ультразвуковой диагностики, НКЦ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0483-0437; **Корольков Андрей Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 с клиникой им. акад. 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; **Костюков Владислав Вадимович**, клинический ординатор кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7039-8622; **Помелова Анастасия Александровна**, врач-хирург, старший лаборант кафедры общей хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0001-8172-008X; **Багненко Сергей Федорович**, доктор медицинских наук, 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

Kamanin Alexey A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8432-9182; **Morozov Victor P.**, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7395-7020; **Danilchenko Olga V.**, Ultrasound Diagnostics Doctor, SCRC, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0483-0437; **Korolkov Andrey 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; **Kostiukov Vladislav V.**, Clinical Resident of the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7039-8622; **Pomelova Anastasia A.**, Surgeon, Senior Laboratory Assistant at the Department of General Surgery with the Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0001-8172-008X; **Bagnenko Sergey F.**, Dr. of Sci. (Med.), 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 547.587.22 : 615.322

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>

**И. А. Прокопьев^{1, 2*}, А. Г. Минасян³, О. С. Шемчук^{2, 3}, Н. В. Петухова^{2, 3}, У. А. Кременецкая⁴,
О. В. Миколайчук², О. Е. Молчанов², Д. Н. Майстренко², К. Н. Семенов^{3, 4}, В. В. Шаройко^{3, 4}**

¹ Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова

197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

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

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАНОРОВОЙ КИСЛОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ЛИШАЙНИКА *PARMOTREMA TINCTORIUM*

Поступила в редакцию 14.11.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Широко распространенный на территории России лишайник *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale накапливает в сердцевинном слое таллома орцинольный депсид — леканоровую кислоту, потенциально обладающей биологической активностью. В настоящем исследовании мы выделили и охарактеризовали леканоровую кислоту и оценили ее цитотоксические свойства. Структура леканоровой кислоты была подтверждена на основе спектральных данных (ЯМР, МС и ИК). Цитотоксическая активность выделенных соединений была оценена в отношении раковых (Рапс-1, А549, Т98С, HeLa) и нормальной (НЕК293) линий клеток человека с помощью МТТ-теста. Показано, что леканоровая кислота проявила умеренную цитотоксичность в отношении линии карциномы шейки матки HeLa со значениями $IC_{50} = 121$ мкмоль. Результаты проведенного докинга и молекулярного моделирования указывают на потенциальное связывание леканоровой кислоты с белками АКТ1 и Р13К α . Эти результаты подчеркивают потенциал лишайникового депсида в качестве источника противораковых препаратов и требуют дальнейшего изучения механизмов его действия.

Ключевые слова: *Parmotrema tinctorium*, леканоровая кислота, депсиды, цитотоксичность, противораковая активность

Для цитирования: Прокопьев И. А., Минасян А. Г., Шемчук О. С., Петухова Н. В., Кременецкая У. А., Миколайчук О. В., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В. Цитотоксичность леканоровой кислоты, выделенной из лишайника *Parmotrema tinctorium*. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(4):103–115. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>.

* Автор для связи: Илья Андреевич Прокопьев, ФГБУН «Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2. E-mail: prokopiev@binran.ru.

**Ilya A. Prokopyev^{1, 2*}, Arman G. Minasyan³, Olga S. Shemchuk^{2, 3}, Natalia V. Petukhova^{2, 3},
Uliana A. Kremenetskaya⁴, Olga V. Mikolaichuk², Oleg E. Molchanov²,
Dmitrii N. Maistrenko², Konstantin N. Semenov^{3, 4}, Vladimir V. Sharoyko^{3, 4}**

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences

2, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

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

³ Pavlov University

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

⁴ St. Petersburg State University

7-9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russia, 199034

CYTOTOXICITY OF LECANORIC ACID ISOLATED FROM THE LICHEN *PARMOTREMA TINCTORIUM*

Received 14.11.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The widespread in Russia lichen *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale accumulates orcinolic depsid — lecanoric acid in the core layer of the thallus, which potentially has biological activity. In the present study, we isolated and characterized

lecanoric acid and evaluated its cytotoxic properties. The structure of lecanoric acid was confirmed based on spectral data (NMR, MS, and IR). The cytotoxic activity of the isolated compounds was assessed against cancer (Panc-1, A 549, T98G, HeLa) and normal (HEK293) human cell lines using the MTT assay. It was shown that lecanoric acid exhibited moderate cytotoxicity against the HeLa cervical carcinoma cell line with IC_{50} values of 121 μmol . The results of the performed docking and molecular modeling indicate the potential binding of lecanoric acid to AKT 1 and PI3K α proteins. These results highlight the potential of lichen depside as a source of anticancer drugs and require further study of its mechanisms of action.

Keywords: *Parmotrema tinctorium*, lecanoric acid, depsides, cytotoxicity, anticancer activity

For citation: Prokopyev I. A., Minasyan A. G., Shemchuk O. S., Petukhova N. V., Kremenetskaya U. A., Mikolaichuk O. V., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V. Cytotoxicity of lecanoric acid isolated from the lichen *Parmotrema tinctorium*. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):103–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>.

* **Corresponding author:** Ilya A. Prokopyev, Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, 2, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: prokopyev@binran.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что лишайники способны синтезировать большое число вторичных метаболитов, многие из которых специфичны и не найдены у других организмов [1, 2]. Орцинольные и β -орцинольные депсиды являются одной из самых крупных групп вторичных метаболитов лишайников, являющиеся продуктами ацетат-полималонатного пути биосинтеза [2, 3]. Всего для лишайников известно порядка 195 депсидов [4]. Многие депсиды проявляют антибактериальную, фунгицидную, цитотоксическую, проапоптотическую, противоопухолевую и другие виды биологической активности [5–7]. При этом та или иная биологическая активность описана только для менее чем 10 % от общего числа известных соединений данного типа [8].

Леканоровая кислота — бесцветное кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, является простейшим по структуре депсидом орцинольного типа, образованное путем объединения двух молекул орселлиновой кислоты посредством сложной эфирной связи (рис. 1). Данное соединение достаточно широко распространено среди лишайников и часто является основным метаболитом во многих семействах лишайников *Parmeliaceae*, *Umbilicariaceae* и др. [9]. В таллومه широко распространенного лишайника *Parmotrema tinctorium* леканоровая кислота обычно локализована в медулярном слое, где ее содержание может достигать до 25 % от сухой массы лишайника [10, 11]. Что делает этот вид лишайника перспективным источником данного депсидов.

Проводимые ранее исследования цитотоксической активности леканоровой кислоты носили противоречивый характер. Так, в работе D. Vogo et al. (2010) [12] оценили противораковую активность леканоровой кислоты в отношении клеточных линий карциномы гортани HEP-2, карциномы

молодой железы MCF7, карциномы почки человека 786-0 и мышинной меланомы B16-F10, полученные результаты сравнивались с нормальной клеточной линией эпителия почки обезьяны Vero. Выявлено, что значение IC_{50} было выше 50 мкг/мл (157 мкмоль) на всех клеточных линиях. Исследование цитотоксичности леканоровой кислоты с использованием резуринового метода выявляли высокую цитотоксичность (снижение жизнеспособности клеток до 5 % относительно контроля при концентрации 9 мкмоль) в отношении клеток карциномы шейки матки человека HeLa [13]. Однако в другом исследовании леканоровая кислота показала более низкую дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии HeLa ($IC_{50} = 389$ мкмоль) и отсутствие таковой в отношении клеток карциномы легкого человека A549 и клеток карциномы толстой кишки человека LS174 и нормальных клеток фибробласта легкого плода человека MRC5 ($IC_{50} > 600$ мкмоль) [14].

Выявлено, что леканоровая кислота не оказывала существенного влияния на активацию каспаз 3 и 7 в клетках HCT-116 после 24 часов инкубации, что может указывать на отсутствие проапоптотического эффекта изученного депсидов [13]. В этом же исследовании показано, что леканоровая кислота задерживала клеточный цикл в M фазе (значительно увеличивалось число клеток в G2-фазе при концентрации ЛК 0,9 мкмоль) в клетках HCT-116, что дополнительно подтверждалось морфологическими изменениями в клетках.

Цель исследования — оценка цитотоксической активности леканоровой кислоты в отношении линий раковых клеток — A549 (карцинома легких), PANC-1 (карцинома поджелудочной железы), HeLa (карцинома шейки матки), T98G (глиобластома человека) и HEK293 (линия клеток человека, полученная из эмбриональных клеток почек).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Образец лишайника *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale был получен из гербария Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург). Для выделения леканоровой кислоты 10 г предварительно измельченных воздушно-сухих талломов лишайника экстрагировали 150 мл ацетона в течение 24 часов при комнат-

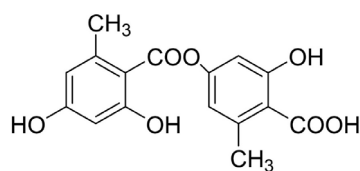


Рис. 1. Леканоровая кислота
Fig. 1. Lecanoric acid

ной температуре и постоянном перемешивании. Полученный экстракт упаривали на роторном испарителе до объема 9 мл.

Разделение проводили методом препаративной флеш-хроматографии на приборе Intepure-F100 (Hanbon, Китай). Подвижная фаза состояла из деионизированной воды (А) и метанола (В). Разделение проводили в градиентном режиме элюирования с возрастанием доли В от 10 до 100 % в течение 20 мин при скорости потока 15 мл·мин⁻¹. Для проведения хроматографического разделения использовался картридж размером 111×10 мм; в качестве сорбента использовался силикагель С18 с размером зерен 40 мкм. Объем вносимого экстракта составлял 3 мл. Синхронизированный с УФ-детектором коллектор фракций настраивали на автоматический отбор при увеличении более чем на 0,5 отн. ед. оптической плотности раствора, проходящего через кювету, при длине волны 250 нм. Далее из полученных фракций удаляли элюент на вакуумном концентраторе CentriVar (Labconco, США).

Чистоту выделенных фракций определяли методом ВЭЖХ-УФ на приборе Agilent 1290 Series с УФ-детектированием. Для хроматографического разделения использовали колонку Thermo Hypersil-Keystone С18 (150 × 2,1 мм × 5 мкм). Подвижная фаза состояла из (А) вода: ацетонитрил: муравьиная кислота (95:5:0.1 по объему) и (В) ацетонитрил:вода:муравьиная кислота (90:10:0.1 по объему). Анализы проводили при 30 °С и скорости потока 0,3 мл·мин⁻¹ в режиме градиентного элюирования, при этом процент фазы В программировали следующим образом: 5 % (2 мин) — 50 % (5 мин) — 70 % (15 мин) — 100 % (25 мин) — 100 % (35 мин). Объем вводимой пробы составлял 5 мкл. Спектры элюирующихся веществ регистрировали в УФ-области при 250 нм.

Идентификацию проводили методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Регистрацию спектров ¹H, ¹³C ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance (400 МГц, Германия), в качестве растворителя использовали DMSO-d₆. Выделенные вещества исследовали методом время-пролетной масс-спектрометрии на квадрупольном время-пролетном (qTOF) масс-спектрометре Agilent 6538 UHD (США) с ионизацией электроспреем (ESI), регистрацию ионов проводили в диапазоне 50-800 *m/z*. ИК-спектры регистрировались с таблеток KBr в диапазоне 3500 — 450 см⁻¹ на Фурье-спектрометре FSM-2202 (Infraspec, Россия).

Распределение в системе н-октанол/вода изучали с использованием термостатированного шейкера LAUDA ET 20 (частота встряхивания 80 Гц). Точность поддержания температуры составляет 0.1 К; время испытания — 8 часов. В эксперименте готовили раствор леканоровой кислоты (С = 100 мкмоль) в дистиллированной воде и добавляли к нему равный объем н-октанола (5 мл). По достижении

равновесия отбирали водную фазу. Количество леканоровой кислоты в водной фазе измеряли спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) [15]. Значение коэффициента распределения LogP рассчитывали как десятичный логарифм отношения концентрации вещества в октанолу к концентрации вещества в воде.

Цитотоксичность оценивали с помощью МТТ-теста на линиях клеток А549, PANC-1, HeLa, Т98С и НЕК293. Линии клеток были выбраны исходя из их релевантности для изучения механизмов действия потенциальных противоопухолевых соединений. Линия клеток А549 была выбрана в связи с высокой частотой нарушений пути Р13К/АКТ при немелкоклеточном раке легкого, включая мутации в гене Р1К3СА и потерю экспрессии опухолевого супрессора РТЕН. Эта модель позволяет оценить эффективность потенциального противоопухолевого соединения в отношении агрессивных солидных опухолей с гиперактивацией сигналинга Р13К/АКТ [16]. Линия PANC-1 характеризуется высокой устойчивостью к стандартной терапии и частыми генетическими изменениями, приводящими к конститутивной активации пути Р13К/АКТ/mTOR. Тестирование цитотоксичности на этой модели важно для определения способности потенциального противоопухолевого соединения преодолевать резистентность раковых клеток [17]. Клетки HeLa, полученные из карциномы шейки матки, представляют интерес в контексте вирус-ассоциированных опухолей, поскольку онкогенные белки HPV E6/E7 опосредуют активацию Р13К/АКТ. Эта клеточная линия позволяет изучать действие потенциальных противоопухолевых соединений на опухоли с альтернативными механизмами активации данного сигнального пути [18]. Нормальные клетки эмбриональной почки человека НЕК293 используются в качестве контроля для оценки селективности тестируемого соединения. Поскольку путь Р13К/АКТ не гиперактивирован в нетрансформированных клетках, ожидается, что ингибиторы будут проявлять меньшую токсичность в этой клеточной линии по сравнению с опухолевыми клетками [19]. Это позволяет определить терапевтическое окно леканоровой кислоты и их потенциальную безопасность для нормальных тканей. Методика описана в ссылке [20]. Клетки в концентрации 5·10⁴ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 часов в среде DMEM-F12, дополненной 10 % инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сывороткой, 1 % L-глутамина, 50 Ед·мл⁻¹ пенициллина и 50 мкг·мл⁻¹ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую питательную среду, содержащую различные концентрации леканоровой кислоты, растворенной в ДМСО (конечная концентрация ДМСО в среде не превышала 5 %), затем планшет инкубировали при 37 °С во влажной атмосфере с содержанием СО₂ 5 %. Через 48 часов в лунки

добавляли 0,1 мл DMEM-F12 и 0,02 мл МТТ-реагента ($5 \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$) и инкубацию проводили в течение 1-3 часов. После удаления супернатанта кристаллы формазана, образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками, растворяли в 0,1 мл DMSO и измеряли оптическую плотность на планшет-ридере Allsheng AMR-100 (Китай) при $\lambda = 540 \text{ нм}$, вычитая фоновую оптическую плотность при $\lambda = 690 \text{ нм}$. Процент жизнеспособных клеток рассчитывали как отношение средних значений оптической плотности экспериментальных лунок и контрольных лунок (без препаратов). В качестве статистической меры дисперсии использовали стандартное отклонение. Для каждой клеточной линии определяли полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) веществ.

Были проанализированы потенциальные молекулярные взаимодействия леканоровой кислоты с АКТ1 и изоформой Р1ЗК α *in silico*. Р1ЗК α является одной из наиболее часто мутирующих киназ при множестве солидных опухолей, таких как рак молочной железы, колоректальный рак и глиобластома. Ее гиперактивация напрямую связана с аномальным клеточным ростом и устойчивостью к терапии. Леканоровая кислота, будучи вторичным метаболитом лишайников, предположительно обладает полифармакологическим действием, и ее потенциальное взаимодействие с этой ключевой онкологической мишенью представляет первостепенный интерес. Что касается АКТ1, то это центральный нисходящий медиатор сигнального пути Р1ЗК. Ингибирование АКТ1 позволяет эффективно блокировать передачу сигнала даже в случаях, когда вышележащий Р1ЗК активирован мутациями или другими факторами, что делает его стратегически важной мишенью для прерывания всего каскада. Известны два сайта связывания, где может реализовываться механизм ингибирования АКТ за счет конформационных изменений белка: АТФ-конкурентный сайт и сайт аллостерического ингибирования [21], поэтому было принято решение оценить связывания в обоих сайтах АКТ1. В качестве шаблона была выбрана модель белка АКТ1 с селективным АТФ-конкурентным ингибитором AZD5363 (PDB ID 4GV1), наряду с моделью PDB ID 3O96, представляющей структуру АКТ1 с лигандом (3o96-specific) в сайте аллостерического ингибирования. Кристаллическая структура киназного белка Р1ЗК α с селективным ингибитором PF-06843195 была загружена из базы данных Protein Data Bank (PDB ID 7K6M). Все этапы моделирования белка, докинга, молекулярной динамики и аналитических расчетов были выполнены с использованием пакета молекулярного моделирования Schrödinger (версия 2021-1) (Schrödinger, LLC, Нью-Йорк, NY, 2021).

Структуры белков были подготовлены с использованием модуля Protein Preparation Workflow (PPW) и пакета молекулярного моделирования Maestro [22]. Обнаруженные проблемы (отсутст-

вующие атомы водорода, неверное число связей, альтернативными положениями, стерическими помехами и другие отклонения) были устранены в PPW. Отсутствующие петли и боковые цепи были проверены и достроены с помощью модуля Prime [23, 24], возможные состояния протонирования были сгенерированы с использованием пакета ЕР1К, энергетические штрафы состояний устанавливались с параметрами по умолчанию ($\text{pH } 7,0 \pm 2,0$) [25]. Дополнительно качество комплексов было проанализировано с использованием модуля Protein Reliability Report. Подготовленный белок подвергали минимизации энергии с использованием модуля OPLS4.

Структуру леканоровой кислоты подготовили для исследования докинга. Для АКТ1 в качестве референсных молекул были выбраны: AZD5363 (капивасертиб) в качестве АТФ-конкурирующего ингибитора [26] и аллостерические ингибиторы МК-2206 [27], 3o96-select, который находился в исходной кристаллической модели [28]. Ингибиторы Р1ЗК α , включая альпелисиб (селективный для изоформы Р1ЗК α), наряду с известными пан-ингибиторами Р1ЗК α (бимиралисиб, бупарлисиб и гедатолисиб), были загружены из Pubchem и служили контролем. Лиганды, используемые в молекулярном докинге, были подвергнуты структурной оптимизации с помощью LigPrep в Maestro. Модели молекул также были подготовлены путем оптимизации геометрии с помощью OPLS4 [29], возможные состояния ионизации были сгенерированы при $\text{pH } 7,0 \pm 2,0$ с помощью ЕР1К [25]. Также были выбраны опции обессоливания и генерации таутомеров, а вычисление стереоизомеров было настроено на сохранение заданной хиральности (с вариацией других хиральных центров) и генерацию не более 32 конформеров на лиганд.

Для докинга лигандов в белки использовали протокол Induced-Fit Docking (IFD) от Schrödinger [30], основанный на докинге в Glide и последующем уточнении полученного комплекса в Prime, что позволяет точно предсказывать режимы связывания лиганда и сопутствующие структурные изменения в белке-рецепторе. Связанную с лигандом молекулу рецептора выбирали для моделирования ячейки для докинга длиной не более 20 Å. Первоначальный докинг проводили без ограничений на рецептор, с выборкой кольцевых конформаций лигандов в пределах энергетического диапазона 2,5 ккал/моль и штрафами за неплоские конформации для каждого лиганда. При этом ван-дер-ваальсовый масштабный коэффициент как для рецептора, так и для лиганда был выбран равным 0,5. Количество генерируемых поз было установлено на 20. Далее проводили оптимизацию белка в Prime в пределах 5,0 Å от местоположения лиганда, что приводит к созданию структуры и конформации лиганда, индуцированных в соответствии со структурой рецептора. Наконец, повторный докинг

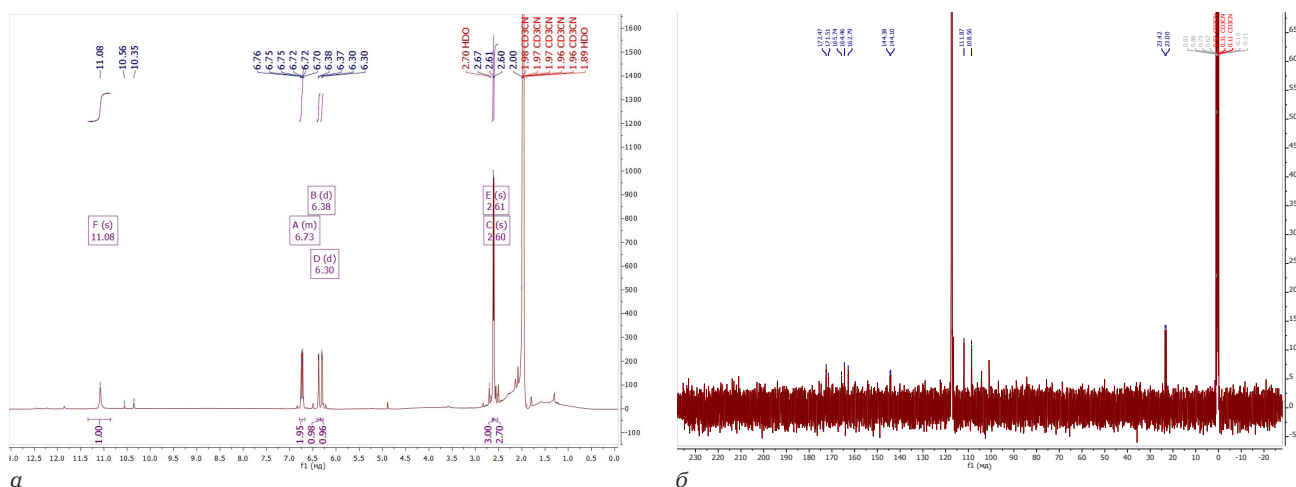


Рис. 2. ^1H (а) и ^{13}C (б) ЯМР спектры леканоровой кислоты
 Fig. 2. ^1H (a) and ^{13}C (b) NMR spectra of lecanoric acid

выполняли с помощью Glide XP для структур в пределах 30,0 ккал/моль для лучшей структуры. Лиганд тщательно встраивали в модель рецептора, в результате чего для каждой полученной позы рассчитывался показатель IFD score. Для проверки результатов докинга энергии связывания лиганда рассчитывали для всех полученных комплексов с использованием физического метода MM/GBSA [31, 32]. Свободная энергия связывания MM/GBSA (ΔG_{bind}) рассчитывается по уравнению: $\Delta G_{\text{bind}} = E_{\text{Complex}} - E_{\text{Ligand}} - E_{\text{Receptor}}$, где E_{Complex} , E_{Ligand} и E_{Receptor} – расчеты энергии, выполненные в простом MM/GBSA для оптимизированного комплекса, оптимизированного свободного лиганда и оптимизированного свободного рецептора. Расчеты выполняли с использованием OPLS4 и сольватационной модели VSGB. Лучшие позы с наименьшими значениями ΔG_{bind} и соответствующим XP-GScore были выбраны для дальнейшего анализа. Результаты докинга визуализировали в Maestro и анализировали с помощью панелей Interaction Fingerprints и Ligand Interaction Diagram для оценки лучших поз, их режима связывания с белком и основных контактов в пределах 4 Å вокруг докированного лиганда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе препаративного флеш-хроматографического разделения из экстракта *P. tinctorium* были получены следующие фракции: Rt = 10 мин (101 мг) и 26 мин (39 мг). После удаления элюентов из полученных фракций сухой остаток очищался последовательной перекристаллизацией из бензола и ацетона. Степень чистоты выделенных веществ определяли методом ВЭЖХ, показано, что массовая доля основных компонентов составляла >95 %.

Данные идентификации лишайниковых веществ, полученные с использованием методов ИК, ЯМР и масс-спектрометрии, представлены ниже.

Леканоровая кислота. R_t = 10 мин, Выход: 101 мг (1,0 %), белый порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 11,08 (s, 1H), 6,79–6,67 (m, 2H), 6,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ 171,0 (C=O), 165,9 (C=O), 161,8 (C–OH), 159,8 (C–OH), 157,7 (C–OH), 155,5 (C–O–), 145,1 (C–CH₃), 141,7 (C–CH₃), 115,5 (CAr), 113,1 (CAr), 111,3 (CAr), 109,4 (CAr), 102,8 (CAr), 100,1 (CAr), 23,6 (CH₃), 22,8 (CH₃). МС (ESI), m/z: 317,0668 [M–H][–] (расчетные значения: 317,0768) (рис. 2, 3). Результаты согласуются с ранее полученными данными [33].

В ИК-спектре леканоровой кислоты (рис. 4) наблюдаются характерные полосы поглощения, соответствующие основным функциональным группам и структурным особенностям молекул. В области 3500–2500 см^{–1} наблюдается широкая полоса, обусловленная валентными колебаниями связи O–H карбоксильной группы (–COOH), что указывает на наличие прочных водородных связей. Дополнительные пики около 2900 см^{–1} соответствуют валентным колебаниям связи C–H в метильной (–CH₃–) и метиленовой (–CH₂–) группах. Интенсивная полоса в области 1720 см^{–1} подтверждает наличие карбонильной группы (C=O) карбоновой кислоты. Валентные колебания связи C=C ароматических колец наблюдаются в области 1690–1550 см^{–1}. В области 1300–1200 см^{–1} наблюдаются валентные колебания связи C–O карбоксильной группы, а пики в диапазоне 1100–1000 см^{–1} могут быть связаны с колебаниями связи C–O в сложноэфирных фрагментах (COOR). В области ниже 1000 см^{–1} проявляются деформационные колебания ароматических колец (Ar–COOR) и другие скелетные моды. Таким образом, ИК-спектр подтверждает наличие карбоксильной группы, алифатических фрагментов и ароматических структур. Широкая полоса связи O–H и отсутствие четкого сигнала свободной гидроксильной группы характерны для карбоновых кислот с прочными водородными связями.

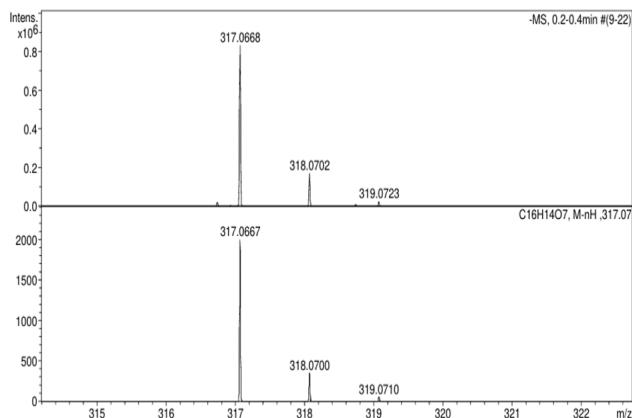


Рис. 3. Масс-спектр высокого разрешения леканоровой кислоты

Fig. 3. High-resolution mass spectrum of lecanoric acid

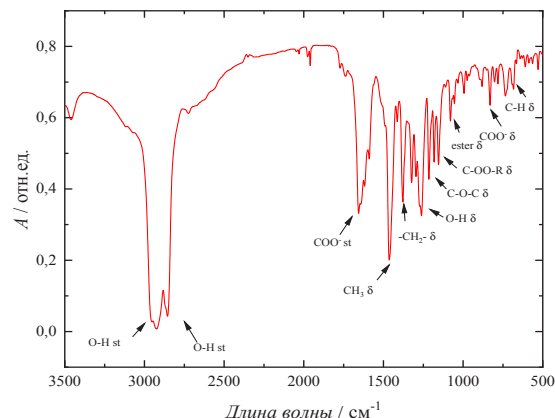


Рис. 4. ИК-спектр леканоровой кислоты

Fig. 4. IR spectrum of lecanoric acid

Таблица 1

Значения IC_{50} (мкмоль) леканоровой кислоты и идедалисиба (контроль) в различных клеточных линиях после 72 часов инкубации

Table 1

IC_{50} values (μmol) of lecanoric acid and idelalisib (control) in various cell lines after 72 hours of incubation

Соединение	A549	T98G	PANC-1	HeLa	HEK293
Леканоровая кислота	>200	>200	>200	121,0±2,4	>200
Идедалисиб	156,2±6,4	59,6±2,6	22,9±3,1	174,6±2,3	36,2±1,1

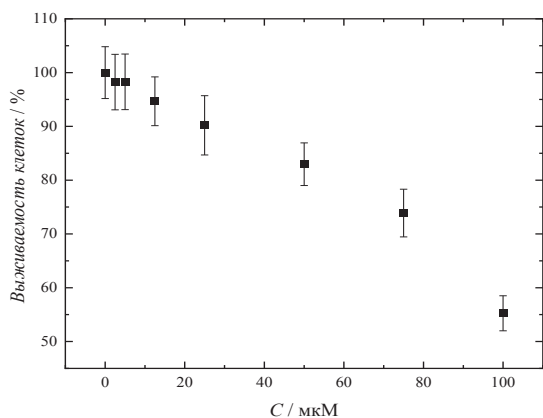


Рис. 5. Влияние леканоровой кислоты ($C = 2,5 - 100$ мкМ) на жизнеспособность клеточной линии HeLa после 72 часов инкубации

Fig. 5. Effect of lecanoric acid ($C = 2,5 - 100 \mu\text{M}$) on the viability of the HeLa cell line after 72 hours of incubation

Вторым идентифицированным соединением с $R_t = 26$ мин являлся атранорин. Однако свойства данного соединения уже были подробно нами рассмотрены ранее [34].

Рассчитанное значение коэффициента распределения ($\text{Log}P$) леканоровой кислоты в системе н-октанол/вода составило 3,7, что свидетельствует о большем сродстве леканоровой кислоты к липидной фазе, чем к водной. При этом прилученное значение $\text{Log}P$ соответствует «правилу пяти» Липински ($\text{Log}P < 5$, молекулярная масса < 500 Да), что указывает на потен-

циально высокую биодоступность леканоровой кислоты [35].

В табл. 1 представлены значения IC_{50} леканоровой кислоты, протестированной на четырех линиях раковых и одной линии нормальных клеток: A549, PANC-1, T98G, HeLa и HEK293. В последней строке приведены данные для контрольного соединения (идедалисиб, клинически одобренный ингибитор ключевой мишени нашего исследования PI3K), использованного для сравнения эффективности. Показано, что леканоровая кислота проявляла умеренную активность в отношении линии HeLa со значениями $IC_{50} = 121$ мкмоль (рис. 5) и низкую цитотоксичность в отношении A549, PANC-1, T98G и HEK293. Причем цитотоксическая активность леканоровой кислоты в отношении HeLa была выше, чем у контрольного соединения. Таким образом, полученные нами данные подтверждают наличие цитотоксического эффекта леканоровой кислоты, указывая на перспективность дальнейших исследований, особенно на линии клеток HeLa.

Высокая липофильность в сочетании со слабыми кислотными свойствами может указывать на потенциальную протонифорность леканоровой кислоты. Известно, что протонифорные вещества способны проникать через митохондриальные мембраны и обратимо связывать, и высвобождать H^+ , нарушая протонный градиент ($\Delta\mu H^+$), что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, ингибированию синтеза АТФ, образованию активных форм кислорода (АФК) и раз-

Таблица 2

Результаты докинга и аффинность связывания полученных поз в белке АКТ1

Table 2

Docking results and binding affinity of the obtained positions in the protein AKT1

	АКТ1- аллостерический сайт		АКТ1-АТФ-конкурентный сайт	
	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol
Зо96-select	– 10,9	– 83,1	– 2,7	– 39,1
AZD5363	– 10,7	– 72,9	– 11,0	– 70,8
МК-2206	– 11,4	– 67,1	– 4,1	– 38,6
Леканоровая кислота	– 11,2	– 35,2	– 6,4	– 24,7

Таблица 3

Результаты докинга и аффинность связывания полученных поз в белке PI3K α

Table 3

Docking results and the binding affinity of the obtained positions in the PI3K α protein

	PI3K α	
	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol
Алпелисиб	– 11,7	– 46,2
Бимиралисиб	– 10,4	– 69,4
Бупарлисиб	– 10,7	– 67,1
Гедатолисиб	– 9,2	– 47,4
Леканоровая кислота	– 12,3	– 37,3

витию окислительного стресса [36]. Ранее в работе A. N. Abo-Khatwa et al. (1996) [37] были указаны протонофорные свойства некоторых лишайниковых веществ, в том числе депсида – атранорина.

Для оценки возможности того, что леканоровая кислота является онкоингибиторной молекулой, было проведено моделирование ее взаимодействия с ключевыми мишенями противораковых препаратов – белками АКТ1 и PI3K α *in silico*. Сродство лигандов к PI3K α на этапе докинга оценивали с использованием селективного к PI3K α ингибитора алпелисиба, а также панингибиторов бимиралисиба, бупарлисиба и гедатолисиба в качестве референсных препаратов. Контрольными молекулами для стыковки с белком АКТ1 служили АТФ-конкурирующий ингибитор AZD5363 и аллостерические ингибиторы МК-2206 и Зо96-select (со-кристаллизованные в модельной базе данных PDB Зо96). В результате докинга методом индуцированного соответствия все полученные позиции были отсортированы по рассчитанному значению ΔG_{bind} ММ-GBSA, и проанализированы их фингерпринты взаимодействия с белками. Все позиции леканоровой кислоты и референсных ингибиторов образовали контакты с Asn54, Gln79, Trh80, Ile84, Ser205, Leu210, Thr211, Lys268, Val270, Val271, Tyr272, Asp274 и Asp292 аллостерического сайта АКТ1. В то же время леканоровая кислота теряла связи с Thr82, Leu264, Gly294, Cys296, Lys297, Glu298 и Tyr326, имеющиеся у референсных ингибиторов.

В АТФ-конкурирующем сайте АКТ1 паттерн взаимодействий, контактирующий со всеми лигандами, состоит из Leu156, Gly157, Lys158, Gly159, Val164, Ala177, Lys179, Glu234, Glu278, Met281, Thr291, Asp292, Phe438 и Phe442. Однако в отличие от референсных ингибиторов у леканоровой кислоты имелась дополнительная связь с Thr211, но терялось взаимодействие с Leu181, Lys163, Gly162, Thr291, Asn279 и Phe161. Взаимодействия белка PI2K α со всеми протестированными лигандами были сформированы остатками Arg770, Met772, Ser774, Trp780, Ile800, Lys802, Ile848, Val850, Ser854, Thr856, Gln859, Ser919, Met922, Ile932 и Asp933. В то же время леканоровая кислота не взаимодействовала с Glu849 и Val851 в отличие от референсных ингибиторов.

Для каждого лиганда были выбраны позиции с наименьшей энергией связывания, рассчитанной методом ММ-GBSA (табл. 2, 3), которые были дополнительно визуализированы с помощью панели Ligand Interaction Diagram (рис. 6 – 8). Наибольшая аффинность лучших позиций леканоровой кислоты по оценке докинга была достигнута в аллостерическом сайте белка АКТ1 в отличие от относительно более низких значений для АТФ-конкурентного сайта (табл. 2). Удовлетворительная аффинность связывания леканоровой кислоты была получена при докинге в белок PI3K α – значения лучших позиций сопоставимы с таковыми для алпелисиба и гедатолисиба (табл. 3). Таким образом,

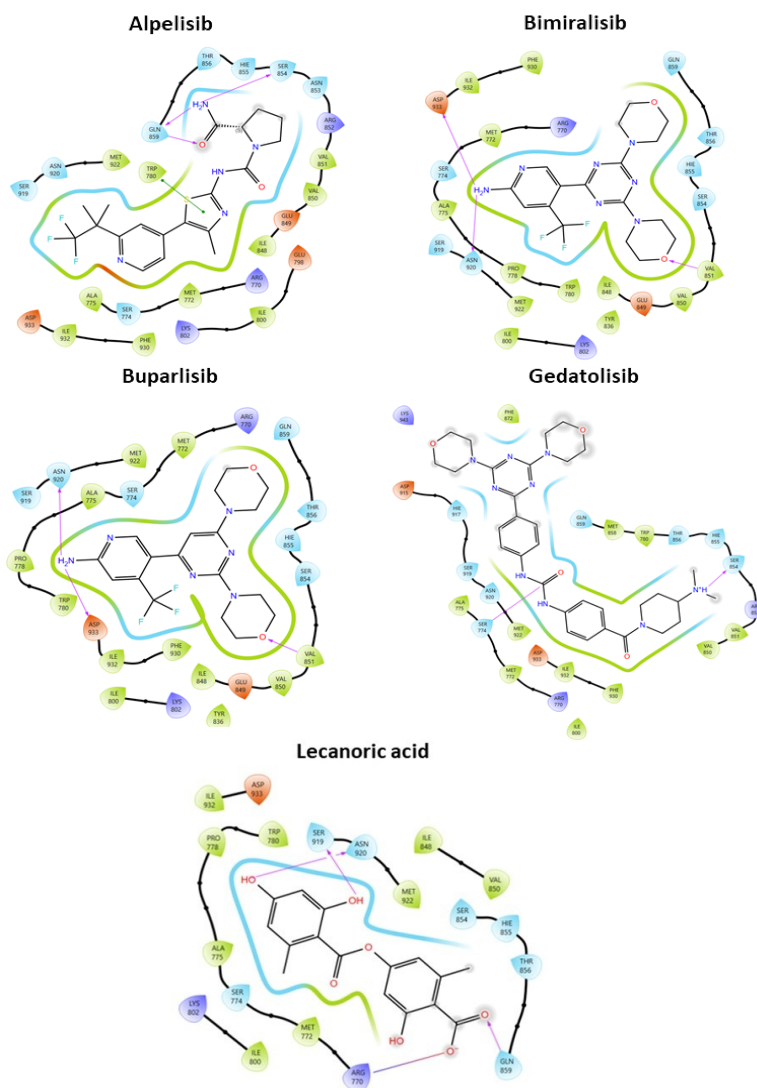


Рис. 8. Диаграмма взаимодействия лучших позиций лиганда в пределах сайта связывания белка PI3K α . Стрелки и линии обозначают установившиеся контакты в радиусе 4 Å вокруг лиганда
 Fig. 8. Diagram of the interaction of the best ligand positions within the binding site of the protein PI3K α . Arrows and lines indicate established contacts within a radius of 4 Å around the ligand

первичная оценка связывания с онкологическими мишенями позволяет предположить, что леканоровая кислота может служить предшественником новых ингибирующих молекул, которые следует дополнительно детально оценить с помощью моделирования молекулярной динамики вместе с дополнительными химическими модификациями молекулы для получения более специфического и длительного связывания.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования из лишайника *P. tinctorium* была выделена и охарактеризована леканоровая кислота, относящаяся к группе депсидов орцинольного типа. Показано, что леканоровая кислота проявляла умеренную цитотоксическую активность в отношении линии клеток HeLa, со значениями IC_{50} сопоставимыми со стандартным химиотерапевтическим препаратом. Исследования молекулярного докинга показали, что леканоровая кислота

обладает сродством к ключевым онкологическим мишеням, включая АКТ1 и PI3K α , сопоставимым с известными ингибиторами, такими как МК-2206 и Alpelisib, что указывает на потенциал леканоровой кислоты в качестве аллостерического модулятора, что требует дальнейшего изучения. Полученные результаты подчеркивают ценность депсидов орцинольного типа как источника противораковых препаратов, в качестве перспективных кандидатов для разработки лекарственных средств.

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 кафедре общей и биоорганической химии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова за предоставленную возможность использования оборудования и проведения исследований на линиях клеток человека. Использовано оборудование следующих ресурсных центров Научного парка СПбГУ: Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Department of General and Bioorganic Chemistry of the Pavlov University for the opportunity to use the equipment and conduct research on human cell lines. The equipment of the following resource centers of the St. Petersburg State University Science Park was used: Magnetic resonance research methods, Methods for analyzing the composition of matter.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание «Выделение и изучение противоопухолевой активности вторичных метаболитов (алифатических кислот, депсидов, депсидонов, дибензофуранов) растительного происхождения». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200057-2-3.2.21.).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment «Isolation and study of antitumor activity of secondary metabolites (aliphatic acids, depsides, depsidones, dibenzofurans) of plant origin». USHIS registration number: 1023022200057-2-3.2.21.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Molnár K., Farkas E. Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2010. – Vol. 65, № 3–4. – P. 157–173.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. *Biochemistry and secondary metabolites // Lichen Biology, Second Edition*. – Cambridge University Press, 2008. – P. 104–133.
3. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev*. – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 1730–1760.
4. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. – Canberra, 2022.
5. Ureña-Vacas I., González-Burgos E., Divakar P. K. et al. Lichen Depsides and Tridepsides: Progress in Pharmacological Approaches // *Journal of Fungi*. – 2023. – Vol. 9. – P. 116.
6. Furmanek Ł., Czarnota P., Seaward M. R. D. The effect of lichen secondary metabolites on *Aspergillus* fungi // *Arch Microbiol*. – 2022. – Vol. 204, № 1. – P. 100.

7. Ibrahim S. R. M., Sirwi A., Eid B. G. et al. Fungal Depsides – Naturally Inspiring Molecules: Biosynthesis, Structural Characterization, and Biological Activities // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 683.

8. Прокопьев И. А., Кременецкая У. А., Шемчук О. С. и др. Цитотоксическая и цитостатическая активность орциноловых депсидов лишайников // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 26–35. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-35>.

9. Вайнштейн Е. А., Равинская А. П., Шапиро И. А. *Справочное пособие по хемотаксономии лишайников*. – Л., 1990. – 152 с.

10. Ahmann G. B., Mathey A. Lecanoric Acid and Some Constituents of *Parmelia tinctorum* and *Pseudevernia intensa* // *The Bryologist*. – 1967. – Vol. 70, № 1. – P. 93.

11. Bungartz F., Spielmann A. A. The genus *Parmotrema* (Parmeliaceae, lecanoromycetes) in the Galapagos Islands // *Plant and Fungal Systematics*. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 173–231.

12. Bogo D., de Matos M. F., Honda N. K. et al. In vitro Antitumour Activity of Orsellinates // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2010. – Vol. 65, № 1–2. – P. 43–48.

13. Roser L. A., Erkoç P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 148. – P. 112734.

14. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol*. – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 2804–2816.

15. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: Its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic activity // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – Vol. 356. – P. 119043.

16. Xie Y., Qi Y., Zhang Y. et al. Regulation of angiogenic factors by the PI3K/Akt pathway in A549 lung cancer cells under hypoxic conditions // *Oncol Lett*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 2909. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.5811>.

17. Chen X., Liao J., Lu Y. B. et al. Activation of the PI3K/Akt pathway mediates bone morphogenetic protein 2-induced invasion of pancreatic cancer cells Panc-1 // *Pathology and Oncology Research*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 257–261. <https://doi.org/10.1007/S12253-010-9307-1>.

18. Chang H., Li X., Cai Q. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is involved in CVB3-induced autophagy of HeLa cells // *Int J Mol Med*. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 182. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2017.3008>.

19. Edwards S. R., Wandless T. J. The rapamycin-binding domain of the protein kinase mammalian target of rapamycin is a destabilizing domain // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, № 18. – P. 13395–13401. <https://doi.org/10.1074/JBC.M700498200>.

20. Sharoyko V. V., Shemchuk O. S., Meshcheriakov A. A. et al. Biocompatibility, antioxidant activity and collagen photoprotection properties of C60 fullerene adduct with L-methionine // *Nanomedicine*. – 2022. – Vol. 40. – P. 102500. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102500>.

21. Shaw A. L., Parson M. A. H., Truebestein L. et al. ATP-competitive and allosteric inhibitors induce differential conformational changes at the autoinhibitory interface of Akt1 // *Structure*. – 2023. – Vol. 31, № 3. – P. 343–354. e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2023.01.007>.

22. Madhavi Sastry G., Adzhigirey M., Day T. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // *J Comput Aided*

Mol Des. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 221–234. <https://doi.org/10.1007/S10822-013-9644-8>.

23. Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. On the role of the crystal environment in determining protein side-chain conformations // *J Mol Biol.* – 2002. – Vol. 320, № 3. – P. 597–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00470-9).

24. Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S. et al. A hierarchical approach to all-atom protein loop prediction // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* – 2004. – Vol. 55, № 2. – P. 351–367. <https://doi.org/10.1002/PROT.10613>.

25. Greenwood J. R., Calkins D., Sullivan A. P., Shelley J. C. Towards the comprehensive, rapid, and accurate prediction of the favorable tautomeric states of drug-like molecules in aqueous solution // *J Comput Aided Mol Des.* – 2010. – Vol. 24, № 6–7. – P. 591–604. <https://doi.org/10.1007/S10822-010-9349-1>.

26. Davies B. R., Greenwood H., Dudley P. et al. Pre-clinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // *Mol Cancer Ther.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 873–887. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T>.

27. Hirai H., Sootome H., Nakatsuru Y. et al. MK-2206, an allosteric akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo // *Mol Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9, № 7. – P. 1956–1967. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1012>.

28. Wu W. I., Voegtli W. C., Sturgis H. L. et al. Crystal Structure of Human AKT1 with an Allosteric Inhibitor Reveals a New Mode of Kinase Inhibition // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. e12913. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012913>.

29. Lu C., Wu C., Ghoreishi D. et al. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space // *J Chem Theory Comput.* – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 4291–4300. https://doi.org/10.1021/ACS.JCTC.1C00302/SUPPL_FILE/CT1C00302_SI_002.ZIP.

30. Sherman W., Day T., Jacobson M. P. et al. Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 2. – P. 534–553. https://doi.org/10.1021/JM050540C/SUPPL_FILE/JM050540C-SI20051104_093318.PDF.

31. Lyne P. D., Lamb M. L., Saeh J. C. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 16. – P. 4805–4808. https://doi.org/10.1021/JM060522A/SUPPL_FILE/JM060522A-SI20060503_061009.PDF.

32. Greenidge P. A., Kramer C., Mozziconacci J. C., Wolf R. M. MM/GBSA binding energy prediction on the PDBbind data set: Successes, failures, and directions for further improvement // *J Chem Inf Model.* – 2013. – Vol. 53, № 1. – P. 201–209. https://doi.org/10.1021/CI300425V/SUPPL_FILE/CI300425V_SI_001.PDF.

33. Rajendran K., Poornima S., Ponnusamy P. Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Depside Compound Isolated from the Mycobiont Culture of *Parmotrema austrosinense* (Zahlbr.) Hale // *J Pure Appl Microbiol.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 2525–2541. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.4.29>.

34. Semenov K. N., Prokopyev I. A., Petukhova N. V. et al. Atranorin Is a Novel Potential Candidate Drug for Treating Myelodysplastic Syndrome // *Journal of Molecular Liquids.* – 2024. – Vol. 413. – P. 125743. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125743>.

35. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Devel-

opment Settings // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 1997. – Vol. 23. – P. 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).

36. Kotova E. A., Antonenko Y. N. Fifty Years of Research on Protonophores: Mitochondrial Uncoupling As a Basis for Therapeutic Action // *Acta Naturae.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 4–13. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11610>.

37. Abo-Khatwa A. N., Al-Robai A. A., Al-Jawhari D. A. Lichen Acids as Uncouplers of Oxidative Phosphorylation of Mouse-Liver Mitochondria // *Nat Toxins.* – 1996. – Vol. 4, № 2. – P. 96–102. <https://doi.org/10.1002/19960402nt7>.

REFERENCES

1. Molnár K., Farkas E. Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review // *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2010;65(3–4):157–173.

2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. Biochemistry and secondary metabolites // *Lichen Biology*, Second Edition. Cambridge University Press, 2008, pp. 104–133.

3. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* 2018;47(5):1730–1760.

4. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. Canberra, 2022.

5. Ureña-Vacas I., González-Burgos E., Divakar P. K. et al. Lichen Depsides and Tridepsides: Progress in Pharmacological Approaches // *Journal of Fungi.* 2023;9:116.

6. Furmanek Ł., Czarnota P., Seaward M. R. D. The effect of lichen secondary metabolites on *Aspergillus* fungi // *Arch Microbiol.* 2022;204(1):100.

7. Ibrahim S. R. M., Sirwi A., Eid B. G. et al. Fungal Depsides—Naturally Inspiring Molecules: Biosynthesis, Structural Characterization, and Biological Activities // *Metabolites.* 2021;11(10):683.

8. Prokopyev I. A., Kremenetskaya U. A., Shemchuk O. S. et al. Cytotoxic and cytostatic activity of orcinol depsides of lichens // *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2024;31(3):26–34. (In Russ.).

9. Vainshtein E. A., Ravinskaya A. P., Shapiro I. A. Reference manual on chemotaxonomy. Leningrad, 1990. 152 p. (In Russ.).

10. Ahmann G. B., Mathey A. Lecanoric Acid and Some Constituents of *Parmelia tinctorum* and *Pseudevernia intensa* // *The Bryologist.* 1967;70(1):93.

11. Bungartz F., Spielmann A. A. The genus *Parmotrema* (Parmeliaceae, lecanoromycetes) in the Galapagos Islands // *Plant and Fungal Systematics.* 2019;64(2):173–231.

12. Bogo D., de Matos M. F., Honda N. K. et al. In vitro Antitumour Activity of Orsellinates // *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2010;65(1–2):43–48.

13. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;148:112734.

14. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol.* 2016;53(6):2804–2816.

15. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: Its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic activity // *Journal of Molecular Liquids.* 2022;356:119043.

16. Xie Y., Qi Y., Zhang Y. et al. Regulation of angiogenic factors by the PI3K/Akt pathway in A549 lung cancer cells under hypoxic conditions // *Oncol Lett.* 2017;13(5):2909. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.5811>.

17. Chen X., Liao J., Lu Y. B. et al. Activation of the PI3K/Akt pathway mediates bone morphogenetic protein 2-induced invasion of pancreatic cancer cells Panc-1 // *Pathology and Oncology Research*. 2011;17(2):257–261. <https://doi.org/10.1007/S12253-010-9307-1>.
18. Chang H., Li X., Cai Q. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is involved in CVB3-induced autophagy of HeLa cells // *Int J Mol Med*. 2017;40(1):182. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2017.3008>.
19. Edwards S. R., Wandless T. J. The rapamycin-binding domain of the protein kinase mammalian target of rapamycin is a destabilizing domain // *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(18):13395–13401. <https://doi.org/10.1074/JBC.M700498200>.
20. Sharoyko V. V., Shemchuk O. S., Meshcheriakov A. A. et al. Biocompatibility, antioxidant activity and collagen photoprotection properties of C60 fullerene adduct with L-methionine // *Nanomedicine*. 2022;40:102500. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102500>.
21. Shaw A. L., Parson M. A. H., Truebestein L. et al. ATP-competitive and allosteric inhibitors induce differential conformational changes at the autoinhibitory interface of Akt1 // *Structure*. 2023;31(3):343–354.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2023.01.007>.
22. Madhavi Sastry G., Adzhigirey M., Day T. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // *J Comput Aided Mol Des*. 2013;27(3):221–234. <https://doi.org/10.1007/S10822-013-9644-8>.
23. Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. On the role of the crystal environment in determining protein side-chain conformations // *J Mol Biol*. 2002;320(3):597–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00470-9).
24. Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S. et al. A hierarchical approach to all-atom protein loop prediction // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2004;55(2):351–367. <https://doi.org/10.1002/PROT.10613>.
25. Greenwood J. R., Calkins D., Sullivan A. P., Shelley J. C. Towards the comprehensive, rapid, and accurate prediction of the favorable tautomeric states of drug-like molecules in aqueous solution // *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(6–7):591–604. <https://doi.org/10.1007/S10822-010-9349-1>.
26. Davies B. R., Greenwood H., Dudley P. et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):873–887. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T>.
27. Hirai H., Sootome H., Nakatsuru Y. et al. MK-2206, an allosteric akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo // *Mol Cancer Ther*. 2010;9(7):1956–1967. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1012>.
28. Wu W. I., Voegtli W. C., Sturgis H. L. et al. Crystal Structure of Human AKT1 with an Allosteric Inhibitor Reveals a New Mode of Kinase Inhibition // *PLoS One*. 2010;5(9):e12913. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012913>.
29. Lu C., Wu C., Ghoreishi D. et al. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space // *J Chem Theory Comput*. 2021;17(7):4291–4300. https://doi.org/10.1021/ACS.JCTC.1C00302/SUPPL_FILE/CT1C00302_SI_002.ZIP.
30. Sherman W., Day T., Jacobson M. P. et al. Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects // *J Med Chem*. 2006;49(2):534–553. https://doi.org/10.1021/JM050540C/SUPPL_FILE/JM050540C-SI20051104_093318.PDF.
31. Lyne P. D., Lamb M. L., Saeh J. C. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring // *J Med Chem*. 2006;49(16):4805–4808. https://doi.org/10.1021/JM060522A/SUPPL_FILE/JM060522A-SI20060503_061009.PDF.
32. Greenidge P. A., Kramer C., Mozziconacci J. C., Wolf R. M. MM/GBSA binding energy prediction on the PDBbind data set: Successes, failures, and directions for further improvement // *J Chem Inf Model*. 2013;53(1):201–209. https://doi.org/10.1021/CI300425V/SUPPL_FILE/CI300425V_SI_001.PDF.
33. Rajendran K., Poornima S., Ponnusamy P. Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Depside Compound Isolated from the Mycobiont Culture of *Parmotrema austrosinense* (Zahlbr.) Hale // *J Pure Appl Microbiol*. 2020;14(4):2525–2541. <https://doi.org/10.22207/JPRAM.14.4.29>.
34. Semenov K. N., Prokopiev I. A., Petukhova N. V. et al. Atranorin Is a Novel Potential Candidate Drug for Treating Myelodysplastic Syndrome // *Journal of Molecular Liquids*. 2024;413:125743. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125743>.
35. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997;23:3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
36. Kotova E. A., Antonenko Y. N. Fifty Years of Research on Protonophores: Mitochondrial Uncoupling As a Basis for Therapeutic Action // *Acta Naturae*. 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11610>.
37. Abo-Khatwa A. N., Al-Robai A. A., Al-Jawhari D. A. Lichen Acids as Uncouplers of Oxidative Phosphorylation of Mouse-Liver Mitochondria // *Nat Toxins*. 1996;4(2):96–102. <https://doi.org/10.1002/19960402nt7>.

Информация об авторах

Прокопьев Илья Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Минасян Арман Гаврушевич**, соискатель кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кременецкая Ульяна Отчество**, студент биологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-8585-2746; **Петухова Наталья Витальевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0001-8840-2455; **Миколайчук Ольга Владиславовна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-

Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471.

Information about authors

Prokopyev Ilya A., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Minasyan Arman G.**, Candidate of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kremenetskaya Uliana A.**, Student of the Faculty of Biology, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-8585-2746; **Petukhova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0001-8840-2455; **Mikolaichuk Olga V.**, Cand. of Sci. (Chem.), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.



© Коллектив авторов, 2025
УДК 616.379-008.64-06 : 616.151.5
<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-116-121>

А. С. Жигунова^{1*}, В. А. Сорокоумов^{1,2}, Т. В. Вавилова^{1,3}, Ю. Д. Богатенкова¹,
Е. А. Яковлева¹, Е. В. Ерашева¹, Г. И. Шварцман⁴, А. А. Коровьякова¹, А. Б. Белевитин¹

¹ Городской консультативно-диагностический центр № 1
194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10, литер А

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова
195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА АГРЕГАЦИОННУЮ СПОСОБНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В АНАМНЕЗЕ

Поступила в редакцию 25.08.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Цель — оценить влияние антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой на агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и ишемическим инсультом в анамнезе.

Методы и материалы. Отобраны 2 группы пациентов (целевая, контрольная) — 72 человека, которые перенесли ишемический инсульт лакунарного или атеротромботического подтипов, давностью менее 2 лет, с мультифокальным атеросклерозом. В целевую группу входит 38 пациентов с компенсированным гипогликемической терапией сахарным диабетом 2 типа, в группу контроля — 34 пациента без сахарного диабета 2 типа.

Результаты. При оценке результатов агрегатометрии в группе пациентов без сахарного диабета достоверно преобладает гипоагрегация тромбоцитов в ответ на проводимую терапию ацетилсалициловой кислотой. В группе пациентов с сахарным диабетом достоверно преобладает лабораторная резистентность к принимаемой ацетилсалициловой кислоте, что в клинической практике может свидетельствовать о недостаточной эффективности принимаемой терапии и как следствии повторным сердечно-сосудистым событиям.

Заключение. Исследование агрегационной способности тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии целесообразно использовать в рамках вторичной профилактики ишемического инсульта для оценки терапевтической эффективности получаемых антиагрегантных препаратов. Также, выявление чрезмерной гипоагрегации тромбоцитов может быть важно у пациентов с повышенным риском кровотечений.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, импедансная агрегатометрия, мультифокальный атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет

Для цитирования: Жигунова А. С., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В., Богатенкова Ю. Д., Яковлева Е. А., Ерашева Е. В., Шварцман Г. И., Коровьякова А. А., Белевитин А. Б. Влияние сахарного диабета 2 типа на агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и ишемическим инсультом в анамнезе. *Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2025; 32(4):116–121. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-116-121>.

* Автор для связи: Алёна Сергеевна Жигунова, Городской консультативно-диагностический центр №1, 194354, Россия, Санкт-Петербург, Сикейроса ул., д. 10, литер А. E-mail: zhigunowa.alyona@yandex.ru.

Aliona S. Zhigunova^{1*}, Viktor A. Sorokoumov^{1, 2}, Tatiana V. Vavilova^{1, 3},
Iuliia D. Bogatenkova¹, Elena A. Yakovleva¹, Elena V. Eragheva¹, Grigorii I. Shvartsman⁴,
Anna A. Korovyakova¹, Aleksandr B. Belevitin¹

¹ City Consultative and Diagnostic Center № 1
10, liter A, Sikeiros str., Saint Petersburg, Russia, 194354

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

³ Almazov National Medical Research Centre
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov
41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia, 191015

THE EFFECT OF TYPE TWO DIABETES MELLITUS ON PLATELET AGGREGATION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AND ISCHEMIC STROKE

Received 25.08.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The objective was to assess the impact of antiplatelet therapy using acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with diabetes mellitus and a history of ischemic stroke.

Methods and materials. Two groups of patients (target and control) were selected, comprising 72 individuals who had experienced either a lacunar or an atherothrombotic subtype of ischemic stroke within the past two years, accompanied by multifocal atherosclerosis. The target group consisted of 38 patients with type 2 diabetes mellitus, managed through hypoglycemic therapy, while the control group included 34 patients without type 2 diabetes mellitus.

Results. The evaluation of aggregatometry results revealed that platelet hypoaggregation was significantly more prevalent in response to acetylsalicylic acid therapy in the group of patients without diabetes mellitus. In contrast, laboratory resistance to acetylsalicylic acid was notable predominant in the group of patients with diabetes mellitus. This resistance may indicate insufficient therapeutic efficacy in clinical practice, potentially leading to recurrent cardiovascular events.

Conclusion. It is advisable to incorporate platelet aggregation capacity assessment via impedance aggregatometry as part of secondary prevention strategies for ischemic stroke to evaluate the therapeutic effectiveness of the antiplatelet drugs. Additionally, identifying excessive platelet hypoaggregation may be crucial in patients with an elevated risk of bleeding.

Keywords: platelet aggregation, impedance aggregatometry, multifocal atherosclerosis, disorder of cerebral circulation, diabetes mellitus

For citation: Zhigunova A. S., Sorokoumov V. A., Vavilova T. V., Bogatenkova Y. D., Yakovleva E. A., Eragheva E. V., Shvartsman G. I., Korovyakova A. A., Belevitin A. B. The effect of type two diabetes mellitus on platelet aggregation in patients with a history of multifocal atherosclerosis and ischemic stroke. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):116 – 121. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-116-121>.

* **Corresponding author:** Aliona S. Zhigunova, City Consultative and Diagnostic Center № 1, 10, liter A, Sikeiros str., Saint Petersburg, Russia, 194354. E-mail: zhigunowa.aliona@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с ишемическим инсультом и мультифокальным атеросклерозом (поражение коронарного, церебрального бассейнов и артерий нижних конечностей) представляют группу очень высокого риска по повторным сердечно-сосудистым заболеваниям [1]. В мире инсульт является второй по частоте причиной смерти (после ишемической болезни сердца). Так, в 2016 г. от инсульта в мире умерло 5,5 млн человек (2,7 млн — от ишемического инсульта и 2,8 млн — от геморрагического). Инсульт — преобладающая причина инвалидизации населения в РФ (3,2 на 1000 населения). По количеству лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (показатель DALY), в мире в 2016 г. инсульт был второй по частоте причиной (после онкологических заболеваний). Заболеваемость инсультом в Российской Федерации в 2010 г. составляла 3,27 случая на 1000 населения, смертность — 0,96 на 1000 населения. К 2014 г. заболеваемость инсультом снизилась до 2,85 на 1000 населения (по сравнению с 2009 г. на 30 %), смертность составила 0,4 на 1000 насе-

ления. Заболеваемость повторным инсультом составляет 0,79 на 1000 населения. Доля ишемического инсульта среди повторных инсультов составляет 87,5 %. Показатель распространенности повторного инсульта среди всех инсультов — 25,5 %, что свидетельствует о недостаточной эффективности вторичной профилактики [2].

Инсульт в анамнезе в 20 % случаев связан с атеросклерозом крупных брахиоцефальных и внутричерепных артерий. Пациенты, которые также представляют группу очень высокого риска по повторным сердечно-сосудистым событиям — это люди с атеросклерозом и сахарным диабетом (СД) 2 типа, в том числе в связи с повышенной у данных пациентов адгезивностью тромбоцитов и склонностью их к агрегации [3]. Процесс свертывания крови определяется состоянием трех основных компонентов гемостаза: тромбоцитов, факторов коагуляции и целостностью сосудистой стенки. При нарушении одного из компонентов может активироваться процесс, приводящий к повышенному тромбообразованию. Многочисленные

исследования последних лет показали, что при СД нарушены все три составляющие гемостаза, необходимые для сохранения нормального свертывания крови. Выраженность агрегации и адгезии тромбоцитов регулируется производными арахидоновой кислоты – простаглицлином (PGI₂) и тромбоксаном (TxA₂). Простаглицлин синтезируется эндотелиальными клетками сосудов и является мощным вазодилататором и дезагрегантом. Активированные тромбоциты синтезируют тромбоксан, вызывающий спазм сосудов и стимулирующий агрегацию тромбоцитов. При СД отмечается повышение синтеза тромбоксана и снижение продукции простаглицлина. Помимо количественного снижения секреции простаглицлина при СД обнаружена сниженная чувствительность тромбоцитов к воздействию этого фактора. Комбинация этих изменений максимально выражена при тяжелых стадиях сосудистых осложнений СД [3].

Так, например, в исследовании, опубликованном в 2018 г., оценивалась агрегационная способность тромбоцитов на фоне высоких концентраций глюкозы, также, определялась эффективная концентрация индуктора, способная модулировать агрегацию тромбоцитов. Была построена кривая зависимости реакции от дозы индуктора (арахидоновая кислота (0,5 ммоль/л) на тромбоцитах человека, подвергнутых воздействию 5 и 25 ммоль/л глюкозы. В тромбоцитах, подвергнутых воздействию 5 ммоль/л (имитирующих «нормогликемическое» состояние), эффективная доза индуктора для достижения значительного ингибирования агрегации тромбоцитов составила 30 мкмоль/л, тогда как дальнейшее увеличение дозы индуктора (начиная с 50 мкмоль/л) практически устранило любую агрегацию, вызванную коллагеном. Интересно, что когда та же кривая доза-ответ была получена при воздействии на тромбоциты 25 ммоль/л глюкозы (имитируя «гипергликемическое» состояние), наблюдалась повышенная чувствительность к ингибированию тромбоцитов. В частности, при этом условии ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов появлялся уже при дозе 15 мкмоль/л, дополнительно снижаясь при 30 мкмоль/л. Таким образом, как и ожидалось в результатах исследования, агрегация тромбоцитов усиливалась после обработки увеличивающимися концентрациями глюкозы [4].

Тщательный мониторинг антитромбоцитарной терапии, в том числе определение резистентности к проводимой терапии, является важным для выявления пациентов, подверженных риску тромбоза или кровотечения. Путем определения функциональной активности тромбоцитов представляется возможным оценить эффективность и безопасность проводимой антитромбоцитарной терапии. Одним из методов тестирования тромбоцитов является импедансная агрегатометрия, используемая для лабораторной диагностики дисфункции тромбоцитов. Благодаря данному методу представ-

ляется возможным исследовать функциональную активность тромбоцитов в присутствии других форменных элементов цельной крови и сохранении лабильных модуляторов гемостаза [5].

Цель работы – оценить влияние антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой на агрегационную способность тромбоцитов у пациентов с сахарным диабетом и ишемическим инсультом в анамнезе.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

В Центре профилактики инсульта СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» (далее ЦПИ) наблюдаются пациенты с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой различных подтипов начиная с ближайших сроков после выписки из регионального сосудистого центра/отделения для больных с ОНМК, в том числе с доказанным по данным инструментального обследования мультифокальным атеросклерозом (атеросклероз коронарных сосудов, артерий нижних конечностей и брахиоцефальных артерий), сроком наблюдения до 2 лет.

Отобраны 2 группы пациентов (целевая, контрольная) – 72 человека, которые перенесли ишемический инсульт лакунарного или атеротромботического подтипов, давностью менее 2 лет, с мультифокальным атеросклерозом по данным инструментального обследования (атеросклеротическим поражением церебрального, коронарного бассейнов и артерий нижних конечностей). В целевую группу входит 38 пациентов с компенсированным гипогликемической терапией сахарным диабетом 2 типа, в группу контроля – 34 пациента без сахарного диабета 2 типа. Средний возраст пациентов составил $65,2 \pm$ лет. Из них женщин 30 человек (41,7%), мужчин 42 человека (58,3%). При статистическом анализе представленные группы не различались по возрасту ($p = 0,765$). В качестве вторичной профилактики ишемического инсульта пациенты получают терапию: антитромбоцитарную (ацетилсалициловую кислоту 75–100 мг ежедневно), а также гиполипидемическую, антигипертензивную и гипогликемическую.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- доказанный мультифокальный атеросклероз по данным инструментального обследования;
- перенесенный ишемический инсульт (лакунарный, атеротромботический подтипы) давностью менее 2 лет;
- наличие сахарного диабета 2 типа;
- приверженность пациента к проводимой терапии.

Критериями невключения в исследование являлись:

- декомпенсированный сахарный диабет 2 типа (уровень гликированного гемоглобина более 7,5%);
- проведение комбинированной антитромбоцитарной терапии.

Таблица 1

Референсные интервалы показателей импедансной агрегатометрии

Table 1

Reference ranges of impedance aggregatometry indicators

Показатель	Референсный интервал	Единицы измерения
Амплитуда агрегации (коллаген)	15 – 25	Ом
Lag. Time (коллаген)	33 – 68	сек
Площадь под кривой агрегации (коллаген)	60,6 – 88	Ом·сек

В лаборатории ГКДЦ № 1 всем пациентам в отобранных группах на фоне приема ацетилсалициловой кислоты однократно проводилась оценка агрегационной способности тромбоцитов путем исследования периферической крови. Для оценки использовался метод импедансной агрегатометрии (аппарат CHRONO-LOG (США), модель 590). Исследование проводилось в цельной крови с использованием коллагена в качестве индуктора агрегации. Конечная концентрация индуктора – 2 мкг/мл. Результат исследования регистрировался в виде графика кривой изменения электрического потенциала с расчетом трех основных показателей.

1. Lag Time (сек) – время от момента добавления индуктора до начала агрегации тромбоцитов, которую может зафиксировать прибор, отражает время задержки реакции тромбоцитов. Связь времени задержки с функциональной активностью тромбоцитов обратно пропорциональная: чем ниже активность, тем позже начинается подъем кривой агрегации.

2. Амплитуда агрегации (Ом) – максимальное значение изменения электрического потенциала соответственно выраженности агрегации в ответ на введение индуктора.

3. Площадь под кривой агрегации (area under curve – AUC, Ом·с) – показатель, интегрально отражающий тромбоцитарную активность и зависящий от соотношения амплитуды агрегации и скорости ее нарастания в условиях фиксированного общего времени исследования. Связь агрегации тромбоцитов с амплитудой и площадью под кривой агрегации прямая – чем меньше данные показатели, тем меньше агрегационная способность [6].

Полученные результаты исследования оценивались в сравнении с референсными интервалами импедансной агрегатометрии (табл. 1). Импедансная агрегатометрия тромбоцитов в цельной крови выполняется с помощью импедансного люми-агрегометра Chrono-log («CHRONO LOG», США). Принцип метода заключается в графическом отображении изменения сопротивления (импеданса) во времени после формирования монослоя кровяных пластинок на открытых частях электрода и стимуляции агрегации на монослое тромбоцитов при добавлении к цельной крови индуктора – раствора аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 10,0 мкмоль/л (агрегометр «Helena», Англия). При

проведении импедансной агрегатометрии оценивается 4 основных показателя: Amplitude Curve – амплитуда кривой (степень) агрегации тромбоцитов, Ом; Slope Curve – наклон кривой (скорость) агрегации, Ом/мин; Lag time – время задержки агрегации, с; Area Under Curve (AUC) – площадь под кривой агрегации, Ом·мин.

Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна – Уитни. Для описания разных значений категориальных данных считались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц сопряженности, точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, мультифокальным атеросклерозом и без сахарного диабета 2 типа (группа контроля) получены результаты, показанные в табл. 2.

В группе пациентов с перенесенным ОНМК в анамнезе, мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа (целевая группа) получены результаты, показанные в табл. 3.

При сравнении результатов импедансной агрегатометрии пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета были выявлены статистически значимые различия в Lag time 56 (31; 240) сек и 72 (40; 122) сек, медианах амплитуды 16,5 (1; 24) Ом и 12 (1; 19) Ом, площади под кривой 59 (2,7; 96,1) Ом·с и 41 (10; 68,1) Ом·с соответственно.

При сравнении импедансной агрегатометрии у пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета, принимающий ацетилсалициловую кислоту (по амплитуде, Lag-Time и площади под кривой агрегации), получены статистически значимые различия ($p=0,001$, $p=0,001$ и $p<0,001$ соответственно).

Таким образом, при анализе результатов импедансной агрегатометрии в группе пациентов без сахарного диабета достоверно преобладает гипоагрегация тромбоцитов в ответ на проводимую терапию ацетилсалициловой кислотой. В группе пациентов с сахарным диабетом достоверно преобладает лабораторная резистентность к принимаемой ацетилсалициловой кислоте, что в клинической практике может

Таблица 2

Результаты в группе пациентов с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, мультифокальным атеросклерозом и без сахарного диабета 2 типа (группа контроля)

Table 2

Results in the group of patients with a history of acute cerebrovascular accident (ACVA), multifocal atherosclerosis and without type 2 diabetes mellitus (control group)

Количество пациентов	Интерпретация результата	Амплитуда агрегации (коллаген), ом	Lag. Time (коллаген), сек	Площадь под кривой агрегации (коллаген), ом·сек
12 человек (35,3 %)	Резистентность к принимаемой терапии	15 – 25	33 – 68	60,6 – 88
7 человек (20,6 %)	Минимальная гипоагрегация тромбоцитов	10 – 15	56 – 75	34,3 – 60,6
15 человек (44,1 %)	Выраженная гипоагрегация тромбоцитов	1 – 9	108 – 204	2,7 – 34,3

Таблица 3

Результаты в группе пациентов с перенесенным ОНМК в анамнезе, мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа (целевая группа)

Table 3

Results in the group of patients with a history of ACVA, multifocal atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (target group)

Количество пациентов	Интерпретация результата	Амплитуда агрегации (коллаген), ом	Lag. Time (коллаген), сек	Площадь под кривой агрегации (коллаген), ом·сек
24 человека (63,2 %)	Резистентность к принимаемой терапии	15 – 25	33 – 68	60,6 – 88
12 человек (31,6 %)	Минимальная гипоагрегация тромбоцитов	10 – 15	56 – 75	34,3 – 60,6
2 человека (5,3 %)	Выраженная гипоагрегация тромбоцитов	1 – 9	108 – 204	2,7 – 34,3

свидетельствовать о недостаточной эффективности принимаемой терапии и, как следствие, повторным сердечно-сосудистым событиям, что, вероятно, требует замены антиагрегантного препарата и динамического наблюдения за пациентами.

ВЫВОДЫ

1. Исследование агрегационной способности тромбоцитов методом импедансной агрегатометрии целесообразно использовать в рамках вторичной профилактики ишемического инсульта для оценки терапевтической эффективности получаемых антиагрегантных препаратов;

2. В группе пациентов с перенесенным ишемическим инсультом (лакунарного, атеротромботического подтипов) с сахарным диабетом 2 типа и мультифокальным атеросклерозом на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, по результатам лабораторного исследования агрегационной способности тромбоцитов выявлено снижение их функциональной активности (агрегации), что выражается в отсутствии адекватного ответа на индукцию агрегации — минимальная гипоагрегация (31,6 % человек) или лабораторная резистентность (63,2 % человек) на фоне получения антиагрегантной терапии, в отличие от пациентов с мультифокальным атеросклерозом без сахарного диабета 2 типа. В связи с этим, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и мультифокальным атеросклерозом определение функциональной активности

тромбоцитов может быть ценным дополнительным критерием для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, в том числе для определения эффективности принимаемой терапии;

3. Методика также позволяет выявить чрезмерную гипоагрегацию тромбоцитов, что может быть важно у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом и повышенным риском кровотечений. Данное исследование позволит снизить риски мелких и крупных геморрагий на фоне получаемой терапии в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

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. Авилова М. В., Космачева Е. Д. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов // Креативная кардиология. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 5–13.
2. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака». 2024. URL: <https://congress-med.ru/assets/files/%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0/1/2024-klinicheskie-rekomendaczii-mz-rf-po-insultu-i-tia.pdf> (дата обращения: 18.02.25).
3. Северина А. С., Шестакова М. В. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2004. – № 1. – С. 62–67.
4. Schiattarella G. G., Carrizzo A., Iardi F. et al. Rac1 Modulates Endothelial Function and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7, № 8. – e007322.
5. Гончар И. А., Шишло Л. М., Бончковская Т. Ю. Импедансная агрегометрия тромбоцитов и функциональный исход острого инфаркта мозга // Военная медицина. – 2015. – № 2. – С. 23–25.
6. Родионова О. В., Сорокоумов В. А., Вавилова Т. В. и др. Изменения импедансной агрегометрии на фоне терапии антиагрегантными препаратами у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 507–516. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516>.

Информация об авторах

Жигунова Алёна Сергеевна, врач-невролог, Городской консультативно-диагностический центр №1, Центр профилактики инсульта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0009-6228-8365; **Сорокоумов Виктор Александрович**, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Вавилова Татьяна Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике, зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург), ORCID: 0000-0001-8537-3639; **Богатенкова Юлия Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, зав. Центром профилактики инсульта, Городской консультативно-диагностический центр №1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Яковлева Елена Александровна**, врач-невролог, Городской консультативно-диагностический центр №1, Центр профилактики инсульта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0007-0612-6025; **Ерашева Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, Городской консультативно-диагностический центр №1, Центр профилактики инсульта (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7800-1105; **Шварцман Григорий Исаакович**, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии имени академика С. Н. Давиденкова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Член Северо-Западного общества по изучению боли, Член Всероссийского общества неврологов (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-7657-8181; **Коровьякова Анна Александровна**, врач клинической лаборатории, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-5456-8975; **Белевитин Александр Борисович**, профессор, доктор медицинских наук, главный врач, Городской консультативно-диагностический центр №1 (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2101-1740.

Information about authors

Zhigunova Aliona S., Neurologist, City Consultative and Diagnostic Center № 1, Stroke Prevention Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0009-6228-8365; **Sorokoumov Viktor A.**, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7527-1882; **Vavilova Tatiana V.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg), ORCID: 0000-0001-8537-3639; **Bogatenkova Iuliia D.**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Head of the Stroke Prevention Center, City Consultative and Diagnostic Center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0101-715X; **Yakovleva Elena A.**, Neurologist, City Consultative and Diagnostic Center № 1, Stroke Prevention Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0007-0612-6025; **Eragheva Elena V.**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, City Consultative and Diagnostic Center № 1, Stroke Prevention Center (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7800-1105; **Shvartsman Grigori I.**, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Neurology named after Academician S. N. Davidenkov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Member of the Association of Neurologists of Saint Petersburg and the Leningrad Region, Member of the North-Western Association for the Study of Pain, Member of the All-Russian Society of Neurologists (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-7657-8181; **Korovyakova Anna A.**, Doctor of the Clinical Laboratory, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-5456-8975; **Belevitin Aleksandr B.**, Professor, Dr. of Sci. (Med.), Chief Physician, City Consultative and Diagnostic Center № 1 (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2101-1740.

REFERENCES

1. Avilova M. V., Kosmacheva E. D. Multifocal atherosclerosis: the problem of combined atherosclerotic lesion of arteries // Creative Cardiology. – 2013. – Vol. 7, № 1. – P. 5–13. (In Russ.).
2. Clinical Guidelines for Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack 2024. URL: <https://congress-med.ru/assets/files/%D0%BE%D0%B1%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0/1/2024-klinicheskie-rekomendaczii-mz-rf-po-insultu-i-tia.pdf> (accessed: 18.02.25). (In Russ.).
3. Severina A., Shestakova M. Hemostasis system disorders in patients with diabetes mellitus // Diabetes mellitus. 2004;7(1):62–67. (In Russ.).
4. Schiattarella G. G., Carrizzo A., Iardi F. et al. Rac1 Modulates Endothelial Function and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus // Journal of the American Heart Association. 2018; 7(8): e007322.
5. Gontschar I. A., Shishlo L. M., Ju T. Banchkouskaya. Impedance agregometriya of platelets and functional outcome of the sharp heart attack of the brain // Military Medicine. 2015;(2):23–25. (In Russ.).
6. Rodionova O. V., Sorokoumov V. A., Vavilova T. V. et al. Changes in impedance agregotometry in patients with a history of stroke receiving antiplatelet drugs // Arterial Hypertension. 2017;23(6):507–516. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-507-516>.

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 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.

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 экспертную 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, высылается 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 публикации».

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 исследование, 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 должны 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 помогли 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 изменению 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 endoprosthesis 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, прилагаемой 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 *.jpeg, *.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 подрисовочную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст (пример: Рис. 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 С. Ф. Багненко
Зам. главного редактора – профессор Э. Э. Звартау
Зам. главного редактора – академик РАН, профессор Ю. С. Полушин

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

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 send 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., Usubaliev, 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. – Т. 23, № 1. – P. 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., Usubaliev 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 convenient and understandable for reading. The data of tables should correspond to figures in the text, but should not repeated 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.

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

Editorial Office of the journal «The Scientific Notes of IPP-SPSMU»

Tel.: 7 (812) 338-70-07

Fax: 7 (812) 338-66-77

e-mail: nauka@spb-gmu.ru

<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

• **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 corresponded 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).