

Тихоокеанский Медицинский Журнал

2025, № 3

- ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ КАДРОВОГО РЕЗЕРВА КАК ИНСТРУМЕНТ УДЕРЖАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
- ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (2014–2023)
- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЛИБЛАСТОМЫ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ
- РОЛЬ ФАКТОРОВ ГИПОКСИИ В ТРАНСКРИПЦИОННЫХ МЕХАНИЗМАХ КЛОНАЛЬНОГО ГЕМОПОЭЗА ПРИ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ
- РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОГОФОКУСНОЙ ВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ОПУХОЛИ СЕТЧАТКИ: ДИАГНОСТИКА, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ
- ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ I-FABR И ФЕКАЛЬНОГО КАЛЬПРОТЕКТИНА ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Тихоокеанский медицинский журнал

2025, № 3 (101)

Июль–сентябрь 2025 г.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 1997 года. Выходит один раз в три месяца

Главный редактор *Шуматов В.Б.*, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН

Зам. главного редактора *Маркелова Е.В.*, д-р мед. наук, проф., *Черток В.М.*, д-р мед. наук, проф.

Научный редактор *Калиниченко С.Г.*, д-р мед. наук, проф.

Ответственный секретарь *Кабалык М.А.*, д-р мед. наук, доц.

Редакционная коллегия

Антоненко Ф.Ф., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Гельцер Б.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Гринштейн Ю.И., д-р мед. наук, проф. (Красноярск)

Дюйзен И.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Ковтун О.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Екатеринбург)

Козлов В.К., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Хабаровск)

Козлов Р.С., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Смоленск)

Колосов В.П., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Благовещенск)

Кучма В.Р., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

Невзорова В.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Обухова Т.М., д-р мед. наук, проф. (Омск)

Павлов В.Н., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Уфа)

Пиголкин Ю.И., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Москва)

Стегний К.В., д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН (Владивосток)

Стоник В.А., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Транковская Л.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чазова И.Е., д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Черняк Б.А., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Шуматова Т.А., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Редакционный совет

Адрианов А.В., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Москва)

Белевский А.С., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Ботвинкин А.Д., д-р мед. наук, проф. (Иркутск)

Горовой П.Г., д-р биол. наук, проф., акад. РАН (Владивосток)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Кожеников В.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Лучанинова В.Н., д-р мед. наук, проф. (С.-Петербург)

Мареев В.Ю., д-р мед. наук, проф. (Москва)

Маркелова Е.В., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Перельман Ю.М., д-р мед. наук, проф. (Благовещенск)

Полещиков А.В., д-р биол. наук, проф. (С.-Петербург)

Рыжавский Б.Я., д-р мед. наук, проф. (Хабаровск)

Хотимченко Ю.С., д-р мед. наук, проф. (Владивосток)

Чумакова Г.А., д-р мед. наук, проф. (Барнаул)

Международный редакционный совет

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

Решением президиума ВАК Минобрнауки Российской Федерации включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Входит в систему Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) на базе научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU

Издатель: Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2; тел.: +7 (423) 242-97-78)

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Индекс для подписчиков по каталогу агентства «Роспечать» **18410**

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций:
ПИ № 77–13584 от 20.09.2002 г.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» (ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России). Адрес: 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи» (ГАУЗ «ККЦ СВМП»). Адрес: 690091, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора). Адрес: 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1. Министерство здравоохранения Приморского края. Адрес: 690007, Владивосток, 1-я Морская ул., 2.

Редакция

«Тихоокеанского медицинского журнала»
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4.
тел.: +7 (423) 245-77-80;

e-mail: medicinadv@mail.ru

Главный редактор *В.Б. Шуматов*

Зав. редакцией *Е.П. Каргалова*

Редактор *Е. Верниковская*

Верстальщик *Н.В. Зиновьева*

Корректор *Л.А. Зелексон*

Подписано в печать 22.09.2025

Дата выхода в свет 26.09.2025.

Печать офсетная. Формат 60×90/8.

Усл. печ. л. 13.

Заказ № 38181. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство "Триада"»:
пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь,
170034, Российская Федерация.

Цена свободная

Выпуски «Тихоокеанского медицинского журнала» доступны на сайтах <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> и <http://tgmru.ru>

© Тихоокеанский медицинский журнал, оформление макета, 2025

Pacific Medical Journal

2025, No. 3

July–September, 2025

RUSSIAN SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

Published since 1997. Issued once in three months

Editor-in-chief *Shumatov V.B.*, MD, PhD, Prof., AM of RAS

Deputy editors-in-chief *Markelova E.V.*, MD, PhD, Prof., *Chertok V.M.*, MD, PhD, Prof.

Research editor *Kalinichenko S.G.*, MD, PhD, Prof.

Editorial secretary *Kabalyk M.A.*, MD, PhD, Associate Prof.

Editorial board

Antonenko F.F., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Chazova I.E., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Chernyak B.A., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Dyuizen I.V., MD, PhD, AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Geltser B.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Kolosov V.P., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Blagoveschensk, Russia)

Kovtun O.P., MD, PhD, Acad. of RAS (Ekaterinburg, Russia)

Kozlov R.S., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Smolensk, Russia)

Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Khabarovsk, Russia)

Kuchma V.R., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Marinkin I.O., MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russia)

Nevzorova V.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Obuhova T.M., MD, PhD, Prof. (Omsk, Russia)

Pavlov V.N., MD, PhD, Prof., Acad. of RAS (Ufa, Russia)

Pigolkin Yu.I., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Moscow, Russia)

Shumatova T.A., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Stegny K.V., MD, PhD, Prof., AM of RAS (Vladivostok, Russia)

Stonik V.A., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Trankovskaya L.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Editorial council

Andrianov A.V., PhD, Prof. Acad. of RAS (Moscow, Russia)

Belevsky A.S., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Botvinkin A.D., MD, PhD, Prof. (Irkutsk, Russia)

Chumakova G.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Davidovich I.M., MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russia)

Gorovoy P.G., PhD, Prof., Acad. of RAS (Vladivostok, Russia)

Khotimchenko Yu.S., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Kozhevnikov V.A., MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russia)

Luchaninova V.N., MD, PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Mareev V.Yu., MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Markelova E.V., MD, PhD, Prof. (Vladivostok, Russia)

Perelman Yu.M., MD, PhD, Prof. (Blagoveschensk, Russia)

Polevshchikov A.V., PhD, Prof. (St Petersburg, Russia)

Ryzhavsky B.Ya., MD, PhD, Prof. (Khabarovsk, Russia)

International editorial council

Jin Liang Hong, MD, PhD, Prof. (Academy of Military Medical Sciences, China)

Nakamura A., MD, PhD, Prof. (University of Hiroshima, Japan)

Rzhetsky A.Yu., MD, PhD, Prof. (University of Chicago, USA)

Sorokin V.A., MD, PhD (National University Heart Centre, Singapore)

Torchilin V.P., MD, PhD, Prof. (Northeastern University, USA)

Watanabe T., MD, PhD, Prof. (Hokkaido Bunkyo University, Japan)

Zhao Baochang, MD, PhD, Prof. (Chinese Academy of Sciences, China)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Pacific Medical Journal has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

Publisher: Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation; Phone: +7 (423) 242-97-78)

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Founders:

Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care (30/37 Uborevitcha Str., Vladivostok, 690091, RF)
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, RF)
Somov Institute of Epidemiology and Microbiology (1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, RF)
Ministry of Health of Primorsky Krai (2, 1st Morskaya Str., Vladivostok, 690007, RF)

Mass media registration certificate dated Sept. 20, 2002. Series III № 77–13584 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial address:

4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002 Russian Federation
Phone: +7 (423) 245-56-49
e-mail: medicinadv@mail.ru

Signed to print September 22, 2025
Publication date September 26, 2025
Offset printing. Format 60×90/8
13 cond. printed sheets. Ord. No. 38181.
Edition 1000 copies

Printed by Publishing House Triada, Ltd. 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.

Price Free

The issues of the Pacific Medical Journal are available at <http://tmj-vgmu.ru>, <http://elibrary.ru> and <http://tgmu.ru>

© Pacific Medical Journal, layout, 2025

Передовая статья

Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Луговой Р.А., Солдатова Ю.А., Шмелева Е.Д., Первов Ю.Ю., Лебедев С.В.
Программа поддержки кадрового резерва как инструмент удержания перспективных работников медицинского университета..... 5

Обзоры

Невзорова В.А., Волосатов А.С., Талько А.В., Музыченко Н.С., Дубов В.С., Черток В.М.
Роль факторов гипоксии в транскрипционных механизмах клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме.....11

Матренина П.В., Кабалык М.А., Иванюк М.М., Плехова Н.Г., Агеева О.Ю.
Компонентный состав организма в изучении процессов старения21

Пак О.И.
Фармакологическая регуляция стволовых клеток глиобластомы: реальность и перспективы..... 27

Шульга И.В., Пахольук Ю.П., Сарванов И.А., Ежова Т.С., Фисун Д.С., Шепетильникова О.И.
Одномоментное хирургическое лечение некроза двенадцатиперстной кишки после ее открытой травмы 35

Оригинальные исследования

Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Бабкина А.Е., Шегеда М.Г.
Диагностическая ценность I-FABP и фекального кальпротектина при некротизирующем энтероколите у новорожденных: проспективное клиническое исследование..... 40

Гордина Е.М., Божкова С.А., Туфанова О.С., Торопов С.С., Смирнова Л.Н.
Сравнительная оценка эффективности полигексанида и Тригексилон® против биопленок карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* 45

Дунц П.В., Мельников В.Я., Шуматов В.Б., Гиренок Е.В., Сударева К.С., Кучеров Е.В., Титовец О.А.
Послеоперационный делирий в офтальмохирургии: одноцентровое когортное сравнительное исследование51

Зайцева Е.А., Каталунов С.А., Трегуובה Т.С.
Видовое разнообразие микробиома конъюнктивы глаз у пациентов с синдромом сухого глаза..... 56

Сокотун С.А., Михайлов А.О., Симакова А.И., Бениова С.Н., Плехова Н.Г., Мартынова А.В.
Фармакоэкономический анализ различных схем терапии заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-261

Гордиенко В.П., Витер А.Д., Скабёлкина Ю.В.
Динамика заболеваемости и смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований (2014–2023 гг.) 67

Хван Д.А., Федяшев Г.А., Ручкин М.П.
Функциональные результаты имплантации различных моделей интраокулярных линз у пациентов с катарактой, ранее перенесших сквозную кератопластику 73

Наблюдения из практики

Сурков Н.А., Дондуп О.М., Рудковская Д.А.
Эндоскопическое стентирование желчного и панкреатического протоков при раке головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой: клинический случай 77

Editorial

Shumatov V.B., Trankovskaya L.V., Lugovoy R.A., Soldatova Yu.A., Shmeleva E.D., Pervov Yu. Yu., Lebedev S.V.
Personnel reserve program as an instrument for supporting high-potential employees of a medical university..... 5

Reviews

Nevzorova V.A., Volosatov A.S., Talko A.V., Muzychenko N.S., Dubov V.S., Chertok V.M.
Role of hypoxia factors in the transcriptional mechanisms of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndrome11

Matrenina P.V., Kabalyk M.A., Ivaniuk M.M., Plekhova N.G., Ageeva O.Y.
Body composition analysis in the study of aging.....21

Pak O.I.
Pharmacological regulation of glioblastoma stem cells: Current state and future prospects..... 27

Shulga I.V., Pakholyuk Y.P., Sarvanov I.A., Ezhova T.S., Fisun D.S., Shchepetilnikova O.I.
Single-stage surgical treatment of duodenal necrosis after open injury 35

Original Researches

Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Babkina A.E., Shegeda M.G.
I-FABP and fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis in newborns: a prospective clinical study 40

Gordina E.M., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Toropov S.S., Smirnova L.N.
Polyhexanide and Trigexylon® against biofilms of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* 45

Dunts P.V., Melnikov V.Ia., Shumatov V.B., Girenok E.V., Sudareva K.S., Kucherov E.V., Titovets O.A.
Postoperative delirium in ophthalmic surgery: Single-center cohort comparative study.....51

Zaitseva E.A., Katalunov S.A., Tregubova T.S.
Species composition of ocular surface microbiome in patients with dry eye syndrome..... 56

Sokotun S.A., Mikhailov A.O., Simakova A.I., Beniova S.N., Plekhova N.G., Martynova A.V.
Pharmacoeconomic analysis of SARS-CoV-2 infection treatment61

Gordienko V.P., Viter A.D., Skabyolkina Y.V.
Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms among the population of Amur Oblast (2014–2023) 67

Khvan D.A., Fedyashev G.A., Ruchkin M.P.
Functional implantation outcomes of different intraocular lens in cataract patients with a history of penetrating keratoplasty 73

Practice Observations

Surkov N.A., Dondup O.M., Rudkovskaya D.A.
Endoscopic stenting of bile and pancreatic ducts in pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice: A clinical case. 77

<i>Чижов Ю.В., Хлуднева Н.В., Казанцева Т.В., Саргсян И.И.</i> Демонстрация анализа дефектов оказания ортопедической стоматологической помощи по материалам комплексной судебно-медицинской экспертизы: клинический случай 83	<i>Chizhov Y.V., Khlodneva N.V., Kazantseva T.V., Sargsyan I.I.</i> Analysis of improper provision of orthopedic dental care based on the results of forensic medical examination: A clinical case 83
<i>Макаревич Е.С., Федяшев Г.А.</i> Хирургическое лечение вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен: клинический случай. 89	<i>Makarevich E.S., Fedyashev G.A.</i> Surgical management of secondary glaucoma in the setting of idiopathic dilatated episcleral veins: A clinical case 89
<i>Кравченко И.З., Сорокин Е.Л., Коленко О.В.</i> Редкий клинический случай многофокусной вазопролиферативной опухоли сетчатки: диагностика, тактика лечения 94	<i>Kravchenko I.Z., Sorokin E.L., Kolenko O.V.</i> A rare clinical case of multifocal retinal vasoproliferative tumor: Diagnosis and treatment tactics 94
Юбилей	Anniversaries
Кацук Людмиле Николаевне 100	Lyudmila Nikolaevna Katsuk..... 100

УДК 331.108

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-5-10



Программа поддержки кадрового резерва как инструмент удержания перспективных работников медицинского университета

В.Б. Шуматов¹, Л.В. Транковская¹, Р.А. Луговой¹, Ю.А. Солдатова¹, Е.Д. Шмелева², Ю.Ю. Первов¹, С.В. Лебедев¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Высшая школа экономики, Москва, Россия

Статья посвящена исследованию влияния адресной поддержки перспективных педагогических работников на снижение рисков, сопутствующих формированию кадрового резерва университета. Описана структура реализующейся в университете программы кадрового резерва, сущность которой заключается в выявлении перспективных работников, оценке планов и достигнутых результатов по четырем направлениям деятельности, предоставлении адресной поддержки. Проведенный в статье сравнительный анализ статистических данных участников программы и работников, не принимавших в ней участие, показал, что программа кадрового резерва не только успешно решает задачу удержания и закрепления молодых кадров, но и стимулирует их развитие, позволяя вузу формировать кадровый ресурс с высоким потенциалом.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, медицинский университет, кадровый резерв, кадровый потенциал, профессорско-преподавательский состав

Поступила в редакцию: 28.04.2025. Получена после доработки: 22.05.2025. Принята к публикации: 22.05.2025

Для цитирования: Шуматов В.Б., Транковская Л.В., Луговой Р.А., Солдатова Ю.А., Шмелева Е.Д., Первов Ю.Ю., Лебедев С.В. Программа поддержки кадрового резерва как инструмент удержания перспективных работников медицинского университета. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-5-10

Для корреспонденции: Солдатова Юлия Александровна – канд. экон. наук, доцент центра цифровых компетенций Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Приморский край, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-0250-2007; e-mail: soldatova.ua@tgmu.ru

Personnel reserve program as an instrument for supporting high-potential employees of a medical university

V.B. Shumatov¹, L.V. Trankovskaya¹, R.A. Lugovoy¹, Yu.A. Soldatova¹, E.D. Shmeleva², Yu.Yu. Pervov¹, S.V. Lebedev¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² National Research University Higher School of Economics, Vladivostok, Russia

This article investigates the impact of a targeted support program for high-potential teaching staff on the formation of a personnel reserve at a medical university. The structure of such a program is outlined, from identifying high-potential employees, evaluating their plans and results by four directions, and providing targeted support. The conducted comparative analysis of statistical data of participants and non-participants showed that the personnel reserve program not only successfully solves the problem of retaining young personnel, but also stimulates their development, allowing the university to form a high-potential human resource.

Keywords: Far Eastern Federal District, medical university, personnel reserve, human resources, faculty members

Received 28 April 2025; Revised 22 May 2025; Accepted 22 May 2025

For citation: Shumatov V.B., Trankovskaya L.V., Lugovoy R.A., Soldatova Yu.A., Shmeleva E.D., Pervov Yu.Yu., Lebedev S.V. Personnel reserve program as an instrument for supporting high-potential employees of a medical university. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:5–10. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-5-10

Corresponding author: Yuliya A. Soldatova, Candidate of Economic Sciences, Associate Professor of the Digital Competence Center of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia). ORCID: 0000-0003-0250-2007; e-mail: soldatova.ua@tgmu.ru

Проблема воспроизводства кадров в образовательных организациях высшего образования независимо от их направленности остается острой на протяжении нескольких последних десятилетий. Вопросы развития кадрового потенциала вузов решаются как на уровне государства [1, 2], так и самими образовательными организациями [3, 4].

Согласно результатам исследователей Национального исследовательского технологического университета «МИСИС», почти 30% преподавателей российских вузов находятся в возрастной категории старше 60 лет и за последние 30 лет удельный вес таких вырос с 7,2 до 29%, в то время как количество молодых преподавателей по сравнению с 1988 годом

значительно снизилось и составляет 24,4% [5]. Максимальный средний возраст (61–62 года) наблюдается у преподавателей, занимающих должности профессоров, а минимальный (35 лет) – у ассистентов. Кроме того, по оценкам исследователей, в 2020 г. средний возраст преподавателей (49,9 года) оказался почти на 20% (на 8 лет) больше, чем у остального занятого населения (41,6 года). В исследовании отмечается, что по сравнению с 2010 годом произошло значительное уменьшение доли молодых преподавателей до 30 лет и увеличение доли преподавателей старше 65 лет, что приводит к неравномерному распределению возрастных групп в профессорско-преподавательском составе. Дисбаланс возрастной структуры и снижение привлекательности профессии преподавателя вуза, особенно для молодежи, – это результат долговременных и системных изменений в труде преподавателя, который исследователи оценивают как прекарный [5, 6, 7].

Оценивая структуру численности профессорско-преподавательского состава, осуществляющего образовательную деятельность по программам бакалавриата, специалитета, магистратуры, по возрастным группам и должностям за период 2022–2023 гг., исследователи Высшей школы экономики отмечают, что преподаватели в возрастной категории 65 лет и старше составляют 53,8% преподавателей, занимающих должность профессор, в то время как преподаватели в возрастной категории до 35 лет составляют 64,5 и 55% преподавателей, занимающих должности ассистент и преподаватель соответственно [7]. При этом общая численность преподавателей вузов имеет стойкую тенденцию к снижению. Согласно данным экспертов Рейтингового агентства RAEX, численность профессорско-преподавательского состава (далее – ППС) на 100 студентов ведущих вузов России за период с 2014 по 2021 год снизилась с 8,33 до 6,94 человека [8], в связи с чем актуальность проблемы воспроизводства кадров повышается, а задачи вузовского управления по привлечению, удержанию и развитию кадрового потенциала входят в число приоритетных, поскольку именно он является важной компонентой в комплексе условий, обеспечивающих развитие и конкурентную способность эффективного вуза.

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ТГМУ, Университет) – региональный вуз, с 1958 года осуществляющий подготовку и переподготовку медицинских и фармацевтических кадров, преимущественно для субъектов Дальневосточного федерального округа.

Кадровое обеспечение является необходимым условием и формальным признаком при выполнении ряда нормативных правовых актов в сфере образования (федеральных государственных образовательных стандартов, профессиональных стандартов или квалификационных требований) и одной из важнейших составляющих подготовки квалифицированных медицинских кадров.

Проблема воспроизводства педагогических кадров, обусловленная устойчивыми тенденциями к снижению количества преподавателей в российских вузах и росту среднего возраста ППС, для медицинского вуза на Дальнем Востоке дополнительно отягощается двумя факторами. Во-первых, более длительным сроком подготовки (как правило, на 2–3 года) педагогических кадров в сфере медицинского и фармацевтического образования, а во-вторых, сложной демографической ситуацией в регионе, обусловленной низкой плотностью и миграционным оттоком населения трудоспособного возраста [8, 9].

Перспективные работники медицинского университета, особенно в начальный период своей трудовой деятельности, не имея ученых степеней и званий, а также большого опыта в административной, образовательной и научной сферах, не могут претендовать на высокооплачиваемые должности, в связи с чем существуют риски их перехода из вуза в сектор практического здравоохранения, что означает для образовательной организации потери кадрового резерва.

Осознавая необходимость решения задачи воспроизводства кадров, руководство Университета предположило, что адресная поддержка деятельности перспективных молодых педагогических работников в период получения ими необходимых для дальнейшего карьерного роста компетенций и характеристик, привязанная к результатам осуществления такой деятельности, позволит удержать и закрепить наиболее талантливых и мотивированных из них и сформировать кадровый резерв, готовый и способный заполнить кадровые потребности вуза. Помимо непосредственно формирования кадрового резерва Университет получит дополнительные результаты, обладающие самостоятельной полезностью.

Цель настоящей статьи – представить опыт программы кадрового резерва, реализуемой ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России на протяжении пяти лет, и предложить подход к оценке ее результативности и эффективности на основе сравнительного анализа статистических данных, характеризующих участников программы, как один из возможных подходов к оценке эффективности и результативности программ кадрового резерва в вузах.

В 2019 году руководство Университета в целях формирования кадрового резерва приняло решение о реализации программы кадрового резерва, была разработана необходимая нормативная база и проведен первый конкурсный отбор. Согласно положению, кадровый резерв формируется из числа научно-педагогических работников и состоит из двух групп: «Богатство ТГМУ» и «Прогресс ТГМУ».

Группу «Богатство ТГМУ» составляют молодые научно-педагогические работники в возрасте не старше 40 лет, не имеющие ученой степени, основным местом работы которых является Университет, а группу «Прогресс ТГМУ» – научно-педагогические работники в возрасте не старше 45 лет, имеющие ученой степень

кандидата/доктора наук, для которых Университет также является основным местом работы. Продолжительность участия в программе кадрового резерва не может превышать пяти лет в рамках одной группы.

Кадровый резерв ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России формируется приказом ректора по результатам конкурсного отбора. Конкурсный отбор на включение научно-педагогических работников в кадровый резерв проводится ежегодно. Он осуществляется экспертной комиссией, в состав которой могут входить проректоры и руководители учебных и/или административных подразделений ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Экспертная комиссия наделена полномочиями осуществлять общую координацию работы с кадровым резервом, разрабатывать критерии конкурсного отбора в текущем году, рассматривать индивидуальные планы участников кадрового резерва и результаты их выполнения, осуществлять конкурсный отбор и включение кандидатов в состав кадрового резерва, а также исключение участников кадрового резерва из его состава.

В рамках процедуры конкурсного отбора кандидаты принимают на себя обязательства по достижению тех или иных результатов в рамках направлений, определенных системой оценки результатов участников кадрового резерва, и представляют свои индивидуальные планы на рассмотрение экспертной комиссией. Системой оценки предусмотрены четыре основных направления деятельности.

1. Планирование и выполнение диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата или доктора наук. Учитываются составление и утверждение плановой карты, формирование глав диссертации в рамках плановой карты, выполнение фронтальных научных исследований в рамках программы развития «Приоритет-2030».

2. Дополнительное профессиональное образование – профессиональная переподготовка и/или повышение квалификации. Учитывается обучение по программам дополнительного профессионального образования по медицинской специальности и/или в сфере педагогики, формирования управленческих или цифровых компетенций.

3. Публикационная активность. Учитываются публикации в виде статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией, и в изданиях, индексируемых RSCI, выполняемые в рамках плановой карты и/или в рамках работ по направлению фронтальных научных исследований в рамках программы развития «Приоритет-2030», а также участие в конференциях регионального, всероссийского и международного уровня в качестве докладчика.

4. Участие в реализации проектов, направленных на развитие университета.

Система оценки содержит критерии отбора по каждому из направлений деятельности, их весовые значения и перечень документов, которые подтверждают достижение результата по каждому из критериев. Критерии отбора пересматриваются и уточняются

экспертной комиссией ежегодно в зависимости от приоритетных задач, стоящих перед Университетом в текущем году.

Наряду с критериями отбора экспертная комиссия принимает во внимание наличие у кандидатов лидерского и/или профессионального потенциала, вовлеченность в деятельность Университета и готовность к развитию в преподавательской, научной, административной и организационной и иных сферах деятельности вуза на основе обсуждения ходатайства руководителя и мотивационного письма кандидата, имеющейся у членов комиссии информации о деятельности кандидата. Наличие у кандидата такого потенциала количественно не оценивается, поэтому не является решающим и принимается во внимание в пограничных ситуациях.

По результатам рассмотрения индивидуальных планов, представленных научно-педагогическими работниками, участвующими в конкурсном отборе, экспертная комиссия формирует список участников кадрового резерва на текущий год и в зависимости от заявленных результатов делит их на 4 категории. Категория определяет объем адресной поддержки (стимулирующие выплаты, финансирование стажировок, участия в научно-практических мероприятиях, обучения по дополнительным профессиональным программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации и др.).

Сопровождение работы участников кадрового резерва осуществляют наставники – сотрудники университета из числа научно-педагогических работников, имеющих значимые достижения в области приоритетных направлений развития университета.

Участники кадрового резерва представляют отчеты о достижении заявленных результатов дважды в год – в июне и в декабре. Экспертная комиссия рассматривает представленные участниками кадрового резерва отчеты и по завершении первого отчетного периода принимает решение о целесообразности дальнейшей финансовой поддержки участника в следующем периоде, а по завершении второго – о рекомендации к участию в программе в следующем году. За период реализации программы положение о кадровом резерве пересматривалось трижды.

В 2020–2024 гг. адресную поддержку получили 94 человека, в 2025 г. участниками программы являются 23 научно-педагогических работника. За время реализации программы три научно-педагогических работника получали поддержку сначала в группе «Богатство ТГМУ», а затем – в группе «Прогресс ТГМУ», четырем участникам присвоена степень кандидата наук, а трем – доктора наук, два человека приступили к исполнению обязанностей деканов и один – заведующего кафедрой.

В целях оценки эффективности и результативности программы кадрового резерва инициативной группой реализовано исследование статистических данных, характеризующих участников программы. Исследование

проводилось путем сравнительного анализа достижений двух групп научно-педагогических работников в возрасте от 25 до 45 лет. Группа А составлена из научно-педагогических работников университета, ставших участниками программы кадрового резерва в 2020, 2021 и 2022 годах. Группа Б составлена из научно-педагогических работников университета по данным на 1 января 2021 года, не принимавших участия в программе кадрового резерва в период 2020–2024 годов. В группу А вошло 40 человек с продолжительностью участия в программе от 1 до 6 лет (участие в программе более трех лет означает переход из одной категории в другую в процессе участия), в группу Б вошло 105 человек.

Для групп А и Б и для соответствующих возрастных категорий определено количество уволившихся в рассматриваемый период и рассчитан коэффициент текучести кадров (далее – КТК) в рассматриваемом периоде как отношение количества уволившихся к общему количеству работников в соответствующей категории и группе (табл. 1), имеющий смысл доли уволившихся в соответствующей группе и возрастной категории.

На основе данных, приведенных в таблице 1, можно сделать следующие выводы.

Во-первых, намерение сменить место работы наиболее выражено у самой молодой категории научно-педагогических работников и снижается с увеличением возраста, что может служить свидетельством в пользу гипотезы о том, что научно-педагогические работники в начальный период своей трудовой деятельности, не имея ученых степеней и званий, а также большого опыта в административной, образовательной и научной деятельности, не могут претендовать на высокооплачиваемые должности, в связи с чем существуют риски их перехода в другие организации и, соответственно, потери кадрового резерва. К аналогичным выводам приходят и другие авторы [10–15].

Во-вторых, кратно и значимо меньшее значение КТК в группе А по сравнению с группой Б может служить свидетельством того, что программа кадрового резерва является достаточно результативным инструментом снижения вышеописанных рисков.

В целях повышения корректности сравнения достижений уволенные работники в дальнейший расчет

не принимались и из соответствующих групп были удалены, таким образом, в группе А осталось 38 человек, в группе Б – 72 человека.

Характеристиками работников, используемыми для сравнения их достижений, являлись должность, ученая степень, ученое звание. Дополнительно оценивалась сводная характеристика значимости, учитывающая выполнение работником управленческих функций в рамках реализации значимых для университета процессов или проектов развития. Для каждого работника в интервале годов участия в программе кадрового резерва для группы А и в интервале 2021–2025 годов для группы Б были рассчитаны следующие компоненты интегрального показателя достижений:

1) прирост должности – «Д» как количество пройденных ступеней в последовательности должностей ассистент-преподаватель – старший преподаватель-доцент – профессор – заведующий кафедрой/директор института;

2) прирост степени – «С», равный нулю при сохранении ученой степени или ее отсутствии, равный единице при получении новой ученой степени в рассматриваемом периоде;

3) прирост звания – «З», равный нулю при сохранении ученого звания или его отсутствии, равный единице при получении нового ученого звания в рассматриваемом периоде;

4) коэффициент управленческой значимости – «У», равный двум при выполнении в 2025 году хотя бы одной из функций: декан, директор института, руководитель департамента, равный единице при выполнении в 2025 году хотя бы одной из функций: заведующий кафедрой, руководитель отдела, заместитель проректора, заместитель декана, или при выполнении в период 2021–2025 годов функций руководителя или администратора проекта развития.

Интегральный показатель достижений работника (далее – ИПД) рассчитан как сумма компонент:

$$\text{ИПД} = (D + C + Z + U)/n,$$

где n равно количеству лет в программе кадрового резерва для работников из группы А, $n = 4$ для работников из группы Б.

Работники в группах А и Б далее были отнесены к четырем возрастным категориям: «25–29 лет»,

Таблица 1

Характеристика текучести научно-педагогических работников ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в 2020–2024 гг.

Возрастная категория	Группа А			Группа Б		
	Количество, чел.	n уволившихся, чел.	КТК	n , чел.	n уволившихся, чел.	КТК
25–29	5	0	-	13	9	0,69
30–34	14	1	0,07	30	10	0,33
35–39	9	1	0,11	24	6	0,25
40–45	12	0	-	38	8	0,21
Общий итог	40	2	0,05*	105	33	0,31*

*Примечание: нулевая односторонняя гипотеза о равенстве средних отвергнута при $p < 0,01$, в двухвыборочном t -тесте Стьюдента с различными дисперсиями. N – количество, КТК – коэффициент текучести кадров.

Таблица 2

Интегральная характеристика достижений работников ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России в 2020–2024 годах

Возрастная категория	Группа А		Группа Б	
	<i>n</i> , чел.	ИПД	<i>n</i> , чел.	ИПД
25–29	5	0,83	4	0,13
30–34	13	0,35	20	0,08
35–39	8	0,41	18	0,08
40–45	12	0,73	30	0,05
Общий итог	38	0,55*	72	0,07*

*Примечание: нулевая односторонняя гипотеза о равенстве средних отвергнута при $p < 0,01$, в двухвыборочном *t*-тесте Стьюдента с различными дисперсиями.

«30–34 года», «35–39 лет» и «40–45 лет». Для каждой возрастной категории рассчитан средний ИПД по категории (табл. 2).

Практический смысл среднего ИПД можно продемонстрировать следующим образом: например, средний ИПД, равный 0,2 для некоторой категории работников, может означать, что в среднем каждый работник данной категории накапливает 0,2 единицы карьерных достижений в год. Это может реализовываться через различные комбинации: например, одни работники могут демонстрировать рост в должности, другие – одновременно должностной рост и увеличение управленческой значимости.

На основе данных, приведенных в таблице 2, можно сделать следующие выводы.

Во-первых, темп реализации достижений снижается с возрастом научно-педагогических работников в связи с получением базовых профессиональных реквизитов преподавателя медицинского университета и тенденцией останавливаться на достигнутом у значительной части группы Б.

Во-вторых, исходя из того, что средний ИПД для группы А, равный 0,55, более чем в 7 раз выше, чем средний ИПД для группы Б, равный 0,07, участие в программе кадрового резерва, очевидно, кратно увеличивает вероятность появления у работника новых достижений в научной и профессиональной сфере, при этом также является стимулом к продолжению профессионального роста, что наглядно иллюстрируется ростом ИПД в группе А при переходе из возрастной категории 30–34 года в категорию 35–39 лет и далее – в категорию 40–45 лет.

Следует отметить некоторые ограничения предложенной методики анализа, связанные с отсутствием количественных оценок лидерского и профессионального потенциала у работников и сравнения таких оценок для работников групп А и Б. В данной ситуации может проявляться эффект самоотбора, при котором участники программы, возможно, изначально имели меньший уровень стремления к поиску нового места работы и высокий потенциал к достижениям. Связь наличия способностей и амбиций с желанием укорениться в университете, равно как и направленность этой связи, а также несмещенность ИПД как оценки достижений работника, необходимо обосновывать

дополнительно. Тем не менее с учетом количества используемых при расчете ИПД компонент, интервала регистрации динамики компонент и размеров выборки выявленную значительную разницу между средними КТК и ИПД можем считать значимой для подтверждения изначально сделанных предположений об эффективности адресной поддержки как инструмента удержания перспективных работников и формирования кадрового резерва.

В ноябре 2022 года Университет вошел в число победителей конкурсного отбора программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030. Дальний Восток» и является единственным на Дальнем Востоке медицинским вузом – участником программы. Реализация Программы развития требует дополнительных кадровых ресурсов (педагогических, научных, управленческих), поэтому привлечение, удержание и развитие кадрового потенциала является одной из первоочередных целей организационно-управленческой политики Университета. Учитывая накопленный опыт реализации программы кадрового резерва, Университету предстоит решить задачу построения системы привлечения научных и педагогических кадров.

Программа поддержки кадрового резерва, реализуемая во ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, помимо решения своей основной задачи – удержания и закрепления молодых научно-педагогических кадров – убедительно решает еще ряд других задач, в том числе стимулирует молодых преподавателей к интенсификации деятельности, направленной на получение ученой степени и звания, параллельно увеличивая результативность университетской науки и наукометрические показатели, придает новый импульс к развитию у преподавателей и ученых среднего возраста, уже добившихся первых значимых результатов, а также позволяет выявить наиболее талантливые кадры и сформировать кадровый ресурс с известным потенциалом к занятию лидирующих позиций в организации и реализации проектов развития.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: Научное исследование выполнено в рамках реализации программы

стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Участие авторов:

Концепция и дизайн — ШВБ, ВАС, ЛРА, СЮА, ШЕД, ПЮЮ, ЛСВ

Сбор и обработка материала — ЛРА, СЮА, ШЕД, ПЮЮ, ЛСВ

Написание текста — СЮА, ШЕД

Редактирование — ШВБ, ЛСВ

Литература / References

1. Гринкевич Ю.В., Шабанова М.В. Программы развития административных сотрудников как один из инструментов достижения стратегических целей университета. *Университетское управление: практика и анализ*. 2018;22(2):64–71. [Grinkevich YV, Shabanova MV. Professional development programmes for university administrators as one of the tools for achieving university's strategic goals. *University Management: Practice and Analysis*. 2018;22(2):64–71. (In Russ.)]. doi: 10.15826/umpra.2018.02.017
2. Воронов А.С. Кадровый резерв образовательных организаций высшего образования и научных организаций: возможности формирования и управления на базе советов молодых ученых / А.С. Воронов, А.В. Еремин, С.С. Серебренников. Государственное управление. *Электронный вестник*. 2023;101:170–185. [Voronov AS. Personnel reserve of higher education and scientific organizations: opportunities for formation and management based on councils of young scientists. *Public Administration. E-journal*. 2023;101:170–185 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2070-1381-2023-101-170-185. EDN VLNZIG.
3. Багдасарьян И.С., Сочнева Е.Н. Кадровый резерв как инструмент выработки управленческих решений в университете. *Университетское управление: практика и анализ*. 2017;21(2):122–130. [Bagdasaryan IS, Sochneva EN. Personnel reserve in managing a higher education organization. *University Management: Practice and Analysis*. 2017;21(2):122–130. (In Russ.)]. doi: 10.15826/umpra.2017.02.026
4. Как вузы привлекают и удерживают ценные кадры? Официальный сайт Российского союза ректоров. Выпуск 2-го сезона проекта «Вопрос ректору» от 28.05.2024. URL: <https://rsr-online.ru/news/2024/5/28/kak-vuzy-privlekeyut-i-uderzhivayut-cennye-kadry/> (дата обращения 04.05.2025). [How do universities attract and retain valuable personnel? Official website of the Russian Union of Rectors. Episode 2 of the "Question to the Rector" project. dated 05/28/2024. URL: <https://rsr-online.ru/news/2024/5/28/kak-vuzy-privlekeyut-i-uderzhivayut-cennye-kadry/> (accessed 05/04/2025) (In Russ.)].
5. В Университете МИСИС выяснили возрастной состав преподавателей российских вузов. Официальный сайт МИСИС. URL: <https://misis.ru/news/8558/> (дата обращения 04.05.2025). [MISIS University has determined the age distribution of faculty at Russian universities. MISIS official website. URL: <https://misis.ru/news/8558/> (accessed 05/04/2025) (In Russ.)].
6. Пугач В.Ф. Еще раз о возрасте преподавателей в российских вузах: старые проблемы и новые тенденции / В.Ф. Пугач. *Высшее образование в России*. 2023;32(3):118–133. [Pugach VF. One More Time about the Age of Teachers in Russian Universities: Old Problems and New Trends. *Vyshee Obrazovanie v Rossii*. 2023;32(3):118–133 (In Russ.)]. doi: 10.31992/0869-3617-2023-32-3-118-133. EDN TRAEQI.
7. Долженко Р.А. Взаимосвязь прекаризации занятости и трудовой мобильности научно-педагогических работников региональных вузов: постановка проблемы / Р.А. Долженко, С.В. Лобова. *Университетское управление: практика и анализ*. 2018;22(2(114)):83–6. [Dolzhenko RA, Lobova SV. Interrelation between the employment precarization and labour mobility of scientific and pedagogical workers of regional high schools: problem statement. *University Management: Practice and Analysis*. 2018;22(2):83-96. (In Russ.)]. doi: 10.15826/umpra.2018.02.019. EDN XOTLTF.
8. Демографическая ситуация в Приморском крае / В.Н. Рассказова, П.Ф. Кику, О.Б. Сахарова [и др.]. *Экология человека*. 2021;9:34–42. [Rasskazova VN, Kiku PF, Sakharova OB, Volkova MV, Tuchina ME, Tregubenko A.Yu. Demographic situation in the Primorsky Territory. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 9, pp. 34–42. (In Russ.)]. doi: 10.33396/1728-0869-2021-9-34-42. EDN MBDGIC.
9. Социально-экономическое положение Приморского края: Доклад. Приморскстат. 2024. 85 с. С. 74–75. [Socio-economic situation in Primorsky Krai: Report. 2024. 85 p. pp. 74–75 (In Russ.)].
10. Образование в цифрах: 2024: краткий статистический сборник / Т.А. Варламова, Л.М. Гохберг, О.А. Зорина и др.; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М.: НИУ ВШЭ, 2023. С. 299. [Education in Numbers: 2024: A Brief Statistical Digest / TA Varlamova, LM Gokhberg, OA Zorina et al.; National research. University of Higher School of Economics, Moscow: Higher School of Economics, 2023, p. 299 (In Russ.)].
11. Ощущают ли вузы нехватку преподавателей. Официальный сайт Российского союза ректоров. Выпуск 1-го сезона проекта «Вопрос ректору» от 27.07.2022. URL: <https://rsr-online.ru/news/2022/7/27/oshushayut-li-vuzy-nehvatku-prepodavatelej/> (дата обращения 04.05.2025). [Do universities experience a faculty shortage? Official website of the Russian Union of Rectors. Episode 1 of the "Question to the Rector" season 1, July 27, 2022. URL: <https://rsr-online.ru/news/2022/7/27/oshushayut-li-vuzy-nehvatku-prepodavatelej/> (accessed 05/04/2025) (In Russ.)].
12. Балежина Е.А. Положение молодого преподавателя вуза в условиях модернизации высшего образования: риски и их восприятие / Е.А. Балежина. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Социальные науки*. 2018;4(52):99–108. [Balezina EA. The status of a young university teacher in the conditions of modernization of higher education: risks and their perception. *Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod. Series: Social Sciences*. 2018;4(52):99–108 (In Russ.)]. EDN YWGMWL.
13. Дударенко Ж.К. Привлечение и сохранение молодых преподавателей в системе высшего образования / Ж.К. Дударенко. *Молодой ученый*. 2024;21(520):332–336. [Dudarenko ZhK. Attracting and retaining young faculty in higher education. *Molodoj Uchenyj*. 2024;21(520):332–336 (In Russ.)].
14. Ворошилова С. Не только деньги: почему молодые педагоги массово уходят из школ и как их удержать. URL: <https://eddesignmag.com/molodye-pedagogi-uhodyat-iz-shkol-kak-ih-uderzhat/> (дата обращения 26.05.2025). [Voroshilova S. It's Not Just Money: Why Young Teachers Are Leaving Schools in Masses and How to Retain Them. URL: <https://eddesignmag.com/molodye-pedagogi-uhodyat-iz-shkol-kak-ih-uderzhat/> (accessed 05/26/2025) (In Russ.)].
15. Школьные учителя в изменяющихся условиях: адаптивность и готовность к инновациям: информационный бюллетень / С.И. Заир-Бек, К.М. Анчиков; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». М.: НИУ ВШЭ, 2022. 44 с. *Мониторинг экономики образования*. № 15 (32):29. [School Teachers in a Changing Environment: Adaptability and Innovativeness: Information Bulletin / SI Zair-Bek, KM Anchikov; National research. University of Higher School of Economics, Moscow: Higher School of Economics, 2022. 44 p. *Monitoring the economics of education*. № 15 (32):29 (In Russ.)].

УДК 616.411-003.972

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Роль факторов гипоксии в транскрипционных механизмах клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме

В.А. Невзорова^{1,2}, А.С. Волосатов^{1,2}, А.В. Талько^{1,2}, Н.С. Музыченко², В.С. Дубов², В.М. Черток¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Краевая клиническая больница №2, Владивосток, Россия

Гипоксия-индуцируемый фактор (Hypoxia-induced factor, HIF), главный регулятор клеточного ответа на гипоксию, координирует адаптацию через активацию генов, контролирующих ангиогенез (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), метаболизм глюкозы (Glucose Transporter, GLUT1, GLUT3), пролиферацию (Insulin-like Growth Factor, IGF-2), pH-гомеостаз (Carbonic anhydrase, CA IX) и эритропоэз (ЭПО). Роль HIF как маркера гипоксии и драйвера агрессивности солидных опухолей не вызывает сомнений, однако его вклад в патогенез гематологических заболеваний, в частности в развитие клонального кроветворения и лейкогенеза, остается малоизученным и противоречивым. В данном обзоре литературы мы сосредоточились на анализе взаимосвязи экспрессии HIF-1 α (наиболее изученной изоформы) с риском возникновения клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме (МДС), возможностью последующей трансформации в острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и неблагоприятным прогнозом течения МДС в целом. Особое внимание уделено потенциальным механизмам, посредством которых гипоксия и HIF-1 α могут способствовать селективному преимуществу диспластического клона (например, через изменение метаболизма, апоптоза или взаимодействия со стромой костного мозга) и его злокачественной прогрессии. Полученные данные важны для оценки риска течения МДС и поиска новых терапевтических мишеней коррекции возникших нарушений.

Ключевые слова: гипоксия, HIF-1 α /HIF-2 α , миелодиспластический синдром, микроокружение костного мозга, пролилгидроксилаза, псевдогипоксия

Поступила в редакцию: 20.07.2025. Получена после доработки: 24.07.2025. Принята к публикации: 03.09.2025

Для цитирования: Невзорова В.А., Волосатов А.С., Талько А.В., Музыченко Н.С., Дубов В.С., Черток В.М. Роль факторов гипоксии в транскрипционных механизмах клонального гемопоэза при миелодиспластическом синдроме. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:11–20. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Для корреспонденции: Волосатов Алексей Сергеевич – врач-стажер отделения гематологии Краевой клинической больницы № 2 (690105, Владивосток, ул. Русская, 55); ординатор института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0009-0002-3913-5589; e-mail: avolosatov369@gmail.com

Role of hypoxia factors in the transcriptional mechanisms of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndrome

V.A. Nevzorova¹, A.S. Volosatov^{1,2}, A.V. Talko^{1,2}, N.S. Muzychenko¹, V.S. Dubov², V.M. Chertok¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Regional Clinical Hospital No 2, Vladivostok, Russia

The hypoxia-inducible factor (HIF) is a key regulator of the cellular response to hypoxia. This factor coordinates adaptation through the activation of genes controlling angiogenesis (VEGF), glucose metabolism (GLUT1, GLUT3), proliferation (IGF-2), pH homeostasis (CA IX), and erythropoiesis (EPO). Although the role of HIF as a marker of hypoxia and a driver of aggressiveness in solid tumors is well-established, its contribution to the pathogenesis of hematological diseases, particularly in the development of clonal hematopoiesis and leukemogenesis, remains poorly understood and controversial. In this literature review, we focus on analyzing the relationship between HIF-1 α expression (the most studied isoform) and the disease severity of myelodysplastic syndrome (MDS), the risk of clonal hematopoiesis, and subsequent transformation to acute myeloid leukemia (AML). Special attention is given to the potential mechanisms by which hypoxia and HIF-1 α may promote the selective advantage of the dysplastic clone (e.g., through alterations in metabolism, apoptosis, or interaction with the bone marrow stroma) and its malignant progression. The findings highlight the significance for MDS risk stratification and the search for novel therapeutic targets.

Keywords: hypoxia, HIF-1 α /HIF-2 α , myelodysplastic syndrome, bone marrow microenvironment, prolyl hydroxylase, pseudohypoxia

Received 20 July 2025; Revised 24 July 2025; Accepted 3 September 2025

For citation: Nevzorova V.A., Volosatov A.S., Talko A.V., Muzychenko N.S., Dubov V.S., Chertok V.M. Role of hypoxia factors in the transcriptional mechanisms of clonal hematopoiesis in myelodysplastic syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2025;3: 11–20. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-11-20

Corresponding author: Alexey S. Volosatov, trainee physician of Hematology Department of the Regional Clinical Hospital No. 2 (55 Russkaya st., Vladivostok, 690105, Russia); Resident at the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0009-0002-3913-5589; e-mail: avolosatov369@gmail.com

Индукцируемые гипоксией факторы (HIF) относятся к факторам транскрипции, которые реагируют на уменьшение количества доступного кислорода в клеточной среде (гипоксию). Они обладают способностью также включаться в реализацию реакций псевдогипоксии. Например, при дефиците тиамин HIF могут выступать в качестве объединяющего механизма при нарушении синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) митохондриями [1]. Адаптация к процессам гипоксии необходима для поддержания биоэнергетического гомеостаза и защиты от повреждающего действия недоокисленных метаболитов или митохондриальных реактивных форм кислорода (мРФК) [2]. Контроль над ней достигается сформированной в ходе эволюции системой регуляторов факторов транскрипции HIF, состоящей из лабильной альфа единицы HIF- α (HIF-1 α или HIF-2 α) и стабильной бета-единицы HIF- β . В условиях достаточного количества кислорода HIF-1 α непрерывно синтезируется в цитозоле [3]. При гипоксии HIF-1 α стабилизируется, перемещаясь в ядро клетки и связываясь с регуляторными последовательностями промотерных HIF-регулируемых генов. В свою очередь мишенями транскрипции HIF-генов являются гены, ответственные за выживание и метаболизм клеток в целом, что обеспечивает адаптацию к гипоксии [1]. Индуцируемые гипоксией факторы избыточно синтезируются при большом спектре онкологических заболеваний и в ряде ситуаций развития моноклонального гемопоэза, в том числе и при МДС. В стволовых и прогениторных клетках костного мозга пациентов с МДС обычно активируется сигнатура транскрипции HIF-1 α [4]. Однако данные о роли HIF в развитии более неблагоприятного течения МДС, в частности в риск трансформации в острый лейкоз, малочисленны и требуют отдельного изучения, в том числе с целью уточнения и дополнения прогностических шкал течения МДС и возможностью разработки методов прецизионной терапии заболевания.

Целью нашей работы было проанализировать данные литературы по вопросу роли факторов гипоксии в транскрипционных механизмах развития миелодисплазии и клонального гемопоэза при МДС и оценить содержание HIF-1 α , HIF-2 α в сыворотке крови и возможную связь их экспрессии с риском неблагоприятного течения гематологических заболеваний.

Для подготовки обзорной статьи проводили анализ литературы в электронной базе данных PubMed и медицинских журналах: «Тихоокеанский медицинский журнал», Blood, Cancers, International Journal of Molecular Sciences, Cells, Nature.

Период охвата литературы: 2000–2025 гг.

HIF и его роль в метаболизме кислорода

Кислород (O₂), который является конечным акцептором электронов при окислительном фосфорилировании, играет ключевую роль в поддержании жизни у беспозвоночных и позвоночных. В условиях гипоксии запускается защитная реакция, которая

направлена на снижение потребления АТФ [1]. Это достигается путем подавления трансляции белков и активности ионных каналов, которые являются основными потребителями АТФ в условиях нормального уровня кислорода. Несмотря на общее снижение синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК) во время фазы восстановления, происходит активация транскрипции некоторых генов, индуцируемых условиями гипоксии за счет включения семейства HIF [5]. Семейство HIF состоит из трех белков, которые представляют собой гетеродимеры. В их состав входят чувствительные к кислороду α -субъединицы (HIF-1 α , HIF-2 α) и нечувствительные к кислороду β -субъединицы или HIF-1 β [6].

В работе А.Е. Коцуба и соавт. [7] была рассмотрена и доказана согласованность роли HIF-1 α и HIF-2 α в процессах адаптации к гипоксии. Определена их роль в различных этапах адаптации. Так, HIF-1 α , по данным исследователей, отвечает за быстрый ответ, в то время как HIF-2 α – за долговременные процессы. HIF-1 α в отличие от HIF-2 α является наиболее изученной изоформой HIF у млекопитающих. HIF-1 α представляет собой полипептидную субъединицу массой 120 кДа. Она образует гетеродимер с HIF-1 β , полипептидной субъединицей массой от 91 до 94 кДа. Вместе они формируют фактор транскрипции HIF-1 [3]. Оба фактора транскрипции относятся к семейству основных факторов транскрипции (Basic Helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim, bHLH/PAS). В своем составе они содержат один домен bHLH и два домена PAS (PAS-A и PAS-B). Домен спираль-петля-спираль (helix-loop-helix, HLH) необходим для димеризации и связывания гипоксии индуцированного фактора с HRE (hormone response element) на молекулах ДНК. PAS отвечает за стабилизацию гетеродимера HIF-1 α /HIF-1 β . С-терминальная область содержит кислородзависимый деградационный домен (Oxygen-Dependent Degradation Domain, ODD), отвечающий за активацию и ингибирование трансляционной активности HIF. Непосредственно сам ODD состоит из двух трансактивационных доменов (Transactivation Domain, TAD), N-TAD и C-TAD.

N-TAD содержит два ключевых пролиновых остатка, которые гидроксилируются в нормоксических условиях. Гидроксилирование пролинов опосредуется ферментами PHD (Prolyl Hydroxylase Domain), что позволяет белку фон Хиппеля-Линдау (von Hippel-Lindau protein, pVHL) распознать ODD и направить HIF-1 α на убиквитинирование и деградацию через протеасому. При гипоксии гидроксилирование блокируется, HIF-1 α стабилизируется и накапливается в ядре. C-TAD содержит кислые и гидрофобные остатки. Активность C-TAD зависит от кислородзависимого гидроксилирования аспарагинового остатка. В условиях гипоксии гидроксилирование прекращается, что позволяет C-TAD связываться с комплексом p300/CBP (E1A-binding protein p300/ CREB-binding protein). В составе последнего также присутствует механизм кислород независимого гидроксилирования аспарагинового остатка за счет HIF-1. Комплекс p300/

СВР играет ключевую роль в функционировании HIF-1 α , выступая коактиватором его транскрипции, p300 и СВР — это гомологичные белки с гистонацетилтрансферазной активностью. Они ацетируют гистоны, ослабляя взаимодействие ДНК с гистонами, что делает хроматин более доступным для транскрипционных факторов и РНК-полимеразы II. Также они служат «каркасом» для сборки крупных транскрипционных комплексов [8]. В нормальных условиях, когда уровень кислорода не является ограничивающим фактором, РНД катализируют С4-гидроксилирование остатков пролина в α -субъединицах HIF. Эта посттрансляционная модификация усиливает связывание HIF- α с pVHL, который является компонентом комплекса убиквитинлигазы. В результате происходит убиквитинирование HIF- α и его последующая деградация [9]. При гипоксии активность РНД снижается, что приводит к стабилизации изоформ HIF- α и их перемещению в ядро. Там они связываются с HIF- β , вызывая транскрипцию генов-мишеней HIF для смягчения последствий гипоксии [3]. В частности, HIF активирует гены, ответственные за увеличенную выработку эритропоэтина (ЭПО), который стимулирует образование эритроцитов и усиливает транспортную способность крови для обеспечения тканей и клеток кислородом. Доказана способность белков семейства HIF индуцировать синтез VEGF и процессы неоангиогенеза, что имеет ключевое значение для обеспечения выживания клеток и тканей в условиях гипоксии [10]. HIF способствует переключению клеточного метаболизма на анаэробное дыхание, что позволяет клеткам для получения энергии использовать глюкозу даже при низком уровне кислорода. При нормоксии синтез АТФ в митохондриях клетки происходит в условиях высокоэффективного аэробного дыхания. При недостатке кислорода HIF активирует путь анаэробного гликолиза, который, хотя и менее эффективен, но позволяет обеспечить клетки критически необходимым количеством молекул АТФ. HIF-1 α и HIF-2 α регулируют экспрессию нескольких ведущих генов, задействованных в процессе анаэробного гликолиза, зависящего от состояния ряда ферментов [11]. Так гексокиназа является первым ферментом пути гликолиза, который обеспечивает фосфорилирование глюкозы и способствует ее усвоению клетками. Важным ферментом гликолиза считается пируваткиназа, которая катализирует один из его финальных шагов, способствуя образованию пирувата, используемого для продукции АТФ. Лактатдегидрогеназа, в свою очередь, превращает пируват в лактат, с одной стороны, вызывая его избыточное накопление, а с другой — тормозит излишний синтез восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида, поддерживая баланс в состоянии внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций и обеспечивая продолжение процессов гликолиза для поддержания необходимого энергетического обмена. Помимо активации процессов анаэробного гликолиза в условиях недостатка кислорода

HIF способен активировать иные пути поступления энергии и влиять на метаболизм жирных кислот, способствуя их β -окислению [12].

Роль HIF в канцерогенезе солидных опухолей

Гипоксия активирует HIF, которые играют центральную роль в регуляции клеточного метаболизма, влияет на гены, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза, приводя к ряду адаптивных изменений, позволяющих опухолевым клеткам выживать и расти даже в неблагоприятных условиях [13]. Например, гипоксия способна отбирать клетки, экспрессирующие мутации в генах p53, супрессоре опухолей, и Bcl-2, белке, ингибирующем апоптоз в онкогенно-трансформированных клетках [14]. Одной из основных адаптаций, инициируемых HIF, является переключение метаболизма опухолевых клеток с аэробного на анаэробное дыхание [15]. Анаэробное дыхание улучшает выживаемость опухолевых клеток в условиях гипоксии, приводя к накоплению лактата. В условиях высокой концентрации лактата повреждаются ключевые метаболические пути, что может привести к изменениям в синтезе и гомеостазе аминокислот, жирных кислот и нуклеотидов. При недостатке глюкозы опухолевые клетки могут использовать глутамин как альтернативный источник энергии. HIF активирует пути, способствующие утилизации глутамина, что усиливает клеточный метаболизм и поддерживает выживание клеток [16]. Кроме того, HIF позволяет опухолевым клеткам использовать иные альтернативные источники энергии в условиях недостатка глюкозы в виде β -окисления жирных кислот [17]. HIF активирует экспрессию антиоксидантных белков, которые защищают опухолевые клетки от повреждений, связанных с окислительным стрессом [18]. Высокие уровни экспрессии HIF-1 α напрямую связаны с прогрессированием опухоли и неблагоприятным исходом у пациентов при немелкоклеточном раке легкого [15], раках головы и шеи, толстой кишки, желудка, молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, пищевода, остеосаркоме, карциноме эндометрия, карциноме яичников, карциноме мочевого пузыря и карциноме носоглотки [19]. Исследования показали, HIF-1 α и HIF-2 α играют ключевую роль в патоморфозе опухолевых стволовых клеток (ОСК). Установлено, что для сохранения пула ОСК и поддержания их уникальных свойств (формирование механизмов избегания устойчивости к химиотерапевтическим воздействиям, обеспечение метастатического потенциала и пр.) необходимы как HIF-1 α , так и HIF-2 α [15]. Одним из механизмов пролиферации ОСК в условиях тканевой гипоксии, в частности, является повышение экспрессии HIF-1 α [20]. HIF может угнетать активацию и пролиферацию CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые важны для распознавания и уничтожения опухолевых клеток [21]. Повышенные уровни HIF в опухолевых клетках могут снижать экспрессию молекул,

например интерлейкин-2 (ИЛ-2), способствующих активации Т-клеток. HIF может изменять функции дендритных клеток, снижая их способность к регулированию Т-клеточного ответа в условиях гипоксии [22]. Несмотря на свойства HIF стимулировать синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), их гиперэкспрессия вызывает иммунную толерантность и подавление активации Т-лимфоцитов, направленную на угнетение опухолевого роста [19, 23]. Микроокружение опухоли часто содержит M2-тип макрофагов, которые участвуют в развитии процессов иммуносупрессии и опухолевой прогрессии. HIF способствует их активации, усиливая выработку факторов роста и сопутствующих молекул, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста — β (Transforming growth factor β , TGF- β), которые подавляют эффекторный Т-клеточный ответ [19]. HIF влияет на экспрессию генов, связанных с адгезией клеток и их миграцией. Повышенная экспрессия молекул клеточной адгезии, таких как N-кадгерин, и, напротив, уменьшенная экспрессия E-кадгерина помогает опухолевым клеткам отрываться от основной массы опухоли и метастазировать в другие ткани [24]. HIF также активирует сигнальные пути, способствующие производству ряда матриксных металлопротеиназ, разрушающих внеклеточный матрикс и участвующий в развитии метастазирования опухоли.

Роль клеточного микроокружения костного мозга и факторов гипоксии в развитии клонального гемопоэза при МДС

МДС – это группа аномальных клональных заболеваний с неэффективным кроветворением, которые не поддаются лечению традиционными методами. Недавние генетические исследования больших групп населения показали, что соматические мутации в гемопоэтических клетках, приводящие к клональной экспансии, обычно возникают в процессе старения человека [25]. Клонально-ограниченный гемопоэз связан с повышенным риском последующего диагностирования миелоидной или лимфоидной неоплазии и повышенной смертностью от всех причин. Формирование МДС представляет собой многоступенчатый процесс. На первом этапе в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) появляется «иницирующая мутация» или иная генетическая аномалия, которая подготавливает клетку, но сама по себе недостаточна для возникновения клинически выраженного гематологического заболевания. На следующем этапе в ГСК или миелоидных клетках-предшественниках происходят дополнительные мутации, которые способствуют усиленной пролиферации и нарушению процессов дифференцировки клеток [26]. По данным литературы, существует множество генетических мутаций и хромосомных аномалий, которые лежат в основе развития МДС [26]. Мутации, затрагивающие эпигенетическую регуляцию и сплайсинг РНК, относящиеся к «драйверным мутациям», определяют, какой клон клеток будет доминировать и вытеснять другие, обеспечивая так

называемое «клональное доминирование» [27]. В сочетании с другими мутациями «клональное доминирование» делает возможным существование различных сценариев развития процессов клонального гемопоэза, включая возникновение и прогрессию определенных фенотипов МДС и/или трансформацию в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [28]. Современные исследования показывают, что микроокружение костного мозга играет важную роль в инициации и развитии клонального кроветворения, поддержке выживания лейкоэмических клеток и их устойчивости к химиотерапии [29]. Клеточные и тканевые диффероны микроокружения ГСК разнообразны и включают остеобласты, клетки сосудистого эндотелия, симпатические нервные волокна и мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Благодаря уникальным свойствам мезенхимальные стромальные клетки занимают лидирующие позиции в поддержании необходимого регенетарного потенциала ГСК. МСК являются плюрипотентными клетками, обладают способностью к самообновлению, активно участвуют в гемопоэзе, регулируют состояние гемопоэтических стволовых клеток и обеспечивают сохранение их гемопоэтических способностей на протяжении всей жизни [30]. Сложные взаимосвязи в состоянии микроокружения ГСК влияют на их поведение, поддерживая и контролируя пролиферацию, миграцию, дифференцировку ГСК, возможности самообновления и нахождения в состоянии покоя или дремлющем состоянии, в том числе за счет выделения разнообразного спектра цитокинов и хемокинов, например ряда интерлейкинов – ИЛ 6, ИЛ 7, ИЛ 8, ИЛ 11, LIF (Leukemia Inhibitory Factor), ФНО- β , простагландин E2 (ПГЕ2).

МСК костного мозга имеют возможность защищать внутрикостные ГСК от повреждений, вызванных дисбалансом в состоянии клеточного иммунного ответа и избытком натуральных киллеров (natural killer, NK-клеток) за счет физического укрытия в специфических гемопоэтических нишах, окружаемых стромальными клетками и внеклеточным матриксом [31], секреции ряда иммуносупрессивных факторов, таких как индоламин2,3-диоксигеназа, ПГЕ2, TGF- β [32,33]. В эксперименте МСК костного мозга с измененным генным потенциалом могут являться непосредственным инициатором развития МДС, даже при отсутствии мутаций в самих ГСК [34]. При изучении МСК, полученных от пациентов с МДС, установлена их морфологическая деформация со сниженной способностью к дифференцировке и возможностью формирования клеточных колоний неправильной формы. Обозначенные свойства указывают на изменение биологии МСК с формированием фенотипа со сниженной способностью поддерживать пул здоровых ГСК [34]. В роли объединяющего звена изменения клеточного потенциала как самих ГСК, так и их микроокружения может выступать дискоординация регуляторного ответа на ситуационную клеточную и тканевую гипоксию. Установлена активация сигнатуры транскрипции

HIF-1 α в стволовых/прогениторных клетках костного мозга пациентов с МДС. Накопление HIF-1 α наблюдается в моделях мышей с мутациями, ассоциированными с МДС. Его роль в прогрессии МДС связана с обеспечением сложных кислородзависимых процессов в состоянии клеточного и тканевого дифферона костного мозга. С другой стороны, экспериментально показано, что стабильность состояния HIF-1 α при МДС зависит как от кислородзависимых, так и от кислороднезависимых механизмов. Стабилизация HIF-1 α при МДС происходит даже при нормальном уровне кислорода, что указывает на существование нестандартных возможностей обеспечения его устойчивости, не зависящих от колебаний содержания кислорода и/или наличия истинной гипоксии [4, 28]. Стабилизация HIF-1 α возникает из-за комбинации генетических, метаболических и сигнальных нарушений, например mammalian target of rapamycin (mTOR), который является субъединицей внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2, регулирующих клеточный рост и выживание, может усиливать трансляцию HIF-1 α даже при нормальном уровне кислорода [35, 36]. Гиперактивация ядерного фактора каппа В на фоне провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ1 β) повышает экспрессию HIF1 α , дефекты в митохондриальном звене могут приводить к накоплению РФК, которые, в свою очередь, ингибируют PND, что приводит к стабилизации HIF1 α . Установлены и иные пути стабилизации HIF-1 α , не связанные с активацией транскрипционных факторов.

Существует мнение о принятии парадигмы развития МДС как модели клеточного старения. Темпы и интенсивность процессов старения во многом определяются геномной нестабильностью, процессами укорочения теломер и целым комплексом эпигенетических изменений с утратой межклеточной коммуникации и нарушениями процессов энергетического обмена, центральную позицию в регуляции которого занимает состояние митохондрий. Особенностью «состаренного» фенотипа клеток является уменьшение числа митохондрий, снижение числа копий митохондриальной ДНК и потеря митохондриального белка в тканях [2]. Одним из общих факторов, лежащих в основе процесса старения, является накопление молекулярных повреждений и нарушение механизмов воспроизводства клеточного пула. Размер популяций стволовых клеток (СК), необходимый для возобновления погибших клеток, зависит от баланса между самообновлением их дифференцировкой. Выход из митохондрий тантогенных белков реализуется за счет формирования митохондриальных апоптотических пор и повышения их проницаемости. Предполагается, что выбор клеткой вариантов программированной гибели определяется количеством открытых пор в митохондриях. МСК костного мозга у пожилых пациентов демонстрируют повышенные уровни мРФК, изменение метилирования ДНК, укорочение теломер и повышенную экспрессию

белка, связанного со старением, фермента бета-галактозы глюкозида, которые способствуют ингибированию дифференцировки МСК. Высказываются гипотезы о вкладе нарушений переноса митохондрий через туннельные нанотрубки или внеклеточные везикулы МСК в механизмах клеточного повреждения [2]. Система HIF и активность митохондрий находятся в тесном реципрокном взаимодействии, которое может утрачиваться под влиянием нарушенного баланса. Являясь основными кислородопотребляющими органами клетки, митохондрии нуждаются в постоянной доступности кислорода для функционирования электронной транспортной цепи (ЭТЦ) и обеспечения эффективного аэробного гликолиза. По мере прогрессирования митохондриальной дисфункции увеличивается утечка электронов в ЭТЦ, что вносит вклад в накопление нестабильных РФК, которые, взаимодействуя с липидами, белками и нуклеиновыми кислотами, вызывают дальнейшее повреждение митохондрий. У пациентов с МДС наблюдается нарушение работы митохондриальной ЭТЦ, что приводит к накоплению РФК и снижению уровня никотинамидмононуклеотида. Нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса при МДС, включая снижение уровня восстановленного глутатиона (glutathione, GSH), способствует стабилизации HIF-1 α , его перемещению в ядро клетки, возникновению связей с регуляторными последовательностями промотерных HIF регулируемых генов. В исследовании С.М. Peddie и соавт. [37] мононуклеарные клетки костного мозга пациентов с МДС, маркируемые CD34⁺, демонстрировали признаки состаренного фенотипа с присутствием окисленных пиримидиновых нуклеотидов, накопленных в результате избыточного содержания ФНО- α и низкой концентрации GSH. Окислительное повреждение ДНК, повышенные уровни РФК и маркеры окислительного стресса часто наблюдаются у пациентов с МДС. Кроме того, у таких пациентов отмечается повышенная активность антиоксидантных ферментов и снижение уровня GSH, что указывает на наличие окислительного стресса. Это создает состояние псевдогипоксии, которое имитирует эффекты гипоксии даже при нормальном уровне кислорода и способствует стабилизации HIF-1 α . Нарушение работы митохондриальной ЭТЦ также сопровождается накоплением производных нитроимидазола (НИМ) (индикатора псевдогипоксии) в клетках, что коррелирует с тяжестью МДС. Снижение уровня GSH связано с накоплением НИМ и апоптозом клеток, подчеркивая важность поддержания редокс-баланса, а именно соотношения GSH/глутатиондисульфида (glutathione disulfide, GSSG) необходимого для выживания миелоидных клеток, особенно при высокорисковых формах МДС. Глутатион является ключевым внутриклеточным антиоксидантом, играющим центральную роль в защите клеток от окислительного стресса. Его окисленная форма GSSG и их соотношение GSH/GSSG служат индикатором состояния редокс-баланса клетки.

В работах I.E. Stergiou и соавт. [4] указано, что НИМ накапливается в миелоидных клетках костного мозга пациентов с МДС, но не в клетках здоровых доноров, доказывая связь псевдогипоксии с патоморфозом МДС. Более того, уровень НИМ имеет прямую корреляционную зависимость с количеством бластных клеток в костном мозге при МДС, свидетельствуя о наличии патогенетических взаимоотношений псевдогипоксии с риском трансформации МДС в ОМЛ [4]. Окислительный стресс, вызванный митохондриальной дисфункцией, может ингибировать активность РНД, что также способствует стабилизации HIF-1 α [38].

Экспериментальные данные, доказывающие участие HIF-1 α в дисбалансе гемопоэза при МДС, отличаются определенной противоречивостью. Так, в исследовании на моделях мышей с МДС генетическое удаление HIF-1 α не оказывало существенного влияния на стабильность состояния гемопоэза [39]. С другой стороны, генетическое удаление HIF-1 α как устраняло клональное преимущество мутантных клеток, связанных с МДС, так и способствовало стабилизации гемопоэза, исключая формирование фенотипов МДС, связанных с анемией и тромбоцитопенией [40]. Механизмы участия HIF-1 α в развитии цитопенического синдрома при МДС активно обсуждаются. Чрезмерная активация HIF-1 α может приводить к усилению апоптоза через механизмы, связанные с окислительным стрессом и нарушением редокс-баланса, что способствует развитию цитопений. Запуск апоптоза клеток путем связанного с индукцией белка p53 описан на примере кардиомиоцитов при постинфарктном ремоделировании миокарда [40, 41]. С другой стороны, псевдогипоксия, вызванная стабилизацией HIF-1 α , может способствовать выживанию патологических клеточных клонов, усугубляя неконтролируемое течение МДС [42]. Нарушение митохондриальной морфологии и функции при МДС приводит к деградации митохондрий путем мито- и аутофагии. Интенсификация гибели митохондрий при реализации процессов аутофагии может вызывать гибель клеток через механизмы «аутоза» или неапоптотической гибели клеток. HIF-1 α играет ключевую роль в регуляции аутофагии и митофагии, что влияет на судьбу гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток [43]. В исследовании H.W. Liang и соавт. показано, что экспрессия HIF-1 α была повышена в миелоидных тканях пациентов с МДС [44]. Избыточная экспрессия HIF-1 α продемонстрировала наличие взаимосвязи с факторами, входящими в прогнозную шкалу IPSS-R (revised international prognostic scoring system). Авторами обращено внимание на повышенный уровень HIF у пациентов с МДС с избытком бластов и высоким/очень высоким риском согласно шкале IPSS-R. С другой стороны, в работе B. Qu и соавт. [30] описана связь интенсивной экспрессии HIF-1 α с низким и промежуточным риском течения МДС. Авторы доказали связь экспрессии микро-РНК, участвующей в транскрипции HIF-1 α , с развитием распространенных солидных опухолей [4].

Полученные данные подчеркивают связь патоморфоза МДС с вовлечением HIF-1 α и развитие опухолевых процессов иной локализации. HIF-1 α также участвует в регуляции иммунного ответа, включая активацию макрофагального ингибирующего фактора миграции, который ассоциирован с плохим прогнозом при МДС [45]. МСК костного мозга, описанные выше, играют ключевую роль в патогенезе МДС, их дисфункция, включая изменения в экспрессии цитокинов, молекул адгезии и ускоренное старение, способствует прогрессированию заболевания [46]. Напротив, в работе B. Qu и соавт. [30] преобладал пул состаренных клеток при низкорисковом течении МДС. В процессах старения МСК активное участие принимает высокий уровень экспрессии HIF-1 α , приводя к выработке провоспалительных цитокинов, синтезу РФК, дисфункции митохондрий и вторичной активации апоптотической гибели МСК. Иными словами, именно состояние микроокружения костного мозга при МДС может являться ключевым фактором в развитии стойкой цитопении в периферической крови. При длительном течении МДС наблюдается снижение уровня апоптоза, появление клеток с онкогенным потенциалом и возможностью трансформации в ОМЛ. В то же время в исследовании H. Lawson и соавт. [47] при воспроизведении мышинной модели ОМЛ показано, что повышенный уровень HIF, достигнутый инактивацией PND1 и PND2, вызывает более быстрое вхождение в апоптоз клеток лейкозного пула. Соответственно, РНД-киназа может быть рассмотрена как мишень фармакологического воздействия. Поскольку ее инактивация также оказывает негативное влияние на состояние лейкозного пула клеток при ОМЛ [48]. Важно отметить, что ингибирование РНД-киназ не оказывает отрицательного воздействия на нормальный процесс кроветворения [47], что открывает широкие перспективы для использования ингибиторов РНД-киназ в лечении ОМЛ. Ингибирование РНД-киназ способствует переходу гемопоэтических стволовых клеток в состояние покоя, что облегчает восстановление кроветворения после повреждений, усиливает эритропоэз и защищает клетки и ткани от повреждений, вызванных химиотерапией, HIF-зависимым образом.

Большинство проанализированной литературы указывает на интерес исследователей к состоянию HIF в костном мозге. Учитывая поиск мишеней для фармакологического воздействия, представляет интерес оценка содержания HIF в периферической крови у пациентов с МДС для мониторинга его содержания. Идентификация ключевых сигнальных путей, таких как HIF-1 α , открывает новые возможности для разработки таргетных терапевтических стратегий. HIF-1 α является перспективной мишенью для терапии МДС, а его взаимодействие с иммунной системой помогает понять сложные механизмы заболевания. При анализе литературы нам не удалось найти данные, свидетельствующие об состоянии уровня HIF-1 α /HIF-2 α в периферической крови у пациентов с МДС.

Мы провели одномоментное исследование содержания HIF-1 α /HIF-2 α в сыворотке крови у пациентов гематологического профиля в Приморском крае, перенесших COVID-19, в декабре 2022 г. В исследовании приняли участие 64 пациента гематологического стационара ГБУЗ ККБ № 2 (рис.) и 24 условно здоровых человека (контрольная группа: 14 женщин, 10 мужчин, средний возраст 36 лет). У всех участников проводился забор периферической крови с последующим анализом уровня HIF-1 α /HIF-2 α методом иммуноферментного анализа (ИФА) на базе научно-исследовательской лаборатории Тихоокеанского государственного медицинского университета (г. Владивосток). Для исследования содержания HIF-1 α /HIF-2 α использовали микропланшет, предварительно покрытый антителами к HIF-1 α /HIF-2 α , который инкубировали с образцами сыворотки крови. После инкубации вносили субстрат тетраметилбензидина (ТМВ), вызывающий окрашивание пропорционально концентрации HIF-1 α /HIF-2 α . Реакцию останавливали серной кислотой и измеряли оптическую плотность (ОП) при 450 нм. Исходный раствор (20 нг/мл) разводили до серии концентраций (10, 5, 2,5, 1,25, 0,625, 0,312, 0,156 нг/мл). В лунки вносили по 100 мкл образцов, инкубировали 1 ч при 37 °С. Добавляли 100 мкл детектирующего реагента А, инкубировали 1 ч при 37 °С, промывали 3 раза буфером. Вносили 100 мкл реагента В, инкубировали 30 мин при 37 °С, промывали 5 раз. Добавляли 90 мкл ТМВ, инкубировали 10–20 мин, защищая от света. Останавливали реакцию 50 мкл стоп-раствора, считывали ОП при 450 нм на иммунохимическом анализаторе. Строили калибровочную кривую по стандартам, используя логарифмическую регрессию. Концентрацию HIF-1 α в образцах определяли с учетом разведений с чувствительностью

0,057 нг/мл. Исследование одобрено на заседании этического комитета ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ № 4 от 19.12.2022 г.

Как следует из диаграммы, основную группу составляли пациенты с множественной миеломой (37,5%), когорта с ОМЛ (21,8%), с МДС (6,25%). Согласно полученным результатам, при изучении уровня экспрессии HIF-1 α /HIF-2 α в периферической крови выявлена в 8 образцах. Экспрессия обоих маркеров выявлена у женщины из группы контроля и у 4 пациентов гематологического профиля (1 женщина с пароксизмальной ночной гемоглобинурией, 1 мужчина с МДС и 2 мужчин с ОМЛ). При этом HIF-1 α в основной группе выявлен у 2 женщин с ОМЛ из МДС, а в контрольной группе определен у 2 здоровых людей. Изолированная экспрессия HIF2 у гематологических пациентов не определена, а в группе контроля – у 2 мужчин. В группе обследуемых, экспрессирующих HIF, не установлены различия в зависимости от пола. Объединяющим фактором группы пациентов с экспрессией HIF было наличие анемии с показателями гемоглобина от 64 до 110 г/л (среднее значение 85 г/л). По этому поводу проводились корректирующие мероприятия в виде заместительной терапии гемокомпонентами, при наличии показаний – стимуляция эритропоэтином.

Всего из 64 исследуемых пациентов с гематологическими заболеваниями с МДС было 4 человека, у 2 – экспрессия HIF-1 α (50%). Применен описательный метод полученных результатов.

Таким образом, исследование по изучению содержания HIF в сыворотке крови у пациентов с заболеваниями крови продемонстрировало его низкую экспрессию, сравнимую с контрольной группой ($p > 0,05$). Очевидно, для поиска воспроизводимого и чувствительного метода определения HIF в периферической крови



Рис. Характеристика пациентов по гематологическим нозологиям

(для использования в клинической практике) необходимо продолжение проведения исследований и, вероятнее, изучение содержания HIF в костном мозге.

Заключение

Кислород (O₂) – ключевой акцептор электронов в окислительном фосфорилировании. При гипоксии активируется защитный механизм, снижающий потребление АТФ, включая подавление трансляции белков и активности ионных каналов. HIF представляет собой ключевой регулятор, который играет критическую роль в адаптации клеток и тканей к состояниям недостатка кислорода. Гипоксия индуцирует транскрипцию генов через семейство HIF (HIF-1α, HIF-2α, HIF-3α), которые формируют гетеродимеры с HIF-1β. HIF регулирует эритропоэз (ЭПО), ангиогенез (через VEGF), метаболизм (переключение на анаэробный гликолиз, β-окисление жирных кислот) и т. д. HIF способствует выживанию опухолевых клеток в условиях гипоксии, активируя анаэробный гликолиз (гексокиназа, ЛДГ), альтернативные источники энергии (глутаминолиз, β-окисление), антиоксидантные системы (защита от окислительного стресса). HIF-1α ассоциирован с агрессивностью опухолей, подавляет противоопухолевый иммунитет. Стабилизация HIF-1α при МДС происходит независимо от уровня кислорода, что связано с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом (накопление РФК, снижение GSH) и активацией сигнальных путей (mTOR, NF-κB). HIF-1α оказывает двойное действие, усиливает апоптоз клеток (через окислительный стресс), тем самым способствует «старению» КМ-МСК и поддерживает выживание патологических клонов, способствуя прогрессии МДС. Исходя из проведенного анализа литературы, путь, связанный с регуляцией синтеза HIF, играет большую роль в развитии и прогрессии МДС за счет влияния на синтез генов, про- и противовоспалительных молекул, процессы апоптоза и аутофагии. В настоящее время актуальна проблема диагностики, стратификации риска и терапии МДС. HIF-1α интегрирует метаболические, генетические и иммунные нарушения при МДС, играя двойную роль: поддержание стресса на ранних стадиях и стимуляция клональной прогрессии при трансформации. Таргетная терапия, направленная на редокс-баланс и гипоксические сигналы, может стать основой персонализированного подхода к лечению МДС. Одной из возможных точек воздействия на столь гетерогенные заболевания может являться HIF.

В нашем исследовании не было получено достаточно данных в закономерности увеличения экспрессии HIF в периферической крови у пациентов с МДС по причине малой выборки исследуемых, возможно, при расширении группы и анализе не только периферической крови, но и аспирата костного мозга результаты будут отличаться.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн — НВА, ВАС, ТАВ, МНС, ДВС, ЧВМ

Сбор и обработка материала — МНС, ДВС, ЧВМ

Написание текста — НВА, ВАС

Редактирование — НВА, ВАС

Литература / References

- Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) and HIF-2α in hypoxic gene regulation. *Mol Cell Biol.* 2003;23(24):9361–74. doi: 10.1128/MCB.23.24.9361-9374.2003
- Невзорова В.А., Черток В.М., Бродская Т.А., Селюкова П.А., Захарчук Н.В. Дисфункция митохондрий и сосудистое старение при коморбидной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;(1):10–16. [Nevzorova VA, Chertok VM, Brodskaya TA, Selyukova PA, Zakharchuk NV. Mitochondrial dysfunction and vascular aging in comorbid pathology. *Pacific Medical Journal.* 2022;(1):10–16 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-1-10-16
- Zhang J, Yao M, Xia S, Zeng F, Liu Q. Systematic and comprehensive insights into HIF-1 stabilization under normoxic conditions: implications for cellular adaptation and therapeutic strategies in cancer. *Cell Mol Biol Lett.* 2025;30:2. doi:10.1186/s11658-024-00682-7
- Stergiou IE, Kambas K, Poulaki A, Giannouli S, Katsila T, Dimitrakopoulou A, Vidali V, Mouchtouris V, Kloukina I, Xingi E, Pagakis SN, Probert L, Patrinos GP, Ritis K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Exploiting the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 and Pseudohypoxia in the Myelodysplastic Syndrome Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4099. doi: 10.3390/ijms22084099
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(4):207–213. [Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *RMZH. Meditsinskoe Obozrenie.* 2020;4(4):207–213 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213
- Li RL, He LY, Zhang Q, Liu J, Lu F, Duan HXY, Fan LH, Peng W, Huang YL, Wu CJ. HIF-1α is a Potential Molecular Target for Herbal Medicine to Treat Diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:4915–4949. doi: 10.2147/DDDT.S274980
- Коцуба А.Е., Черток В.М., Романова Т.Е. Особенности распределения HIF-1α- и HIF-2α-иммунопозитивных нейронов в коре головного мозга у старых крыс после экспериментального инфаркта миокарда. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2025;(1):34–39. [Kotsyuba AE, Chertok VM, Romanova TE. Distribution features of HIF-1α- and HIF-2α-immunopositive neurons in the cerebral cortex in old rats after experimental myocardial infarction. *Pacific Medical Journal.* 2025;(1):34–39 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-34-39
- Carrero P, Okamoto K, Coumailleau P, O'Brien S, Tanaka H, Poellinger L. Redox-regulated recruitment of the transcriptional coactivators CREB-binding protein and SRC-1 to hypoxia-inducible factor 1α. *Mol Cell Biol.* 2000;20:402–415.
- He W, Batty-Stuart S, Lee JE, Ohh M. Structural insights into hypoxia-inducible factor regulation. *J Mol Biol.* 2021;433(15):167244. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167244
- Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-Inducible Factor-1 in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis: Applications and Therapies. *BioMed Res Int.* 2015;2015:549412.

11. Bakleh MZ, Al Haj Zen A. The Distinct Role of HIF-1 α and HIF-2 α in Hypoxia and Angiogenesis. *Cells*. 2025;14(9):673. doi: 10.3390/cells14090673
12. Seo J, Jeong DW, Park JW, Lee KW, Fukuda J, Chun YS. Fatty-acid-induced FABP5/HIF-1 reprograms lipid metabolism and enhances the proliferation of liver cancer cells. *Commun Biol*. 2020;3:638. doi: 10.1038/s42003-020-01367-5
13. Shanmugasundaram K, Nayak B, Shim EH, Livi CB, Block K, Sudarshan S. The oncometabolite fumarate promotes pseudohypoxia through noncanonical activation of NF- κ B signaling. *J Biol Chem*. 2014;289(35):24691–9. doi: 10.1074/jbc.M114.568162
14. Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF-1 and HIF-2 and their novel inhibitors in cancer therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(7):667–682. doi: 10.1080/17460441.2019.1613370
15. Lv X, Li J, Zhang C, Hu T, Li S, He S, Yan H, Tan Y, Lei M, Wen M, Zuo J. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism. *Genes Dis*. 2017;4(1):19–24. doi: 10.1016/j.gendis.2016.11.003
16. Li T, Copeland C, Le A. Glutamine Metabolism in Cancer. In: Le A, editor. *The Heterogeneity of Cancer Metabolism*. 2nd edition. *Cham (CH): Springer*. 2021. doi: 10.1007/978-3-030-65768-0_2
17. Mylonis I, Simos G, Paraskeva E. Hypoxia-Inducible Factors and the Regulation of Lipid Metabolism. *Cells*. 2019;8(3):214. doi: 10.3390/cells8030214
18. Song CW, Kim H, Kim MS, Park HJ, Paek SH, Terezakis S, Cho LC. Role of HIF-1 α in the Responses of Tumors to Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2025;57(1):1–10. doi: 10.4143/crt.2024.255. Epub 2024 Jun 5.
19. Cortellino S, Longo VD. Metabolites and Immune Response in Tumor Microenvironments. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3898. doi: 10.3390/cancers15153898
20. Lau EY, Ho NP, Lee TK. Cancer Stem Cells and Their Microenvironment: Biology and Therapeutic Implications. *Stem Cells Int*. 2017;2017:3714190. doi: 10.1155/2017/3714190
21. Gojkovic M, Cunha PP, Darmasaputra GS, Barbieri L, Rundqvist H, Velić P, Johnson RS. Oxygen-Mediated Suppression of CD8⁺ T Cell Proliferation by Macrophages: Role of Pharmacological Inhibitors of HIF Degradation. *Front Immunol*. 2021;12:633586. doi: 10.3389/fimmu.2021.633586
22. Chen HW, Chen HY, Wang LT, Wang FH, Fang LW, Lai HY, Chen HH, Lu J, Hung MS, Cheng Y, Chen MY, Liu SJ, Chong P, Lee OK, Hsu SC. Mesenchymal stem cells tune the development of monocyte-derived dendritic cells toward a myeloid-derived suppressive phenotype through growth-regulated oncogene chemokines. *J Immunol*. 2013;190(10):5065–77. doi: 10.4049/jimmunol.1202775
23. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33(3):127–148. doi: 10.1093/intimm/dxaa078
24. Shen Z, Yu N, Zhang Y, Jia M, Sun Y, Li Y, Zhao L. The potential roles of HIF-1 α in epithelial-mesenchymal transition and ferroptosis in tumor cells. *Cell Signal*. 2024;122:111345. doi: 10.1016/j.cellsig.2024.111345
25. Bernstein N, Spencer Chapman M, Nyamondo K, Chen Z, Williams N, Mitchell E, Campbell PJ, Cohen RL, Nangalia J. Analysis of somatic mutations in whole blood from 200,618 individuals identifies pervasive positive selection and novel drivers of clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2024;56(6):1147–1155. doi: 10.1038/s41588-024-01755-1
26. Awada H, Thapa B, Visconte V. The Genomics of Myelodysplastic Syndromes: Origins of Disease Evolution, Biological Pathways, and Prognostic Implications. *Cells*. 2020;9(11):2512. doi: 10.3390/cells9112512
27. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, Yoon CJ, Ellis P, Wedge DC, Pellagatti A, Shlien A, Groves MJ, Forbes SA, Raine K, Hinton J, Mudie LJ, McLaren S, Hardy C, Latimer C, Della Porta MG, O'Meara S, Ambaglio I, Galli A, Butler AP, Walldin G, Teague JW, Quek L, Sternberg A, Gambacorti-Passerini C, Cross NC, Green AR, Boultonwood J, Vyas P, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Cazzola M, Stratton MR, Campbell PJ; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2013;122(22):3616–27; quiz 3699. doi: 10.1182/blood-2013-08-518886
28. Jing Q, Zhou C, Zhang J, Zhang P, Wu Y, Zhou J, Tong X, Li Y, Du J, Wang Y. Role of reactive oxygen species in myelodysplastic syndromes. *Cell Mol Biol Lett*. 2024;29(1):53. doi: 10.1186/s11658-024-00570-0
29. Miller LH, Qu CK, Pauly M. Germline mutations in the bone marrow microenvironment and dysregulated hematopoiesis. *Exp Hematol*. 2018;66:17–26. doi: 10.1016/j.exphem.2018.07.001
30. Qu B, Han X, Zhao L, Zhang F, Gao Q. Relationship of HIF-1 α expression with apoptosis and cell cycle in bone marrow mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome. *Mol Med Rep*. 2022;26(1):239. doi: 10.3892/mmr.2022.12755
31. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014;505:327334. doi: 10.1038/nature12984
32. Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood*. 2008;111(3):1327–33. doi: 10.1182/blood-2007-02-074997
33. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*. 2006;126(6):1121–33. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.035
34. Poon Z, Dighe N, Venkatesan SS, Cheung AMS, Fan X, Bari S, Hota M, Ghosh S, Hwang WYK. Bone marrow MSCs in MDS: contribution towards dysfunctional hematopoiesis and potential targets for disease response to hypomethylating therapy. *Leukemia*. 2019;33(6):1487–1500. doi: 10.1038/s41375-018-0310-y
35. Rashid M, Zadeh LR, Baradaran B, Molavi O, Ghesmati Z, Sabzichi M, Ramezani F. Up-down regulation of HIF-1 α in cancer progression. *Gene*. 2021;798:145796. doi: 10.1016/j.gene.2021.145796
36. Zhang Y, Liu D, Hu H, Zhang P, Xie R, Cui W. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother*. 2019;120:109464. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109464
37. Peddie CM, Wolf CR, McLellan LI, Collins AR, Bowen DT. Oxidative DNA damage in CD34⁺ myelodysplastic cells is associated with intracellular redox changes and elevated plasma tumour necrosis factor- α concentration. *Br J Haematol*. 1997;99(3):625–31. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.4373247.x
38. Bae T, Hallis S.P, Kwak M.K. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. *Exp Mol Med*. 2024;56:501–514. doi: 10.1038/s12276-024-01180-8
39. Takubo K, Goda N, Yamada W. Regulation of the HIF-1 α level is essential for hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010;7(3):391–402. doi: 10.1016/j.stem.2010.06.020
40. Hayashi Y, Zhang Y, Yokota A, Yan X, Liu J, Choi K, Li B, Sashida G, Peng Y, Xu Z, Huang R, Zhang L, Freudiger GM, Wang J, Dong Y, Zhou Y, Wang J, Wu L, Bu J, Chen A, Zhao X, Sun X, Chetal K, Olsson A, Watanabe M, Romick-Rosendale LE, Harada H, Shih LY, Tse W, Bridges JP, Caligiuri MA, Huang T, Zheng Y, Witte DP, Wang QF, Qu CK, Salomonis N, Grimes HL, Nimer SD, Xiao Z, Huang G. Pathobiological Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov*. 2018;8(11):1438–1457. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1203
41. Kaisrlikova M, Vesela J, Kundrat D, Votavova H, Dostalova Merkerova M, Krejčík Z, Divoky V, Jedlicka M, Fric J, Klema J, Mikulenkova D, Stastna Markova M, Lauermannova M, Mertova J, Soukupova Maaloufova J, Jonasova A, Cermak J, Belickova M. RUNX1 mutations contribute to the progression of MDS due to disruption of antitumor cellular defense: a study on patients with lower-risk MDS. *Leukemia*. 2022;36(7):1898–1906. doi: 10.1038/s41375-022-01584-3

42. Stergiou IE, Kambas K, Poulaki A, Giannouli S, Katsila T, Dimitrakopoulou A, Vidali V, Mouchtouris V, Kloukina I, Xingi E, Pagakis SN, Probert L, Patrinos GP, Ritis K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Exploiting the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 and Pseudohypoxia in the Myelodysplastic Syndrome Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4099. doi: 10.3390/ijms22084099
43. Zhang K, Jin D, Zhao X, Lu B, Guo W, Ren R, Wu S, Zhang J, Li Y. HIF-1 α -Induced Mitophagy Regulates the Regenerative Outcomes of Stem Cells in Fat Transplantation. *Cell Transplant*. 2023;32:9636897231210750. doi: 10.1177/09636897231210750
44. Liang HW, Luo B, Du LH, He RQ, Chen G, Peng ZG, Ma J. Expression significance and potential mechanism of hypoxia-inducible factor 1 alpha in patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer Med*. 2019;8(13):6021–6035. doi: 10.1002/cam4.2447
45. Luo Y, Wang X, Shen J, Yao J. Macrophage migration inhibitory factor in the pathogenesis of leukemia (Review). *Int J Oncol*. 2021;59(2):62. doi: 10.3892/ijo.2021.5242
46. Vukotić M, Kapor S, Simon F, Cokic V, Santibanez JF. Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies: Immunotherapeutic opportunities. *Heliyon*. 2024;10(3):e25081. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25081
47. Lawson H, Holt-Martyn JP, Dembitz V, Kabayama Y, Wang LM, Bellani A, Atwal S, Saffoon N, Durko J, van de Lagemaat LN, De Pace AL, Tumber A, Corner T, Salah E, Arndt C, Brewitz L, Bowen M, Dubusse L, George D, Allen L, Guitart AV, Fung TK, So CWE, Schwaller J, Gallipoli P, O'Carroll D, Schofield CJ, Kranc KR. The selective prolyl hydroxylase inhibitor IOX5 stabilizes HIF-1 α and compromises development and progression of acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2024;5(6):916–937. doi: 10.1038/s43018-024-00761-w
48. Velasco-Hernandez T, Hyrenius-Wittsten A, Rehn M, Bryder D, Cammenga J. HIF-1 α can act as a tumor suppressor gene in murine acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014;124(24):3597–607. doi: 10.1182/blood-2014-04-567065

УДК 616-008.3/5

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-21-26



Компонентный состав организма в изучении процессов старения

П.В. Матренина¹, М.А. Кабалык^{1,2}, М.М. Иванюк¹, Н.Г. Плехова², О.Ю. Агеева¹¹ Госпиталь для ветеранов войн, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Статья посвящена проблеме исследования компонентного состава тела. В обзоре представлены методы антропометрического исследования, оценена их доступность и точность. Выделены преимущества исследования биоимпеданса как наиболее доступного и точного метода, показана возможность его использования в клинической практике и научных исследованиях. Описаны отдельные компоненты тела, а также показаны изменения компонентного состава тела по мере старения организма. Сделан вывод о необходимости установления взаимосвязи компонентов состава тела и их изменений с функциональными возможностями человека, различными вариантами старения.

Ключевые слова: биоимпеданс, компонентный состав тела, жировая масса, тощая масса, старение

Поступила в редакцию: 13.04.2025. Получена после доработки: 18.04.2025, 28.05.2025, 08.08.2025.

Принята к публикации: 10.09.2025

Для цитирования: Матренина П.В., Кабалык М.А., Иванюк М.М., Плехова Н.Г., Агеева О.Ю. Компонентный состав организма в изучении процессов старения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:21–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-21-26

Для корреспонденции: Кабалык Максим Александрович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-0054-0202; e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Body composition analysis in the study of aging

P.V. Matrenina¹, M.A. Kabalyk^{1,2}, M.M. Ivaniuk¹, N.G. Plekhova², O.Y. Ageeva¹¹ Hospital for War Veterans, Vladivostok, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

This article addresses the problem of body composition analysis. The methods of anthropometric research are reviewed with a focus on their accessibility and accuracy. The advantages of bioelectrical impedance analysis as the most accessible and accurate method are highlighted. The possibility of its use in clinical practice and scientific research is shown. The individual components of the body are described, as well as changes in body composition during aging. The conclusion is made about the importance of establishing relationships between body composition changes and human functional capabilities, as well as various aging types.

Keywords: bioimpedance, body composition, fat mass, lean mass, aging

Received 13 April 2025; Revised 18 April, 28 May, 8 August 2025; Accepted 10 September 2025

For citation: Matrenina P.V., Kabalyk M.A., Ivaniuk M.M., Plekhova N.G., Ageeva O.Y. Body composition analysis in the study of aging. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:21–26. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-21-26

Corresponding author: Maksim A. Kabalyk, Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Leading Research Fellow, Interdisciplinary Research Center, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-0054-0202; e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Состояние здоровья пожилых людей становится приоритетом ввиду глобальной тенденции к постарению населения. Это подчеркивает актуальность более глубокого понимания физиологических изменений, ассоциированных со старением [1]. Процесс старения связан с такими изменениями состава тела, как увеличение содержания жира, особенно абдоминального, снижение мышечной массы [2]. Перечисленные изменения непосредственно связаны со снижением функциональных возможностей у лиц пожилого и старческого возрастов. Измерение компонентного состава тела представляет собой современный метод функциональной диагностики, позволяющий оценить содержание мышечной, жировой ткани, активной клеточной массы, жидкости в организме [3]. Это дает возможность изучать физиологические изменения, связанные с возрастом, проводить сопоставления с функциональными

возможностями, осуществлять поиск предикторов утраты автономности у пожилых людей.

Целью данного обзора является анализ имеющихся данных о методах изучения состава организма, происходящих по мере старения, а также определение вектора и целей дальнейших изысканий.

Методы измерения состава тела

Антропометрические измерения подразделяются на прямые и косвенные. К прямым методам измерения состава тела относятся: аутопсийный метод, компьютерная томография (КТ), двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), магнитно-резонансная томография (МРТ). DXA позволяет оценить жировую и безжировую массу, минеральную плотность костей, а также подкожный и висцеральный жир, однако метод может быть неточен у людей с низкой

массой тела или ожирением [4]. КТ использует шкалу тканей Хаунсфилда для дифференциации типа ткани, а МРТ позволяет разделять воду и жир, а также определяет скелетные мышцы. Недостатком этих исследований является их высокая стоимость, низкая доступность. Кроме того, применение КТ ограничено дозой ионизирующего излучения [2].

К косвенным методам оценки компонентного состава тела можно отнести расчет индекса массы тела (ИМТ), биоимпедансометрию, измерение окружности талии, соотношения талии и бедер, измерение толщины кожной складки. Преимущество косвенных методов заключается в их неинвазивности, скорости выполнения, дешевизне. Однако косвенные методы имеют и ряд недостатков: отсутствие согласованности между протоколами выполнения измерения окружности талии и толщины кожной складки, возможность ошибок при выполнении этих измерений. ИМТ не может дифференцировать жировую и мышечную массу тела, а также подкожную жировую клетчатку и висцеральный жир [2].

Несмотря на очевидные недостатки, ИМТ является важным показателем ожирения, так как каждое увеличение ИМТ на 5 кг/м^2 связано с увеличением общей смертности на 30%, сердечно-сосудистой смертности – на 40%, а также диабетической, печеночной и почечной смертности – на 60–120%. Кроме того, высокий ИМТ, независимо от пола и других сопутствующих факторов, является фактором риска снижения когнитивных функций [5].

Биоимпедансометрия является доступным, неинвазивным и достаточно точным методом. В основе лежит различие электрического сопротивления жира и тощих тканей, что позволяет определить долю жировой ткани, воды и тощаковой массы тела [6]. Это делается на основе прогностических уравнений, которые базируются на предположениях о составе тела и гидратации тканей, основанных на средних значениях популяции. Во время измерения через электроды на коже пациента пропускается ток слабой силы, который следует по пути наибольшей проводимости тканей, как правило, через жидкости с высокой концентрацией ионов [7]. Таким образом, ток с большей вероятностью будет проходить через мышечную ткань, содержащую большее количество воды, чем через жировую, имеющую меньшее количество воды и, следовательно, меньшую проводимость. Клеточные мембраны пропускают ток только высокой частоты. Электрическое сопротивление измеряется как импеданс (Z , Ом), который зависит от сопротивления (R , Ом), отражающего внутри- и внеклеточную жидкость, и емкостного сопротивления (X_C , Ом), отражающего электрическую емкость клеточных мембран (C , нФ). Однако метод имеет погрешность в 8–9%. Кроме того, его недостатком является отсутствие стандартизации, [8].

Несмотря на богатый арсенал методов в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» измерения состава тела [2]. Однако относительная дешевизна,

простота исполнения, низкий уровень погрешности измерений делают биоимпеданс весьма интересным и перспективным методом оценки физиологических изменений компонентного состава тела.

Основные параметры, исследуемые при биоимпедансометрии

Определение содержания мышечной, жировой тканей, жидкости в организме предоставляет новые возможности в диагностике недостаточности питания, оценке эффективности диуретической терапии. Наибольшее широкое применение приобрел анализ биоэлектрического импеданса [3].

Перечень параметров состава тела, оцениваемых методом биоимпедансного анализа, включает абсолютные и относительные показатели. В зависимости от методики измерений абсолютные показатели определяют как для всего тела, так и для его отдельных регионов (сегментов). К абсолютным показателям относятся жировая (ЖМТ) и безжировая (тощая) массы тела (БМТ, ТМ), активная клеточная (АКМ) и скелетно-мышечная массы (СММ), общая вода организма (ОВО), клеточная и внеклеточная жидкости (КЖ, ВКЖ). Наряду с ними рассчитываются относительные (приведенные к массе тела, тощей массе или другим величинам) показатели состава тела. Относительные показатели используются для сопоставления пациентов и групп пациентов, в том числе различающихся по полу, возрасту, телосложению и состоянию здоровья. При этом выбираются такие показатели, которые наиболее адекватно для рассматриваемой группы пациентов отражают ее особенности [9].

Внедрение современных технологий исследования состава тела человека с использованием аппаратов комплексного обследования позволяет получить новые данные для клинической медицины, в частности провести оценку жировой массы как депо энергии организма, уровня жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и судить о риске возникновения атеросклероза и/или инфаркта миокарда. Оценка показателей тощей массы дает возможность установить параметры основного обмена веществ, потребления энергии и расчетов суточного питания [7]. Основной обмен, коррелируя с показателями клеточной массы, указывает на низкий уровень питания и чувство голода у обследуемых. Фазовый угол биоимпеданса ученые рассматривают как количественный показатель состояния работоспособности мышц и интенсивности обмена веществ индивида [10].

Жировая масса тела. Под жировой массой тела понимается масса всех липидов в организме. Жировая масса тела является наиболее изменчивым компонентом состава тела человека. Границы популяционной изменчивости процентного содержания жира в организме составляют 6–60 и более процентов массы тела. В норме содержание жира в организме мужчин спортивного телосложения составляет около 15%, а у женщин – около 20% массы тела. У больных ожирением этот показатель увеличен более чем вдвое [11].

Согласно анатомической классификации различают существенный жир, входящий в состав белково-липидного комплекса большинства клеток организма (например, фосфолипиды клеточных мембран), и несущественный жир (триглицериды жировых тканей) [9].

Существенный жир необходим для нормальной жизнедеятельности органов и тканей. Считается, что относительное содержание существенного жира весьма стабильно и составляет около 2% безжировой массы. Несущественный жир образует основной запас метаболической энергии и выполняет функцию термоизоляции внутренних органов. Он состоит из подкожного и внутреннего жира. Подкожный жир распределен вдоль поверхности тела относительно равномерно [12].

Внутренний (висцеральный) жир сосредоточен главным образом в брюшной полости. Установлено, что риск развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, связанных с избыточной массой тела, коррелирует выше с содержанием внутреннего, а не подкожного жира [13].

В исследовании, целью которого было сопоставление особенностей компонентного состава тела, полученных с помощью биоимпеданса, с данными состояния печени и биохимическими показателями, было показано, что увеличение размеров талии при небольшом увеличении подкожного абдоминального жира (менее 3 см) позволяет предполагать увеличение висцерального абдоминального жира [14].

В момент рождения процентное содержание жира в организме составляет 10–15% массы тела независимо от пола, к 6 месяцам увеличивается до примерно 30%, затем постепенно снижается. К 5–6 годам начинают формироваться половые различия в развитии жировых отложений [9].

У взрослых людей жировая масса медленно растет с возрастом. Темп увеличения жировой массы составляет в среднем 0,37 и 0,41 кг/год у мужчин и женщин соответственно, причем у женщин с возрастом он несколько увеличивается, а у мужчин замедляется. У мужчин к 40–50 годам среднепопуляционное значение жировой массы тела достигает максимума с тенденцией к последующему уменьшению. У женщин наблюдается двустадийное увеличение абсолютной жировой массы: первая стадия завершается к 40 годам фазой относительной стабилизации, дальнейший прирост происходит начиная с 60 лет [15].

Люди с высоким процентом жира в организме подвержены большему риску сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, нескольких типов рака и ранней смертности [16].

Показатель процента жировой массы в организме позволяет судить о степени ожирения и риске ХНИЗ. Классификация ожирения по проценту жировой массы, в отличие от классификации по ИМТ, позволяет избежать ложного диагноза ожирение у лиц с большой мышечной массой, выявлять ожирение при нормальном весе при саркопении [17].

Безжировая масса тела состоит из воды, мышечной массы, массы скелета и других составляющих. По сравнению с жировой массой тела, индивидуальные возрастные изменения безжировой массы тела носят более устойчивый характер и находятся под более жестким генетическим контролем [18]. Безжировая масса тела увеличивается в период роста организма, относительно стабильна в зрелом возрасте и может снижаться в процессе старения. В период полового созревания у мальчиков нарастание мышечной и скелетной массы происходит более быстрыми темпами. В процессе старения безжировая масса тела снижается быстрее у мужчин [19].

Средняя доля безжировой (тощей) массы женщин в возрасте 16–20 лет составляет до 78% от массы тела, затем отмечается тенденция к ее снижению и в зрелом возрасте достигает 67,5%, а к пожилому возрасту – минимальной средней отметки в 64%. В старческом возрасте выявлено увеличение безжировой массы до 71%. В составе тощей массы возможно определить скелетно-мышечный компонент (скелетно-мышечную массу), который является показателем уровня физического развития и тренированности индивидуума [20].

Мышечная масса, полученная с помощью биоимпеданса, представляется перспективным биомаркером саркопении, хорошо коррелируя с анализом КТ [21].

Определение мышечной массы имеет большое значение для разграничения саркопенического ожирения от несаркопенического, поскольку первое повышает риск неблагоприятного исхода [16]. Кроме того, быстрая потеря мышечной массы является сильным независимым предиктором заболеваемости, смертности, ухудшения физического функционирования и качества жизни [21].

Общая вода. Наибольший по массе компонент состава тела. В норме общая вода составляет около 55% массы тела у женщин и 60% у мужчин. Основной вклад в возрастные изменения общей гидратации организма вносит процентное содержание слабогидратированной жировой ткани; в адипоцитах содержание воды составляет 5–10%, в жировой ткани – до 30% [9].

В отличие от общей гидратации тела гидратация безжировой массы тела характеризуется узкими границами изменчивости. У новорожденных она составляет около 80%, к 10–15 годам снижается примерно до 73%. Эти изменения сопровождаются увеличением относительного содержания белков и минералов в безжировой массе тела с увеличением ее плотности. Содержание воды в безжировой массе тела у здоровых взрослых людей составляет 73,2%. Данные об изменении гидратации безжировой массы тела в период старения противоречивы [22].

Общий объем воды включает в себя две составляющие, первая из которых – внутриклеточная жидкость (ВКЖ), объем которой постоянен и поддерживается за счет гидромеханического и осмотического механизма. Средний объем ВКЖ составляет 16–22 % от массы тела. Вторая составляющая ОВ – внеклеточная жидкость,

средний объем которой у мужчин составляет 50–65 %, у женщин – 45–60 % [20].

Активная клеточная масса. Этот показатель трактуется как белковая масса тела или сумма масс скелетно-мышечной ткани и внутренних органов. В клинической практике отношение активной клеточной массы к безжировой массе тела применяется для оценки достаточности белкового питания и выраженности гиподинамии [22]. Показатель активной клеточной массы увеличивается в период роста организма, стабилизируется в зрелом возрасте и снижается в процессе старения [20].

Основной обмен. Параметр определяется процентным содержанием скелетно-мышечной массы, объемом активной клеточной массы и характеризуется затратами энергии (ккал) на 1 м² поверхности тела [20].

Основной обмен взрослого здорового человека составляет примерно 1 ккал на 1 кг массы тела за 1 час. Величина основного обмена зависит от пола, возраста, роста, массы, температуры тела и др. У детей основной обмен растет с увеличением массы тела. У мужчин основной обмен увеличивается до 30–40 лет и в дальнейшем постепенно снижается со скоростью 0,5–1% в год [9].

Имеются различия в уровне основного обмена в зависимости от возраста обследуемого: уровень общего обмена у женщин увеличивается начиная от периода юности и достигает пика в зрелом возрасте, после чего находится приблизительно на одном уровне до пожилого возраста. Спад данного показателя и его минимальные значения регистрируются в старческом возрасте [20].

Величина основного обмена зависит от уровня развития скелетно-мышечной ткани. При одинаковых росте и массе тела значения основного обмена у людей атлетического телосложения на 10–15% выше, чем при избыточном содержании жира в организме. При ожирении 2-й степени значения основного обмена в среднем на 20–25%, а при ожирении 3-й степени – на 30% ниже, чем у здоровых людей [22].

Компонентный состав тела во многом зависит от возраста, образа жизни, особенностей питания. Так, данные поперечного исследования, проведенного среди бразильцев в возрасте от 5 лет и старше, с медианным возрастом 27,0 года с участием 1240 человек, свидетельствуют о том, что возраст был связан со всеми параметрами состава тела в большинстве перцентилей у обоих полов, показывая тенденцию к увеличению жировой массы с возрастом без существенной разницы между возрастными группами, в то время как безжировая масса имела тенденцию быть выше в детстве и взрослом возрасте, а затем быть ниже у пожилых людей [23].

Возрастные изменения состава тела

Старение связано с медленной потерей веса, которая ускоряется после 75 лет. Однако потеря веса происходит за счет снижения межклеточной жидкости и безжировой массы, которая включает в себя скелетную

мускулатуру, массу висцеральных органов и костную ткань [5]. В то же время набор жировой массы сохраняется до 75 лет и сопровождается перераспределением жировой ткани: висцеральным ожирением и отложением жира в костном мозге. После 75 лет начинается потеря жировой массы, что приводит к еще более резкой потере веса. Характер и величина возрастного снижения мышечной массы различаются в зависимости от пола и исходного физического состояния [2].

Следствием возрастных изменений компонентного состава тела является снижение мышечной массы и силы, нарушение равновесия, ухудшение осанки. В клинических исследованиях установлена взаимосвязь между саркопенией и снижением уровня метаболизма, дегидратацией, риском падения, травмами [24].

Саркопения определяется как прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, подразумевающее ускоренную потерю мышечной массы, силы и функции. Оно связано с увеличением неблагоприятных исходов, включая проблемы с равновесием, падения, снижение функциональности, слабость и смертность. Потеря подвижности является одним из основных последствий возрастного ухудшения состояния скелетных мышц и основной причиной снижения самостоятельности. Кроме того, саркопения связана с худшим восстановлением физического функционирования после госпитализации, снижает скорость выписки и увеличивает уровень зависимости от посторонней помощи после госпитализации [1].

Как саркопения, так и саркопеническое ожирение, при котором снижение безжировой массы сочетается с повышением жировой массы, признаются важными проблемами питания, которые подвергают пожилых людей более высокому риску заболеваемости и смертности [16].

Считается, что саркопения – один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [25].

Наиболее крупным исследованием возрастного изменения состава тела является Health ABC [26], которое было основано в 1997 году как наблюдательное эпидемиологическое когортное исследование, сосредоточенное на факторах риска снижения функций у здоровых пожилых людей. Когорта Health ABC включала 3075 мужчин и женщин в возрасте 70–79 лет [26]. Исследование показало, что у пожилых людей наблюдается тенденция к снижению всех компонентов состава тела, за исключением межмышечного жира, который со временем увеличивается. Потеря мышечной площади бедра была ассоциирована с более высокой смертностью как у мужчин, так и у женщин [26].

Кроме того, было показано, что более сильным предиктором смертности является сила мышц, а не безжировая масса или площадь мышц. Сила мышц изменялась примерно на 3–4% в год, в то время как безжировая масса изменялась примерно на 1% в год, при этом сила мышц снижалась, даже если безжировая масса увеличивалась [26].

Независимо от определения саркопении, возрастной потери массы и силы скелетных мышц как низкая мышечная масса, так и сниженная мышечная функция являются широко распространенными и важными факторами риска инвалидности и смертности при старении [1]. Поперечные и проспективные исследования, изучающие связь между региональной мышечной массой и результатами в отношении здоровья, показали, что низкий индекс скелетных мышц (масса скелетных мышц/масса тела, выраженная в процентах) связан с повышенной вероятностью функциональных нарушений и инвалидности [5].

Заключение

Компонентный состав организма – важный физиологический параметр, отражающий не только структуру, но и функциональные возможности организма. Вариабельность отдельных элементов состава тела позволяет давать оценку возрастным изменениям, предсказывать снижение физических возможностей и неблагоприятные сценарии старения.

В обзоре показаны возможности применения биоимпеданса в клинической практике и научных исследованиях. Данный метод имеет существенные преимущества по сравнению с другими способами антропометрического исследования. Наибольший интерес в аспекте изучения физиологических особенностей старения имеют параметры мышечной массы, тощей массы, жировой массы, воды в организме. Несмотря на значительные успехи в методологических аспектах исследования компонентного состава организма, остаются малоизученными взаимосвязи указанных параметров с функциональными возможностями индивида. Отсутствуют данные о молекулярно-клеточных связях изменений параметров компонентного состава тела с различными вариантами старения.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источники финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации согласно государственному заданию №056-00055-24-00 «Структурные и клеточно-молекулярные механизмы возрастного ремоделирования соединительной ткани при заболеваниях опорно-двигательного аппарата».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МПВ, КМА

Сбор и обработка материала – ПНГ, АОЮ

Написание текста – АОЮ, ПНГ, МПВ, ИММ, КМА

Редактирование – КМА, МПВ

Литература / References

- Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, Potes Y, Caballero B, Vega-Naredo I, Coto-Montes A, Garcia-Gonzalez C. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15039. doi: 10.3390/ijms232315039
- Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications*. 2019;33(6):451–459. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007
- Ward LC. Electrical Bioimpedance: From the Past to the Future. *J Electr Bioimpedance*. 2021;12(1):1–2. doi: 10.2478/jeib-2021-0001
- Buso G, Favre L, Vionnet N, Gonzalez-Rodriguez E, Hans D, Puder JJ, Dubath C, Eap CB, Raffoul W, Collet TH, Mazzolai L. Body Composition Assessment by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry: A Useful Tool for the Diagnosis of Lipedema. *Obes Facts*. 2022;15(6):762–773. doi: 10.1159/000527138
- Wagner KH, Cameron-Smith D, Wessner B, Franzke B. Biomarkers of Aging: From Function to Molecular Biology. *Nutrients*. 2016;8(6):338. doi: 10.3390/nu8060338
- Campa F, Coratella G, Cerullo G, Noriega Z, Francisco R, Charrier D, Irurtia A, Lukaski H, Silva AM, Paoli A. High-standard predictive equations for estimating body composition using bioelectrical impedance analysis: a systematic review. *J Transl Med*. 2024;22(1):515. doi: 10.1186/s12967-024-05272-x
- Sweatt K, Garvey WT, Martins C. Strengths and Limitations of BMI in the Diagnosis of Obesity: What is the Path Forward? *Curr Obes Rep*. 2024;13(3):584–595. doi: 10.1007/s13679-024-00580-1
- Quist JR, Isidor SD, Hvas CL, Iversen PR, Jødal L, Rud CL, & Brantlov S. Bioelektrisk impedans-analyse til vurdering af kropssammensætning. *Ugeskrift for læger*. 2025;187(6):04240287. doi: 10.61409/V04240287
- Bioelectric impedance analysis of human body composition / Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrinskaya IG, Rudnev SG. – М. : Science, 2009, 215 p.
- Bocharin IV, Guryanov MS, Martusevich AK Comparison of bioimpedance indicators of special medical group students with body weight deviations depending on gender. *Health, Physical Culture and Sports*. 2021;3 (23):39–48.
- Sleiman R, Abdelkader W, AlTannir D. Assessing the Body Composition of "Picky Eaters" Using Body Impedance Analysis: An Experience From a Tertiary Care Center. *Cureus*. 2024;16(5):e60538. doi: 10.7759/cureus.60538
- Fahami M, Hojati A, Farhangi MA. Body shape index (ABSI), body roundness index (BRI) and risk factors of metabolic syndrome among overweight and obese adults: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):230. doi: 10.1186/s12902-024-01763-6
- Liu X, He M, Li Y. Adult obesity diagnostic tool: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(17):e37946. doi: 10.1097/MD.00000000000037946
- Жарнова В.В., Слизович Т.Н., Чекедь А.В., Чугай Н.В., Башун Н.З.. Применение метода векторного анализа биоимпеданса для оценки статуса гидратации у пациентов с диффузными изменениями печени. *Новости медико-биологических наук*. 2019;19(4):48–54. [Zharnova VV, Slizevich TN, Chekel AV, Chugai NV, Bashun NZ. The use of vector bioimpedance analysis to assess the hydration status in patients with diffuse liver changes. *News of Biomedical Sciences*. 2019;19(4):48–54 (In Russ.)].
- Autret K, Bekelman TA. Socioeconomic Status and Obesity. *J Endocr Soc*. 2024;8(11):bvae176. doi: 10.1210/jendso/bvae176
- Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients*. 2021;13(8):2493. doi: 10.3390/nu13082493
- Анищенко А.П., Архангельская А.Н., Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г. Сопоставимость антропометрических измерений и результатов биоимпедансного анализа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;1:138–141. [Anishchenko AP, Arkhangelskaya AN, Rogoznaya EV, Ignatov NG, Gurevich KG. Comparability of anthropometric measurements and bioimpedance analysis results. *Journal of New Medical Technologies*. 2016;1:138–141 (In Russ.)]

18. Liu S, He Y, Yu G, Song C, Wang D, Liu L, Liang H, Wan H, Shen J. Association of muscle mass, grip strength and fat-to-muscle ratio and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in a middle-to-elderly aged population. *Ann Med*. 2024;56(1):2390169. doi: 10.1080/07853890.2024.2390169
19. Maw AA, Thwin T, Owino VO, Ward LC. Development of a bioelectrical impedance analysis-based prediction equation for body composition of rural children aged 4-8 years in Myanmar. *Nutr Health*. 2024 Jun 11:2601060241260983. doi: 10.1177/02601060241260983
20. Перевощикова Н.К., Селиверстов И.А., Дракина С.А., Черных Н.С. Биоимпедансный анализ в клинической практике. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;3(86):11–20 [Perevoshchikova NK, Seliverstov IA, Drakina SA, Chernykh NS. Bioimpedance analysis in clinical practice. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;3(86):11–20 (In Russ.)]. doi 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20
21. Moonen HPFX, Van Zanten ARH. Bioelectric impedance analysis for body composition measurement and other potential clinical applications in critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(4):344–353. doi: 10.1097/MCC.0000000000000840
22. Webb MD, Melough MM, Earthman CP, Katz SE, Pacanowski CR. Associations between anthropometry, body composition, and body image in athletes: a systematic review. *Front Psychol*. 2024;15:1372331. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1372331
23. Amaral MA, Mundstock E, Scarpato CH, Cañon-Montañez W, Mattiello R. Reference percentiles for bioimpedance body composition parameters of healthy individuals: A cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100078. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100078
24. Гериатрия: национальное руководство / под ред. О.Н. Ткачевой, Е.В. Фроловой, Н.Н. Яхно. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 720 с. [Geriatrics: a national guide / edited by O.N. Tkacheva, E.V. Frolova, N.N. Yakhno. Moscow: GEOTAR-Media, 2023. 720 p. (In Russ.)].
25. Golovanova ED, Ayrapetov KV. Bioimpedancemetry in early prevention of sarcopenia in the elderly in outpatient care. *Clin Gerontol*. 2021;27(9–10):3–9.
26. Newman AB, Visser M, Kritchevsky SB, Simonsick E, Cawthon PM, Harris TB. The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study—Ground-Breaking Science for 25 Years and Counting. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):2024–2034. doi: 10.1093/gerona/glad167

УДК 616.831-006.6: 615.277.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34



Фармакологическая регуляция стволовых клеток глиобластомы: реальность и перспективы

О.И. Пак

Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Глиобlastома представляет собой наиболее агрессивную первичную нейроэпителиальную опухоль центральной нервной системы, характеризующуюся исключительно неблагоприятным прогнозом. Несмотря на комплексный терапевтический подход, включающий максимально возможную хирургическую резекцию с последующей радио- и химиотерапией, клинический исход остается неудовлетворительным: медиана общей выживаемости пациентов не превышает 15 месяцев. Ключевым патогенетическим фактором, определяющим резистентность к терапии и неизбежное рецидивирование опухоли, является наличие в ее структуре популяции опухолевых стволовых клеток (ОСК). Обсуждается идея создания новой циторегуляторной стратегии лечения глиобластомы, основанной на протеом-персонализированном подборе молекулярных мишеней, включая подавление β -катенина в опухолевых стволовых клетках (ОСК) с применением препаратов, преодолевающих гематоэнцефалический барьер. Важным компонентом данной стратегии является регуляция микроокружения ОСК путем блокирования сигнальной оси CXCR4/CXCL12. Стратегия также включает подавление механизмов привлечения иммуносупрессивных клеток (Т-регуляторных лимфоцитов и миелоидных супрессорных клеток) в опухолевый очаг, что способствует восстановлению эффективного противоопухолевого иммунного ответа. Декларируется идея создания высокотехнологичных лекарственных препаратов аутологических CD45⁺ клеток, реактивированных *ex vivo*, с использованием экзогенной ДНК или РНК, транслирующих воспалительный сигнал в микроокружение ОСК.

Ключевые слова: глиобlastома, опухолевые стволовые клетки (ОСК), микроокружение, рецептор CXCR4, таргетная терапия, высокотехнологичные лекарственные препараты

Поступила в редакцию: 24.03.2025. Получена после доработки: 31.05.2025, 17.07.2025. Принята к публикации: 21.07.2025

Для цитирования: Пак О.И. Фармакологическая регуляция стволовых клеток глиобластомы: реальность и перспективы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:27–34. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34

Для корреспонденции: Пак Олег Игоревич – к.м.н., доцент департамента хирургических дисциплин Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета (690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: pak.oi@dvvf.ru

Pharmacological regulation of glioblastoma stem cells: Current state and future prospects

O.I. Pak

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

Glioblastoma is the most aggressive primary neuroepithelial tumor of the central nervous system, characterized by an exceptionally poor prognosis. Despite the current integrative therapeutic approach, including maximal surgical resection followed by radiotherapy and chemotherapy, the clinical outcome remains unsatisfactory with the median overall survival of patients not exceeding 15 months. A key pathogenetic factor determining therapy resistance and inevitable tumor recurrence is the presence of a population of tumor stem cells (TSCs) in its structure. In this article, the author discusses the development of a new cytoregulatory strategy for glioblastoma treatment based on proteome-personalized molecular targeting, including the suppression of β -catenin in TSCs by drugs capable of passing the blood–brain barrier. This strategy is based on the regulation of the TSC microenvironment by blocking the CXCR4/CXCL12 signaling axis and suppression of the mechanisms that recruit immunosuppressive cells (T-regulatory lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells) to the tumor site, which facilitates the restoration of an effective antitumor immune response. The author advances the idea of creating innovative therapeutical preparations based on autologous CD45⁺ cells reactivated *ex vivo* using exogenous DNA or RNA, which transmit an inflammatory signal to the TSC microenvironment.

Keywords: glioblastoma, cancer stem cells, microenvironment, CXCR4 receptor, targeted therapy, cell-based high-tech medicines

Received 24 March 2025; Revised 31 May, 17 July 2025; Accepted 21 July 2025

For citation: Pak O.I. Pharmacological regulation of glioblastoma stem cells: Current state and future prospects. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:27–34. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-27-34

Corresponding author: Oleg I. Pak, Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Disciplines, School of Medicine and Life Sciences, Medical Complex, Far Eastern Federal University (10 Ayaks, Russky Island, Vladivostok, Primorsky Krai, 690922, Russia); ORCID: 0000-0002-1312-8308; e-mail: pak.oi@dvvf.ru

Глиобластома (ГБ) – агрессивная опухоль головного мозга человека. Прогноз неблагоприятный, медиана выживаемости больных составляет 15 месяцев [1]. Резистентность к лечению связана [2] с опухолевыми стволовыми клетками (ОСК). Высокие дозы облучения и цитостатики не способны уничтожить ОСК [3] в организме больного, что диктует необходимость создания новой стратегии лечения глиобластомы, ориентированной на регуляцию ОСК путем протеом-персонализированного подбора фармакологических мишеней и модификации микроокружения ОСК. Иммуноterapia может регулировать микроокружение и активность ОСК [4], но ее потенциал резко ограничен ввиду присутствия в опухоли незрелых клеток миелоидного ряда, регуляторных Т-клеток, способных подавлять иммунный ответ. Одним из путей решения проблемы является комбинация таргетных средств и высокотехнологичных лекарственных препаратов (ВЛП).

Цель исследования: обосновать возможность создания стратегии фармакологической регуляции ОСК глиобластомы с использованием новых постгеномных и биомедицинских клеточных технологий.

Эпидемиология, факторы риска и современные методы лечения глиобластомы

Глиобластома в России, странах Европы и США встречается с частотой 3,22 на 100 тыс. человек [1]. Средний возраст заболевших составляет 62 года. Факторы риска включают нейрофиброматоз I и II типа [5], синдром Ли – Фраумени, проникающую радиацию, химические канцерогены.

Современный протокол лечения ГБ включает хирургическую операцию [6], γ -облучение в суммарной дозе 60 Гр за 30 фракций и химиотерапию цитотоксическим алкилирующим препаратом темозоломидом [9]. В качестве химиотерапевтического препарата также применяются ломустин и карбоплатин и в меньшей степени – схема PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин).

До 30% больных оперируются повторно [7], третья операция выполняется менее чем 10% больных [8], только 2% больных выполняется три и более операций. Эффективность лечения низкая, безрецидивная выживаемость составляет 4–8 мес. Рецидив ГБ связывают [10] с высокой пластичностью опухоли и наличием в составе ее клеточной популяции ОСК.

Молекулярные и клеточные механизмы пластичности опухолевых клеток глиобластомы

Среди молекулярных механизмов пластичности опухолевых клеток (ОК) описаны [11]: утрата гетерозиготности *10q*, амплификация гена *egfr*; гомозиготная делеция гена *p16INK4a*, мутации генов *tp53* и *pten*. Всемирной организацией здравоохранения в качестве молекулярного критерия пластичности выбрана *idh*- мутация [12], в результате которой в клетках образуется избыток 2-гидроксиглутарата, что ведет к гиперметилированию промоторных областей гена

mgmt и, как следствие, усилению ответа на химиотерапевтическое лечение. Однако эта мутация выявляется только у 5–10% больных ГБ, что значительно снижает ценность этого критерия.

Высокую пластичность ГБ последние 20 лет связывают с наличием в составе ее гетерогенной клеточной популяции ОСК [13]. Клетки этого типа идентифицированы в злокачественных опухолях всех типов и локализаций. Ряд аргументов [14] указывает в пользу происхождения ОСК глиобластомы от нейтральных стволовых клеток (НСК), локализованных в субвентрикулярной зоне головного мозга человека. На принадлежность к одному гистогенетическому источнику в мозге указывает присутствие на мембране НСК и ОСК антигена CD133 [15].

Длительное время CD133 считался основным маркером ОСК глиобластомы [16], а туморогенность и пролиферативная активность – главными характеристиками этого типа опухолевых клеток. Однако быстрое формирование опухоли *in situ* [17] возможно лишь при наличии ОК антигена CD44 [18], которые могут быть негативными по антигену CD133, экспрессировать эмбриональные маркеры: SOX2, OCT-3/4, NANOG, STAT3 либо не экспрессировать никаких маркеров. Принципиально важным является только способность к запуску внутренних механизмов плюрипотентности, регулируемых микроокружением ОСК.

Нейроглиальное микроокружение [19] способствует формированию клонов опухолевых клеток с транскриптомными профилями, аналогичными нейральным предшественникам (NPC-like) или олигодендроцитарным прогениторам (OPC-like). Для данных клеточных субпопуляций характерна экспрессия генов-маркеров (*GABRB3*, *HOXD3*, *SOX10*, *CDKN1C*, *HDAC2*, *EPHB1*), отражающих их дифференцировочный потенциал и пролиферативную активность.

Высокая активность макроглии [20] формирует астроцитоподобное состояние (AC-like), для которого репрезентативны гены *bcl3*, *tgf-b1*, *itgb1*, *lox*, *colla2*, *vdr*, *il6*, *mmp7*. Накопление в очаге миелоидных клеток формирует мезенхимально подобное состояние, для которого характерно обогащение генов *ptpra*, *elovl2*, *sox9*, *pax6*, *cdh4*, *sept11*, *meox2* и *nfl*. В свете сказанного пластичность глиобластомы регулируется микроокружением ОСК, формирующим нишу этого типа клеток.

Ниша ОСК и сигнальный путь *wnt*

Описаны гипоксическая, ангиогенная и инвазивная ниша ОСК [21]. Первая угнетает пролиферацию, индуцирует процесс аутофагии [22], снижает содержание β -катенина в ОСК. ОСК в инвазивных нишах могут пролиферировать и пребывать в состоянии покоя [23], что в значительной степени зависит от содержания в них β -катенина, играющего главную роль в регуляции морфогенных функций.

Главную роль [24] в регуляции баланса между этими состояниями ОСК играет сигнальный путь *wnt*, который активируется одним из множества *wnt*-лигандов:

WNT1, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16 и др. Активация специфических рецепторов LRP 5/6 и Frizzled на поверхности ОСК подавляет активность гликоген-синтаза-киназы-3 бета (GSK-3 β) и способствует накоплению в клетках β -катенина. В свою очередь, β -катенин активирует экспрессию генов, позволяющих ОСК пролиферировать путем симметричного деления, приводя к увеличению ОК в геометрической прогрессии.

Итак, ниша предполагает существование ОСК в двух качественно разных состояниях – выживания и пролиферации. Регуляция этих процессов связана с содержанием внутриклеточного β -катенина. Особо важная роль в регуляции этого параметра принадлежит трансформирующему ростовому фактору-бета (TGF- β).

TGF- β в биологии опухолевых стволовых клеток

TGF- β является ключевым регулятором репаративных процессов, контролирующим пролиферацию, дифференцировку и апоптоз опухолевых клеток, а также играющим центральную роль в патогенезе глиобластомы [25]. Источниками TGF- β являются опухолевые и неопухолевые клетки, мигрирующие в неопластический очаг.

Продукция TGF- β клетками глиобластомы ведет к запуску пронеурально-мезенхимального перехода [26], активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR [27] и подавлению активности GSK-3 β в опухолевых стволовых клетках. Это, в свою очередь, вызывает накопление β -катенина, способствует удлинению теломера, стабилизации генома, активации симметричного деления и переходу клеток в пролиферативно активное состояние при одновременном угнетении процессов аутофагии и активной жизнедеятельности. Данный эффект реализуется совместно с клетками микроглии [27], которая под влиянием TGF- β секретирует WNT3A и WNT5A – лиганды, активирующие в ОСК сигнальный путь *wnt*. В свою очередь, белок *wisp1* – продукт экспрессии одного из генов сигнального пути *wnt*, усиливает синтез остальных *wnt*-лигандов, стимулирует репарацию ДНК и пролиферативные процессы.

Итак, TGF- β – ключевой регулятор активности ОСК. Огромное влияние на содержание этого цитокина в неопластическом очаге оказывают активно привлекаемые опухолью клетки миелоидного и лимфоидного ряда.

Клетки костного мозга в микроокружении ОСК

Миелоидные и лимфоидные клетки различной степени дифференцировки, активно привлекаемые в опухолевое микроокружение, составляют до 80% популяции неопухолевых клеток в глиобластоме [28], формируя иммуносупрессивную нишу и модулируя ответ на терапию.

Данный процесс опосредован активацией рецептора CXCR4, который взаимодействует с хемокином

CXCL12 (фактором стромальных клеток), высвобождаемым поврежденными тканями в ответ на опухолевый рост [29].

В контексте формирования микроокружения ОСК особого внимания заслуживают миелоидные супрессорные клетки (МС) – незрелые клетки, способные подавлять иммунный ответ. МС происходят от общего миелоидного предшественника и идентифицируются по экспрессии общего миелоидного маркера – антигена CD33 при отсутствии маркеров зрелых лимфоидных клеток CD3, CD19, CD56. Описаны гранулоцитарные МС CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low} и моноцитарные МС CD11b(+) Ly6G(-) Ly6C^{high} у мышей [30], но у человека ни один из указанных маркеров не является строго специфичным для этого типа клеток.

От 40 до 60% CD45⁺ клеток, мигрирующих в опухолевое микроокружение через рецептор CXCR4, составляют лимфоциты. МС оказывают иммуносупрессивное воздействие на Т-клетки посредством продукции IL10, IL35, аргиназы 1, NO-синтетазы, циклооксигеназы 2, индоламина 2 и 3-диоксигеназы, активных форм кислорода и металлопротеиназы ADAM17, а также угнетения синтеза интерферонов НК-клетками и микроглией [31]. Продукция TGF- β 1 – главный механизм инактивации лимфоцитов [25–27], ведущий к развитию иммуноtolерантности. Под влиянием МС Т-лимфоциты перестают пролиферировать, а общее число *treg*-клеток FOXP3⁺ в микроокружении ОСК повышается. Происходит секвестрация CD25-рецептора к IL-2, что препятствует активации эффекторных Т-клеток после связывания комплекса МНС с антигеном.

В условиях опухолевой прогрессии миелоидные клетки трансформируются в иммуносупрессивные Iba⁺CD206⁺ клетки M2-типа, продуцирующие TGF- β . Этот цитокин подавляет активность лимфоцитов, создавая самоподдерживающийся механизм иммунного ускользания [4]. В опухоли лимфоциты вовлекаются в секреторные петли, где продуцируют факторы иммуноtolерантности и ангиогенеза. Выключение из микроокружения ОСК иммуноtolерантных лимфоцитов и МС может стать важным шагом в развитии циторегуляторного противоопухолевого эффекта.

Среди клеток, активно привлекаемых в опухолевое микроокружение, более 1,5% составляют гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) [32]. Миграция этих клеток в опухолевую нишу осуществляется не только через CXCR4, но и посредством множества альтернативных рецепторных систем, включая рецепторы индуцируемого гипоксией фактора, фактора роста гепатоцитов и белка-хемоаттрактанта моноцитов. Этот процесс регулируется сложной сетью из более чем 80 хемокинов, экспрессия которых контролируется NF- κ B-зависимыми сигнальными путями, активируемыми при связывании лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLR) на поверхности иммунных клеток. ГСК обладают антиглионым потенциалом, однако его реализации препятствует иммуносупрессивная микросреда и отсутствие флогенных цитокинов.

Таким образом, миелоидные супрессорные клетки и толерантные к опухоли лимфоциты выступают ключевыми регуляторами Т-клеточного иммунного ответа, подавляя активность CXCR4-опосредованно привлекаемых в опухолевый очаг цитотоксических Т-лимфоцитов. Подавление этого механизма может снизить долю иммуносупрессивных клеток в микроокружении ОСК и стать ключевым фактором их регуляции.

Подходы к фармакологической регуляции ОСК

Несмотря на ограниченную эффективность комбинаторной фармакотерапии, сочетающей цитостатики с ингибиторами репарации ДНК и таргетными препаратами, воздействующими на ОСК глиобластомы [33], особый интерес представляют два перспективных направления. Первое заключается в комбинации темозоломида с олапарибом – ингибитором ферментов PARP-1, PARP-2 и PARP-3, блокирующим альтернативные пути репарации ДНК [34]. Второе направление предполагает сочетание темозоломида с ингибиторами гистон-деацетилаз, такими как вориностат, который селективно подавляет активность HDAC классов I (HDAC1-3) и II (HDAC6), что приводит к эпигенетической модуляции и повышает чувствительность опухоли к химиолучевой терапии [35]. Однако препараты обладают высокой токсичностью и плохо проходят через гематоэнцефалический барьер.

Эти недостатки присущи большинству таргетных препаратов, используемых для усиления эффективности цитостатиков [33], среди которых бевацизумаб, иматиниб, сорафениб, риндопепимут, депатуксизумаб мафодотин, бупарлисиб, тимсиролимус, сорафениб и акситиниб, антагонист TGF- β – галунисертиб и блокаторы PD-рецепторов – ниволумаб и пембролизумаб.

Помимо селективной проницаемости гематоэнцефалического барьера существенными ограничениями для эффективной таргетной терапии [36] являются ограниченное число уникальных молекулярных мишеней, гетерогенность и высокая пластичность метаболических карт ОСК, а также активное взаимодействие ОСК с микроокружением. Возможный выход из данной ситуации может заключаться в разработке качественно новой стратегии фармакологической регуляции ОСК. Стратегия регуляции ОСК должна включать применение лекарств, снижающих уровень β -катенина и усиление воспалительного компонента в микроокружении ОСК.

Первое возможно при использовании лекарств с высокой нейротропной активностью, свободно проникающих через гематоэнцефалический барьер, – нейролептиков, антидепрессантов-антиконвульсантов. Например, препараты хлорпромазин, трифлуоперазин, имипрамин и оланзапин угнетают сигнальную ось AKT/GSK3 β [37], а также снижают содержание β -катенина и усиливают аутофагию в клетках ГВ. Вальпроевая кислота [38] вызывает гиперметилирование ДНК, подавляет деацетилирование гистонов и ремоделирование хроматина, вызывает

окислительно-восстановительный дисбаланс и арест жизненного цикла, угнетает экспрессию генов *nkcc1*, *kcc2*, *slk5a8*, *fancd2*, *rad51* и активацию сигнальных путей TP53 – PUMA, JAK/STAT в опухолевых клетках. Одним из эффективных антагонистов β -катенина является препарат из группы нестероидных противовоспалительных препаратов – целекоксиб [39], способный проникать через гематоэнцефалический барьер. Реактивируя GSK-3 β , целекоксиб подавляет β -катенин / TCF-сигнализацию, усиливает аутофагию и модулирует активность NF- κ B и TNF-d, что в совокупности нарушает выживаемость опухолевых клеток.

Второе – регуляция микроокружения ОСК с применением антагонистов CXCR4-рецептора.

Антагонисты рецептора CXCR4 и регуляция ОСК

Роль МС и Т-регуляторных клеток в формировании микроокружения ОСК указывает на перспективы подавления активности рецептора CXCR4. Трансмембранный рецептор CXCR4 запускает ряд сигнальных каскадов [40], регулирующих жизненные функции ОСК; активирует фокальные адгезионные киназы FAK, протеинкиназы MEK и MAPK, янус-киназы, которые в связке с фосфатазами SHIP регулируют механические свойства ОК и уровень внутриклеточного β -катенина, а следовательно, способны управлять процессами выживания и репликации в ОСК.

Особого внимания заслуживает лекарственный препарат плериксафор – селективный обратимый антагонист CXCR4-хемокинового рецептора [40], увеличивающий количество как зрелых, так и полипотентных клеток костного мозга в кровотоке.

Плериксафор способствует восстановлению целостности гематоэнцефалического барьера и индукции иммуногенной гибели клеток. Подавляя миграцию МС и лимфоцитов, активно экспрессирующих рецептор CXCR4, плериксафор оказывает слабое влияние на процессы миграции нормальных стволовых клеток и моноцитов в опухоль, что указывает на возможность усиления их антиглионого потенциала при комбинации с иммунотерапией (ИТ).

С другими ингибиторами CXCR4 все довольно неоднозначно [41]. Во-первых, подавляющее большинство их еще не миновало этапа клинических и доклинических испытаний. Во-вторых, противораковая активность описана у единичных молекул: мотиксафортида, баликсфортида и улокупумаба.

Однако нельзя не заметить, что большинство описанных лекарственных средств, в том числе потенциальных, демонстрируют способность подавлять проникновение ВИЧ в лимфоциты, так как CXCR4 – один из рецепторов хемокинов, которые вирус иммунодефицита человека использует для заражения CD4⁺ лимфоцитов. Допустимо предположить наличие антиглионого потенциала у ингибиторов корецепторов ВИЧ одновременно с важной ролью рецептора CXCR4 для направленной миграции регуляторных Т-лимфоцитов, уменьшение участия которых в микроокружении ОСК

позволяет получить стратегическое преимущество в лечении пациентов.

Снижение вклада иммуносупрессивных клеток в микроокружение ОСК теоретически позволяет повысить эффективность антиглиоминой химиотерапии, однако полноценная регуляция ОСК возможна только при дезорганизации системы их взаимоотношений с внеклеточным матриксом, что возможно только с использованием новых методов клеточной иммунотерапии.

Антиглиоминая иммунотерапия

Современный этап развития нейроонкологии принято называть «эрой иммунотерапии». Показана возможность миграции моноцитов из места инъекции в ткань мозга через решетчатую пластинку в глубокие шейные лимфоузлы [4, 43], где они демонстрируют морфологию, типичную для антиген-презентирующих клеток. Т-лимфоциты способны проникать в мозг [4, 23] и убивать клетки, содержащие представленный антиген. Подобные факты указывают на то, что мозг – орган с сильным иммунным надзором и контролем, а иммунциты играют исключительно важную роль в формировании микроокружения ОСК.

Активная ИТ предполагает выработку противоопухолевого иммунитета путем введения опухолево-клеточных и дендритно-клеточных вакцин, но ключевой проблемой их создания является отсутствие патогенетически значимых фармакологических мишеней-антигенов, на которые можно оказать влияние.

В качестве антигена для создания дендритно-клеточных вакцин используются либо убитые/инактивированные клетки ГБ или специфические белки MAGE-1, HER-2, AIM-2, TRP-2, gp100, IL13R α 2, EGFRvIII [43]. Применение дендритно-клеточных вакцин может обеспечить формирование перекрестных взаимодействий между CD4⁺ и другими Т-клетками, что гипотетически ведет к усилению продукции провоспалительных цитокинов микроокружением ОСК. Существенным препятствием на пути реализации антиглиоминого потенциала данной вакцины является энергия лимфоцитов, избыток МС в опухоли и системная иммуносупрессия, вызванная дисрегуляцией компонентов врожденного и приобретенного иммунитета.

Одним из путей решения проблемы является активация аутологических мононуклеарных CD45⁺ клеток путем культивирования *ex vivo* в присутствии IL-2 и/или IL-4, антигенов пиогенной микрофлоры, например *Staphylococcus aureus*, что сопровождается селекцией, пролиферацией клеток лимфоидного ряда. Такие лимфокин-активированные клетки-киллеры вызывают лизис опухолевых клеток, не затрагивая нормальные клетки организма [4]. Применение лимфокин-активированных клеток в связке с дендритно-клеточными вакцинами может существенно повысить антиглиоминый потенциал иммунотерапии.

Согласно Федеральному закону РФ от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»

клетки пациента, модифицированные *ex vivo*, являются биомедицинским клеточным продуктом. Одновременно согласно решению Совета Евразийской экономической комиссии от 22 мая 2023 г. № 60 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» такой продукт классифицируется как высокотехнологический лекарственный препарат, потенциально применимый для персонализированной регуляции опухолевых стволовых клеток.

Стандартные методы активации иммунцитов не всегда приводят к провоспалительному эффекту. Одним из возможных путей решения этой проблемы является комбинация классических способов стимуляции с использованием воспалительных цитокинов и бактериального липополисахарида с экзогенной ДНК, РНК или вирусными компонентами.

Экзогенная ДНК и РНК – безусловный стимул [44], детектируемый паттерн-распознающими рецепторами, которые включают Toll-like-рецепторы (TLRs), распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; цитоплазматические Nod-like сенсоры, активирующиеся при взаимодействии с двуцепочечной ДНК и формирующие инфламмосомы, RIG-like-геликазы, распознающие РНК с выступающим 5'-трифосфатом и HIN-200 белки.

К ним относятся липопротеины и пептидогликаны, распознаваемые TLR1, TLR2 и TLR6, двуцепочечная РНК (TLR3), LPS (TLR4), флагеллин (TLR5), одноцепочечная РНК (TLR7 и TLR8), CpG-ДНК (TLR9).

Активация рецепторов возможна при интернализации воздействующего фактора, что обеспечивают внутриклеточную трансдукцию сигнала через ряд адаптерных белков, эффекторных киназ TBK1/IKK, и транскрипционный фактор NF- κ B, активирующий синтез провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-18, что запускает механизм иммунного ответа, который может стать ключевым фактором реактивации иммунцитов *ex vivo*.

Двухспиральная РНК [45] представляет собой эффективный активатор TLR-рецепторов, индуцирующий синтез эндогенных интерферонов I (ИФН- α , ИФН- β) и II (ИФН- γ) типов. Данная активация приводит к комплексной иммуностимуляции, включающей дифференцировку миелоидных клеток, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, активацию NK-клеток, усиление Т-хелперного ответа Th1-типа и запуск каскада реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Использование в качестве антигена вирусов [47] оправдано для создания ВЛП, в частности вируса герпеса G47 δ , вируса Zika, однако общая эффективность их применения довольно низкая.

Адаптивная ИТ предполагает использование аутологических Т-клеток после их дополнительной активации воспалительными цитокинами *ex vivo* и таргетированием против ключевых антигенов ОСК. Альтернативный вариант подразумевает использование

CAR (Chimeric Antigen Receptors)-Т-клеток, в которых домен внутриклеточной сигнализации соединен с антителами против специфических антигенов [48], например SynNotch-CAR-T и EGFRvIII-CAR-T. Результаты применения технологии CAR-T-клеток у больных ГБ более чем скромные, что связано с недостатком патогенетически обоснованных фармакологических мишеней, анергией лимфоцитов, иммуносупрессивным влиянием микроокружения и непроницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Гематологическая токсичность противоопухолевой терапии при глиобластоме: механизмы и клиническое значение

Главным фактором риска нарушений гемопоэза является лучевая и химиотерапия. За 30 фракций дистанционной γ -терапии лимфоциты [4, 23] накапливают дозу облучения в 2,5 Гр, что вызывает в костном мозге эффект свидетеля (*bystander* – англ.), заключающийся в передаче радиационных сигналов от облученных клеток необлученным и сопровождающийся гибелью большого числа ГСК, миелоидных и лимфоидных прогениторных клеток. В результате количество лимфоцитов в организме больного по окончании курса лечения снижается вдвое и остается низким в течение года.

Критическая нейтропения при приеме темозоломида наблюдается у пятой части больных ГБ, но отмена терапии происходит только в 4% случаев. Как правило, миелосупрессия наблюдается в течение первых циклов лечения, с максимумом между 21–28 днями, однако если число нейтрофилов не менее $1 \times 10^9/\text{л}$, а тромбоцитов – не менее $100 \times 10^9/\text{л}$, продолжение лечения возможно. Снижение числа нейтрофилов на 40% ниже нормы является критерием удовлетворительного прогноза при *idh*-дикой ГБ, а достижение 3–4-й степени

нейтропении с позиций прогноза оцениваются как позитивный результат. Более того, уменьшение дозы темозоломида/ломустина в ходе следующего курса лечения целесообразно только при числе нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$.

Кроме того, имеются сообщения [49] об индуцированной химиотерапией утрате поликлональности кроветворения в костном мозге, что связано с накоплением мутаций в генах *tp53*, *atm*, *gnas*, *jak2*, *ppm1d* и *chek2* в ГСК. При этом следует подчеркнуть, что иммунотерапия с использованием экзогенной РНК и ДНК сопровождается дифференцировкой части популяции ГСК, что может являться одним из важнейших механизмов иммуноактивирующего эффекта.

Заключение

Сегодня в лечении глиобластомы практически полностью достигнут предел возможности циторедукционной стратегии, активно используемой в общей онкологии. Агрессивная химиолучевая терапия не способна увеличить выживаемость больных. Необходима разработка новой стратегии фармакологической регуляции опухолевых стволовых клеток, что включает персонализированный подход к лечению, поиск патогенетически обоснованных фармакологических мишеней, отказ от малоэффективных таргетных препаратов в пользу лекарственных средств, способных влиять на содержание внутриклеточного β -катенина, играющего стратегически важную роль в регуляции процессов выживания и пролиферации ОСК.

Опухолевые стволовые клетки рецидивирующей глиобластомы формируются в условиях нарушенного гематоэнцефалического барьера в ходе адаптации к химиолучевому воздействию, находясь под



Рис. Стратегия персонализированной протеом-основанной регуляции ОСК глиобластомы.

значительным влиянием иммуносупрессивных клеток (миелоидных супрессоров, Т-рег-лимфоцитов и других), которые активно привлекаются в опухолевый очаг через CXCR4-опосредованные механизмы.

Подавление сигнализации CXCR4/CXCL12 может снизить долю иммуносупрессивных элементов в микроокружении ОСК, в сторону нормальных стволовых клеток. При этом экзогенная стимуляция TLR-рецепторов CD45⁺ моноцитов, с использованием высокотехнологических лекарственных препаратов, созданных с использованием экзогенной дсРНК или дсДНК, ведет к усилению синтеза NF-κB и воспалительных цитокинов, что задает качественно новый вектор микроокружению ОСК, позволяет реализовать противоопухолевый потенциал гемопоэтических стволовых клеток и повысить эффективность антиглиомной терапии (рис.).

Конфликт интересов: автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: исследование проведено за счет собственных средств

Литература / References

- Wang LM, Englander ZK, Miller ML, Bruce JN. Malignant Glioma. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1405:1–30. doi: 10.1007/978-3-031-23705-8_1
- Schaff LR, Mellinghoff IK. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review. *JAMA.* 2023;329(7):574–587. doi: 10.1001/jama.2023.0023
- Obrador E, Moreno-Murciano P, Oriol-Caballo M, López-Blanch R, Pineda B, Gutiérrez-Arroyo JL, Loras A, Gonzalez-Bonet LG, Martinez-Cadenas C, Estrela JM, Marqués-Torrejón MÁ. Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2529. doi: 10.3390/ijms25052529
- Kosianova A, Pak O, Zaitsev S, Smirnova P, Bryukhovetskiy I. Clofazimine enhances anti-glioma effect of immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2025;145:113738. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113738
- Yoshikawa MH, Rabelo NN, Telles JPM, Figueiredo EG. Modifiable risk factors for glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2023;46(1):143. doi: 10.1007/s10143-023-02051-y
- Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, Juenger ST, Teske N, Morshed RA, Haddad AF, Zhang Y, Stoecklein S, Weller M, Vogelbaum MA, Beck J, Tandon N, Hervey-Jumper S, Molinaro AM, Rudà R, Bello L, Schnell O, Esquenazi Y, Ruge MI, Grau SJ, Berger MS, Chang SM, van den Bent M, Tonn JC. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):940–954. doi: 10.1093/neuonc/noac193
- Yang K, Ellenbogen Y, Martyniuk A, Sourour M, Takroni R, Somji M, Gardiner E, Hui K, Odedra D, Larrazabal R, Algird A, Kachur E, Reddy K, Murty N, Farrokhfar F, Singh SK. Reoperation in adult patients with recurrent glioblastoma: A matched cohort analysis. *Neurooncol Adv.* 2022;4(1):vdac115. doi: 10.1093/oaajnl/vdac115
- Kalita O, Kazda T, Reguli S, Jancalck R, Fadrus P, Slachta M, Pospisil P, Krška L, Vrbkova J, Hrabalek L, Smrcka M, Lipina R. Effects of Reoperation Timing on Survival among Recurrent Glioblastoma Patients: A Retrospective Multicentric Descriptive Study. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2530. doi: 10.3390/cancers15092530
- Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, Sumrall A, Baehring J, van den Bent M, Bähr O, Lombardi G, Mulholland P, Tabatabai G, Lassen U, Sepulveda JM, Khasraw M, Vauleon E, Muragaki Y, Di Giacomo AM, Butowski N, Roth P, Qian X, Fu AZ, Liu Y, Potter V, Chalamandaris AG, Tatsuoka K, Lim M, Weller M. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro Oncol.* 2023;25(1):123–134. doi: 10.1093/neuonc/noac099
- Yabo YA, Niclou SP, Golebiewska A. Cancer cell heterogeneity and plasticity: A paradigm shift in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2022;24(5):669–682. doi: 10.1093/neuonc/noab269
- Kim KH, Migliozi S, Koo H, Hong JH, Park SM, Kim S, Kwon HJ, Ha S, Garofano L, Oh YT, D'Angelo F, Kim CI, Kim S, Lee JY, Kim J, Hong J, Jang EH, Mathon B, Di Stefano AL, Bielle F, Laurence A, Nesvizhskii AI, Hur EM, Yin J, Shi B, Kim Y, Moon KS, Kwon JT, Lee SH, Lee SH, Gwak HS, Lasorella A, Yoo H, Sanson M, Sa JK, Park CK, Nam DH, Iavarone A, Park JB. Integrated proteogenomic characterization of glioblastoma evolution. *Cancer Cell.* 2024;42(3):358–377.e8. doi: 10.1016/j.ccell.2023.12.015
- Shibahara I, Kumabe T. Glioblastoma, IDH-Wildtype. *No Shinkei Geka.* 2023;51(5):821–828. doi: 10.11477/mf.1436204823
- Sloan AR, Silver DJ, Kint S, Gallo M, Lathia JD. Cancer stem cell hypothesis 2.0 in glioblastoma: Where are we now and where are we going? *Neuro Oncol.* 2024;26(5):785–795. doi: 10.1093/neuonc/noae011
- Jiang MQ, Yu SP, Estaba T, Choi E, Berglund K, Gu X, Wei L. Reprogramming Glioblastoma Cells into Non-Cancerous Neuronal Cells as a Novel Anti-Cancer Strategy. *Cells.* 2024;13(11):897. doi: 10.3390/cells13110897
- Li S, Dong L, Pan Z, Yang G. Targeting the neural stem cells in subventricular zone for the treatment of glioblastoma: an update from preclinical evidence to clinical interventions. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):125. doi: 10.1186/s13287-023-03325-4
- Abdoli Shadbad M, Nejadi Orang F, Baradaran B. CD133 significance in glioblastoma development: *in silico* and *in vitro* study. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):154. doi: 10.1186/s40001-024-01754-2
- Xu L, Duan H, Zou Y, Wang J, Liu H, Wang W, Zhu X, Chen J, Zhu C, Yin Z, Zhao X, Wang Q. Xihuang Pill-destabilized CD133/EGFR/Akt/mTOR cascade reduces stemness enrichment of glioblastoma via the down-regulation of SOX2. *Phytomedicine.* 2023;114:154764. doi: 10.1016/j.phymed.2023.154764
- Inoue A, Ohnishi T, Nishikawa M, Ohtsuka Y, Kusakabe K, Yano H, Tanaka J, Kunieda T. A Narrative Review on CD44's Role in Glioblastoma Invasion, Proliferation, and Tumor Recurrence. *Cancers (Basel).* 2023;15(19):4898. doi: 10.3390/cancers15194898
- Drexler R, Khatri R, Sauvigny T, Mohme M, Maire CL, Ryba A, Zghaibeh Y, Dührsen L, Salviano-Silva A, Lamszus K, Westphal M, Gempt J, Wefers AK, Neumann JE, Bode H, Hausmann F, Huber TB, Bonn S, Jütten K, Delev D, Weber KJ, Harter PN, Onken J, Vajkoczy P, Capper D, Wiestler B, Weller M, Snijder B, Buck A, Weiss T, Göller PC, Sahm F, Menstel JA, Zimmer DN, Keough MB, Ni L, Monje M, Silverbush D, Hovestadt V, Suvà ML, Krishna S, Hervey-Jumper SL, Schüller U, Heiland DH, Hänzelmann S, Ricklefs FL. A prognostic neural epigenetic signature in high-grade glioma. *Nat Med.* 2024;30(6):1622–1635. doi: 10.1038/s41591-024-02969-w
- Perelroizen R, Philofof B, Budick-Harmelin N, Chernobylsky T, Ron A, Katzir R, Shimon D, Tessler A, Adir O, Gaoni-Yogev A, Meyer T, Krivitsky A, Shidlovsky N, Madi A, Ruppim E, Mayo L. Astrocyte immunometabolic regulation of the tumour microenvironment drives glioblastoma pathogenicity. *Brain.* 2022;145(9):3288–3307. doi: 10.1093/brain/awac222
- Srivastava R, Dodda M, Zou H, Li X, Hu B. Tumor Niches: Perspectives for Targeted Therapies in Glioblastoma. *Antioxid Redox Signal.* 2023;39(13–15):904–922. doi: 10.1089/ars.2022.0187
- Liu D, Zhu H, Cheng L, Li R, Ma X, Wang J, Wang J, Zhang S, Li Y, Shu K, Yu X, Li C. Hypoxia-induced galectin-8 maintains

- stemness in glioma stem cells via autophagy regulation. *Neuro Oncol.* 2024;26(5):872–888. doi: 10.1093/neuonc/noad264
23. Li J, Ek F, Olsson R, Belting M, Bengzon J. Glioblastoma CD105(+) cells define a SOX2(-) cancer stem cell-like subpopulation in the pre-invasive niche. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):126. doi: 10.1186/s40478-022-01422-8
24. Barzegar Behrooz A, Talaie Z, Jusheghani F, Los MJ, Klönisch T, Ghavami S. Wnt and PI3K/Akt/mTOR Survival Pathways as Therapeutic Targets in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1353. doi: 10.3390/ijms23031353
25. Golán-Cancela I, Caja L. The TGF-beta Family in Glioblastoma. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):1067. doi: 10.3390/ijms25021067
26. Lee JH, Massagué J. TGF-beta in developmental and fibrogenic EMTs. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 2):136–145. doi: 10.1016/j.semcancer.2022.09.004
27. Ma J, Chen CC, Li M. Macrophages/Microglia in the Glioblastoma Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5775. doi: 10.3390/ijms22115775
28. Lasser, S.A., Ozbay Kurt, F.G., Arkhypov, I., Utikal, J., Umansky, V. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024;21(2):147–164. doi: 10.1038/s41571-023-00846-y
29. Yang Y, Li J, Lei W, Wang H, Ni Y, Liu Y, Yan H, Tian Y, Wang Z, Yang Z, Yang S, Yang Y, Wang Q. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: from Mechanisms to Clinical Applications. *Int J Biol Sci.* 2023;19(11):3341–3359. doi: 10.7150/ijbs.82317
30. van Vlerken-Ysla L, Tyurina YY, Kagan VE, Gabrilovich DI. Functional states of myeloid cells in cancer. *Cancer Cell.* 2023;41(3):490–504. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.009
31. Zhao H, Teng D, Yang L, Xu X, Chen J, Jiang T, Feng AY, Zhang Y, Frederick DT, Gu L, Cai L, Asara JM, Pasca di Magliano M, Boland GM, Flaherty KT, Swanson KD, Liu D, Rabinowitz JD, Zheng B. Myeloid-derived itaconate suppresses cytotoxic CD8⁺ T cells and promotes tumour growth. *Nat Metab.* 2022;4(12):1660–1673. doi: 10.1038/s42255-022-00676-9
32. Bryukhovetskiy I. Cell-based immunotherapy of glioblastoma multiforme. *Oncol Lett.* 2022;23(4):133. doi: 10.3892/ol.2022.13253
33. Rodríguez-Camacho A, Flores-Vázquez JG, Moscardini-Martelli J, Torres-Ríos JA, Olmos-Guzmán A, Ortiz-Arce CS, Cid-Sánchez DR, Pérez SR, Macías-González MDS, Hernández-Sánchez LC, Heredia-Gutiérrez JC, Contreras-Palafox GA, Suárez-Campos JJE, Celis-López MÁ, Gutiérrez-Aceves GA, Moreno-Jiménez S. Glioblastoma Treatment: State-of-the-Art and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7207. doi: 10.3390/ijms23137207
34. Derby S, Jackson MR, Williams K, Stobo J, Kelly C, Sweeting L, Shad S, Herbert C, Short SC, Williamson A, James A, Nowicki S, Bulbeck H, Chalmers AJ. Concurrent Olaparib and Radiation Therapy in Older Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: The Phase 1 Dose-Escalation PARADIGM Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;118(5):1371–1378. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.011
35. Lulla RR, Buxton A, Krailo MD, Lazow MA, Boue DR, Leach JL, Lin T, Geller JI, Kumar SS, Nikiforova MN, Chandran U, Jugal SS, Nelson MD Jr, Onar-Thomas A, Haas-Kogan DA, Cohen KJ, Kieran MW, Gajjar A, Drissi R, Pollack IF, Fouladi M. Vorinostat, temozolomide or bevacizumab with irradiation and maintenance BEV/TMZ in pediatric high-grade glioma: A Children's Oncology Group Study. *Neurooncol Adv.* 2024;6(1):vdae035. doi: 10.1093/oaajnl/vdae035
36. Ahmed MH, Canney M, Carpentier A, Idbaih A. Overcoming the blood brain barrier in glioblastoma: Status and future perspective. *Rev Neurol (Paris).* 2023;179(5):430–436. doi: 10.1016/j.neurol.2023.03.013
37. You F, Zhang C, Liu X, Ji D, Zhang T, Yu R, Gao S. Drug repositioning: Using psychotropic drugs for the treatment of glioma. *Cancer Lett.* 2022;527:140–149. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.014
38. Barciszewska AM, Belter A, Gawrońska I, Giel-Pietraszuk M, Naskręt-Barciszewska MZ. Cross-reactivity between histone demethylase inhibitor valproic acid and DNA methylation in glioblastoma cell lines. *Front Oncol.* 2022;12:1033035. doi: 10.3389/fonc.2022.1033035
39. Kast RE. Adding high-dose celecoxib to increase effectiveness of standard glioblastoma chemoradiation. *Ann Pharm Fr.* 2021;79(5):481–488. doi: 10.1016/j.pharma.2021.03.001
40. Alghamri MS, Banerjee K, Mujeeb AA, Mauser A, Taher A, Thalla R, McClellan BL, Varela ML, Stamatovic SM, Martinez-Rivollar G, Andjelkovic AV, Gregory JV, Kadiyala P, Calinescu A, Jiménez JA, Apfelbaum AA, Lawlor ER, Carney S, Comba A, Faisal SM, Barissi M, Edwards MB, Appelman H, Sun Y, Gan J, Ackermann R, Schwendeman A, Candolfi M, Olin MR, Lahann J, Lowenstein PR, Castro MG. Systemic Delivery of an Adjuvant CXCR4-CXCL12 Signaling Inhibitor Encapsulated in Synthetic Protein Nanoparticles for Glioma Immunotherapy. *ACS Nano.* 2022;16(6):8729–8750. doi: 10.1021/acsnano.1c07492
41. Daniele S, La Pietra V, Piccarducci R et al. CXCR4 antagonism sensitizes cancer cells to novel indole-based MDM2/4 inhibitors in glioblastoma multiforme. *Eur J Pharmacol.* 2021;897:173936. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173936
42. Saddawi-Konefka R, Schokrpur S, Gutkind JS. Let it be: Preserving tumor-draining lymph nodes in the era of immunoncology. *Cancer Cell.* 2024;42(6):930–933. doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.015
43. Rodríguez SMB, Staicu GA, Sevastre AS, Baloi C, Ciubotaru V, Dricu A, Tataranu LG. Glioblastoma Stem Cells-Useful Tools in the Battle against Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4602. doi: 10.3390/ijms23094602
44. Shimizu T. RNA recognition in toll-like receptor signaling. *Curr Opin Struct Biol.* 2024;88:102913. doi: 10.1016/j.sbi.2024.102913
45. Miyake K, Shibata T, Fukui R, Sato R, Saitoh SI, Murakami Y. Nucleic Acid Sensing by Toll-Like Receptors in the Endosomal Compartment. *Front Immunol.* 2022;13:941931. doi: 10.3389/fimmu.2022.941931
46. Liu X, Zhao Z, Dai W et al. The Development of Immunotherapy for the Treatment of Recurrent Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2023;15(17):4308. doi: 10.3390/cancers15174308
47. Luksik AS, Yazigi E, Shah P, Jackson CM. CAR T Cell Therapy in Glioblastoma: Overcoming Challenges Related to Antigen Expression. *Cancers (Basel).* 2023;15(5):1414. doi: 10.3390/cancers15051414
48. Saeed AM, Bentzen SM, Ahmad H, Pham L, Woodworth GF, Mishra MV. Systematic review and pooled analysis of the impact of treatment-induced lymphopenia on survival of glioblastoma patients. *Radiat Oncol.* 2024;19(1):36. doi: 10.1186/s13014-023-02393-3
49. Ahmad H, Jahn N, Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Human Health. *Annu Rev Med.* 2023;74:249–260. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112347

УДК 615

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-35-39



Одномоментное хирургическое лечение некроза двенадцатиперстной кишки после ее открытой травмы

И.В. Шульга¹, Ю.П. Пахолук², И.А. Сарванов², Т.С. Ежова¹, Д.С. Фисун³, О.И. Щепетильникова³¹ Приморская краевая клиническая больница №1, Владивосток, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия³ Владивостокская клиническая больница №2, Владивосток, Россия

Цель данной статьи – ознакомить клиницистов с травмами двенадцатиперстной кишки и рекомендовать своевременное и адекватное вмешательство хирургическое лечение. Повреждения двенадцатиперстной кишки встречаются сравнительно редко, поэтому клиницисты порой затрудняются в выборе метода оперативного лечения. Способ хирургического вмешательства зависит от локализации и обширности выявленной травмы. В наблюдении представлен случай множественных проникающих ранений брюшной полости, в результате которых произошли множественные сквозные ранения двенадцатиперстной кишки D 4 (тяжесть OIS-III, по AIS-4) с последующим ее некрозом. Во время третьей операции в условиях перитонита произведена дуоденэктомия с сохранением головки поджелудочной железы с сохранением ампулы общего желчного протока. Выполнено анастомозирование петли отключенной тощей кишки с панкреатическим и общим желчным протоком на дренажах с благоприятным исходом. Выбор метода оперативного лечения специализированным хирургом должен решаться индивидуально.

Ключевые слова: травма двенадцатиперстной кишки, билиодigestивный анастомоз, дренаж панкреатического протока, дренаж общего желчного протока

Поступила в редакцию: 18.04.2025. Получена после доработки: 26.05.2025, 28.05.2025, 29.05.2025, 02.06.2025, 03.06.2025, 10.06.2025, 20.06.2025, 14.08.2025. Принята к публикации: 21.09.2025

Для цитирования: Шульга И.В., Пахолук Ю.П., Сарванов И.А., Ежова Т.С., Фисун Д.С., Щепетильникова О.И. Одномоментное хирургическое лечение некроза двенадцатиперстной кишки после ее открытой травмы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:35–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-35-39

Для корреспонденции: Пахолук Юрий Павлович – канд. мед. наук, доцент института хирургии Тихоокеанского медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0001-8859-0874; тел. +7 (914) 724-34-06; e-mail yu_pa@bk.ru

Single-stage surgical treatment of duodenal necrosis after open injury

I.V. Shulga¹, Y.P. Pakholyuk², I.A. Sarvanov², T.S. Ezhova¹, D.S. Fisun³, O.I. Shchepetilnikova³¹ Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Vladivostok, Russia² Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia³ Vladivostok Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

We present information on the principles of timely and adequate surgical treatment of duodenal injuries, which can be useful for clinical physicians. Duodenal injuries are relatively rare in clinical practice, which complicates the selection of an optimal surgical treatment method. The method of surgical intervention depends on the localization and extent of the identified injury. In this article, we describe a clinical case of multiple penetrating abdominal wounds, which resulted in multiple perforating injuries of the duodenum D 4 (OIS-III severity according to AIS-4) with subsequent necrosis. During the third operation, in the setting of peritonitis, duodenectomy with preservation of the pancreas head and the hepatopancreatic ampulla was performed. Anastomosis of the loop of the disconnected jejunum with the pancreatic and common bile duct on drains was performed with a favorable outcome. The selection of a surgical treatment method should be made by a surgeon on an individual basis.

Keywords: duodenal trauma, biliary digestive anastomosis, pancreatic duct drainage, common bile duct drainage

Received 18 April 2025; Revised 26, 28, 29 May, 02, 03, 10, 20 June, 14 August 2025; Accepted 21 September 2025

For citation: Shulga I.V., Pakholyuk Y.P., Sarvanov I.A., Ezhova T.S., Fisun D.S., Shchepetilnikova O.I. Single-stage surgical treatment of duodenal necrosis after open injury. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:35–39. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-35-39

Corresponding author: Yuri P. Pakholyuk, Cand. Sci. Med.), Associate Professor of the Institute of Surgery of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0001-8859-0874, tel.: +7 (914) 724-34-06; e-mail yu_pa@bk.ru

Травма двенадцатиперстной кишки встречается сравнительно редко и составляет всего от 0,6 до 5% среди всех пациентов с травмой живота [1, 2]. Эти повреждения очень неоднородны и отличаются по обширности, локализации, давности травмы. В зависимости от степени тяжести повреждения летальность варьирует от 8,3 до 58,8% [1]. Из-за этого не существует единого подхода к выбору метода хирургического лечения. Нам не удалось в доступной литературе найти описание случая формирования холангио- и панкреатикоюноанастомоза после тотальной дуоденэктомии на фоне перитонита. Приводим наше наблюдение как вариант успешного исхода.

03.05.23 г. в 11 ч. 08 мин., через 2 часа после укуса льва в область правой половины живота, сотрудница зоопарка 29 лет поступила в городскую больницу г. Владивостока 2-го уровня в состоянии средней степени тяжести и в ясном сознании. Причиной происшествия послужило несоблюдение техники безопасности.

Беспокоили умеренные боли в области укушенных ран в правой половине живота. Язык чистый, влажный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот не вздут, мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье. Перистальтика отчетливая, перитонеальных симптомов нет. Локальный статус: в области передней брюшной стенки справа имелись 4 раны 2 × 1 см с неровными краями, в левой поясничной области рана 2 × 3 см с неровными краями, под правой лопаткой – рана 2,5 × 3 см с неровными краями. Повреждения умеренно кровоточат. В области шеи, грудной клетки, в области живота множественные ссадины. Выставлен диагноз: Множественные укушенные раны передней брюшной стенки, поясницы.

Операция № 1. Экстренно выполнена первичная хирургическая обработка ран, при которой установлено, что все раны в правом подреберье проникают в брюшную полость. Под эндотрахеальным наркозом выполнена лапаротомия. В брюшной полости до 300 мл геморрагического экссудата, забрюшинная гематома с двух сторон, больше справа в проекции двенадцатиперстной кишки. На противобрыжечном крае восходящей толстой кишки имеется сквозное ранение до 0,3 см. В 1,5 см от связки Трейца – два сквозных ранения тонкой кишки до 0,5 см и десерозированные участки. Вышеуказанные дефекты ушиты отдельными швами двухрядно. Мобилизована правая половина толстой кишки, двенадцатиперстной кишки по Кохеру. В области «подковы», ниже впадения общего желчного протока имеются две сквозные раны двенадцатиперстной кишки в 1 см друг от друга с повреждением около 1/3 ее окружности. С техническими трудностями повреждения ушиты отдельными швами, двухрядно. Просвет двенадцатиперстной кишки деформирован, сужен, но проходимость ее сохранена. Гематома распространяется на желчный пузырь. Выполнена холецистэктомия. Общий желчный проток дренирован через культю пузырного протока по Холстеду. Наложен гастроэнтероанастомоз на длинной петле с браунсовским соустьем. Брюшная полость санирована и дренирована 5 дренажами: слева – в подреберье и в малый таз, справа под диафрагму, к винслову отверстию и к двенадцатиперстной кишке. Холедохостома выведена через отдельный прокол в правом подреберье. В тонкую кишку заведен зонд. Операционный диагноз: множественные проникающие ранения брюшной полости, множественные сквозные повреждения тонкой,

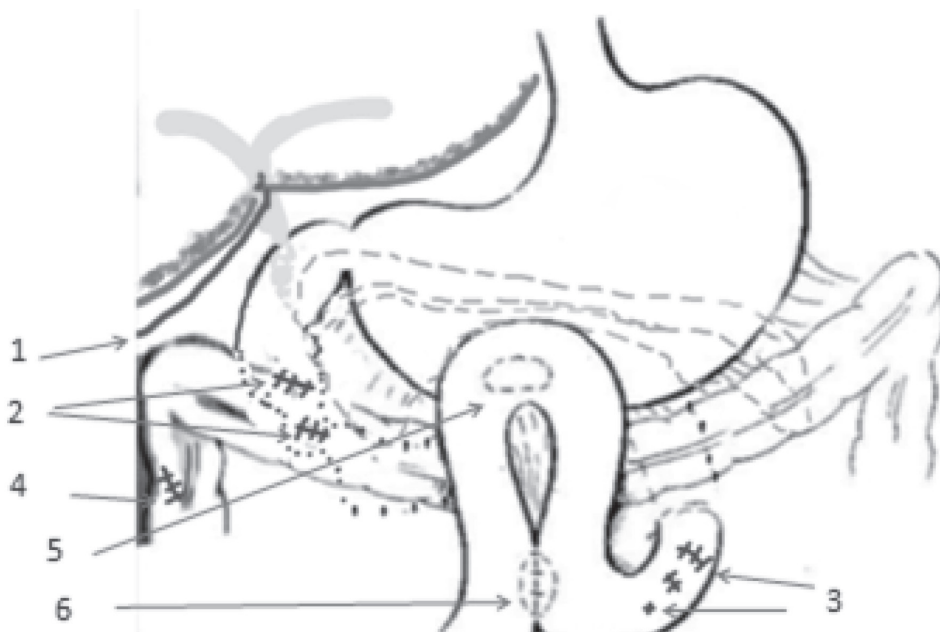


Рис. 1. Ушивание ран двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, толстой кишки. Наружное дренирование общего протока:

- 1 – дренаж общего желчного протока; 2 – ушитые раны двенадцатиперстной кишки; 3 – ушитые раны тонкой кишки; 4 – ушитая рана толстой кишки; 5 – гастроюноанастомоз; 6 – браунсовское соустье.

толстой и двенадцатиперстной кишки D 4 (тяжесть OIS-III, по AIS-4) (рис. 1).

На 8-е сутки из дренажей в правом подреберье отмечено кишечное отделяемое и вынесены показания к экстренной релапаротомии.

Операция № 2. 12.05.2023 г.: релапаротомия. Ушивание дефектов двенадцатиперстной кишки. Туалет, дренирование, тампонирование брюшной полости. Под эндотрахеальным наркозом выполнена релапаротомия. При ревизии в брюшной полости до 500 мл серозного экссудата. Подпеченочно, в области двенадцатиперстной кишки мутное отделяемое с фибрином и примесью желчи. Холедохостома состоятельна. Головка поджелудочной железы уплотнена, отечна. На двенадцатиперстной кишке, в области ранее ушитых дефектов на подкове и нижней горизонтальной ветви, имеются участки несостоятельности до 0,4 см с подтеканием кишечного содержимого. Отверстия ушиты с техническими трудностями. Брюшная полость санирована антисептиками. Осушена. Взят посев. Дренажи дополнительно слева в малый таз и подреберье, справа за печень. Дренаж к нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. Перчаточко-марлевый тампон в область ушитых дефектов, выведен через верхний угол срединной раны.

Через 3 дня вновь отмечено появление кишечного отделяемого в дренажах и констатирована отрицательная динамика. Приглашена бригада хирургов из другого лечебного учреждения г. Владивостока, специализированная в области гепатопанкреатобилиарной хирургии.

Операция № 3. 16.05.2023 г.: ререлапаротомия, тотальная дуоденэктомия, наружное дренирование

общего желчного и панкреатического протоков по Велькеру, фиксация желчного и панкреатического сосочков к стенке отключенной петли тощей кишки в месте стояния дренажей, дренирование брюшной полости.

Под эндотрахеальным наркозом сняты швы с операционной раны, в нижней трети в ране гнойное отделяемое, рана санирована, удалены некротические ткани. В брюшной полости, преимущественно в верхних отделах, большое количество желчи, тампон удален, холедохостома не функционирует, удалена. Имеется несостоятельность швов двенадцатиперстной кишки. Стенка кишки истончена, багрово-синюшного цвета, диагностирован некроз кишки. Двенадцатиперстная кишка мобилизована на всем протяжении ниже связки Трейца при помощи аппарата Лигашу. Выполнена тотальная дуоденэктомия с сохранением привратника, который ушит двухрядными швами. Приводящий конец тощей кишки пересечен тотчас ниже связки Трейца и «заглушен». В области головки поджелудочной железы дифференцированы желчный и панкреатический протоки, которые открываются раздельно. К головке поджелудочной железы подведена культя приводящей тонкой кишки, которая использована для раздельного наружного дренирования желчного и панкреатического протоков по Велькеру. Сосочки желчного и панкреатического протоков, через которые были проведены дренажи, за фасциальные ткани фиксированы к стенке тощей кишки отдельными швами. Брюшная полость обильно санирована раствором хлоргексидина. Осушена. Взят посев. К культю двенадцатиперстной кишки подведен дренаж. Послойный шов послеоперационной раны (рис. 2).

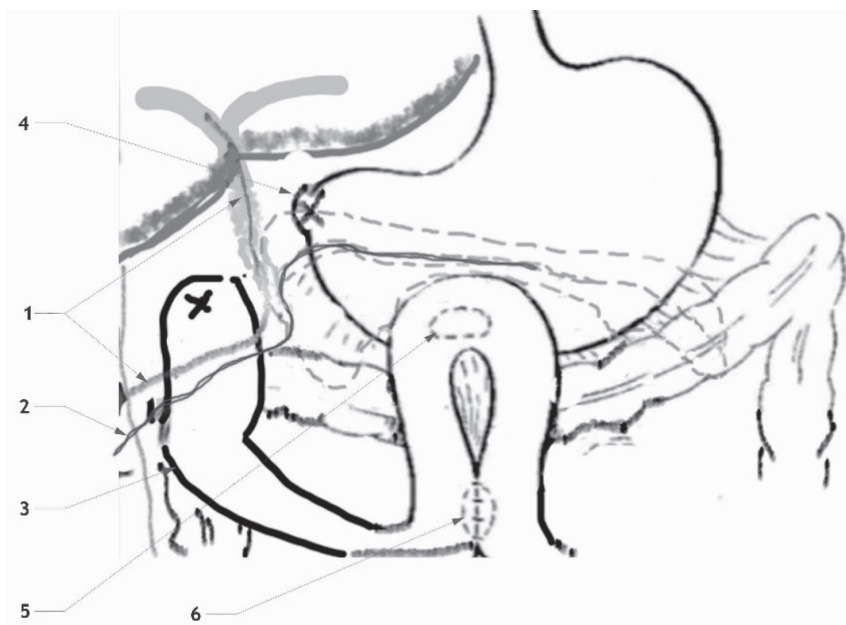


Рис. 2. Дуоденэктомия, раздельное наружное дренирование желчного и панкреатического протоков по Велькеру:

1 – дренаж общего желчного протока; 2 – дренаж панкреатического протока; 3 – культя тонкой кишки; 4 – культя желудка; 5 – гастроеюноанастомоз; 6 – брауновское соустье.

После стабилизации состояния больная переведена в профильное отделение 22.05.2023 г. Послеоперационный период осложнился нагноением послеоперационной раны, несостоятельностью швов ушитого привратника. Рана разведена, санирована, проведено местное лечение, курс физиотерапии. Рана зажила вторичным натяжением, но сформировался точечный трубчатый наружный желудочный свищ.

Больная выписана 14.06.23 г. – через 43 дня после поступления. Желудочный свищ самостоятельно закрылся через 2 месяца. По билиарному дренажу желчеистечение прекратилось через 6 месяцев из-за инкрустации его желчными солями. Пациентка взята на ФГДС, удалены билиарный и панкреатический дренажи, которые заменены на пластиковые стенты для «каркасного» формирования этих анастомозов. Стенты удалены через 8 месяцев. Таким образом, каркасность поддерживалась в течение 14 месяцев. В настоящее время пациентка не придерживается каких-либо ограничений в отношении физической активности и режима питания. Масса тела соответствует изначальной. Клинических проявлений панкреатической или билиарной гипертензии у пациентки не имеется.

В настоящее время наиболее распространенной среди хирургов классификацией тяжести повреждений двенадцатиперстной кишки считается классификация AAST, основанной на градации E.E. Moore, 1990 [3]. Большинство литературных рекомендаций по хирургическому лечению травм двенадцатиперстной кишки исходят из степени тяжести ее повреждений, определенных в этой классификации. Описанный случай можно классифицировать как повреждение III степени тяжести. По мнению многих авторов, II степень тяжести (разрыв кишки не более 50% ее окружности) подлежит наложению первичных двухрядных швов, что приводит к выздоровлению 57,7–85% таких пациентов [4, 5]. Однако если швы на перфоративное отверстие накладывались с натяжением или привели к сужению двенадцатиперстной кишки, то значительно возрастает угроза их несостоятельности. Поэтому ряд авторов после ушивания перфоративного отверстия предлагают использовать трехтрубчатое дренирование, состоящее из: (1) желудочной декомпрессии с использованием трубки 12–14 Fr, выведенной в виде гастростомы; (2) дуоденальной декомпрессии путем ретроградной дуоденостомии с использованием трубки 12–14 Fr, выведенной через тощую кишку, в 10 см от дуоденоюнального изгиба; (3) питательной юностомы с использованием трубки 10–12 Fr, введенной в тощую кишку на расстоянии 20 см от дуоденоюнального изгиба [6, 7]. При развившемся перитоните этот способ двух или трехтрубчатое дренирование некоторые хирурги считают обязательным [8]. При повреждениях III степени тяжести простого ушивания дефекта кишки, безусловно, недостаточно.

Как и в нашем случае, в тех ситуациях, когда происходит сужение двенадцатиперстной кишки при ее ушивании или имеется выраженное натяжение швов,

рекомендуется выключение привратника различными способами: прошиванием привратника рассасывающими швами через гастротомическое отверстие, пересечение (или перевязка) двенадцатиперстной кишки тотчас ниже привратника и наложение гастрэнтероанастомоза по РУ и другие аналогичные операции [1, 8, 9]. При значительных дефектах ткани на перфоративное отверстие может быть наложен дуоденоюноанастомоз [1] и выполнено отключение привратника [10, 11].

Травмы IV–V степеней тяжести находятся за пределами рассматриваемой патологии, и их лечение заключается в сугубо индивидуальном подходе. Тяжесть травмы (некроз всей двенадцатиперстной кишки), с которой хирурги столкнулись на третьей операции, соответствует III степени. Основная сложность заключалась в том, что некроз двенадцатиперстной кишки был тотальным и выкроить площадку с панкреатическим и билиарным сосочками для вшивания ее в тощую кишку было невозможно. Мы не смогли в литературе найти информации об удалении некротизированной двенадцатиперстной кишки и одномоментном формировании билиарного и панкреатического анастомозов с тощей кишкой. Наложение любого полноценного анастомоза при помощи швов в условиях гнилостной инфекции нельзя назвать оправданным из-за высокой вероятности несостоятельности швов. Поэтому соустья созданы на дренажах путем контактного сведения панкреатического и билиарного сосочков и тощей кишки за серозные и фасциальные ткани. Возможно было просто выполнить наружное дренирование желчного и панкреатического протока, а наложение анастомозов перенести на 2-й этап после формирования наружных свищей [12, 13].

Учитывая большую вероятность рубцевания панкреатоюноанастомоза и холангиоюноанастомоза, в ближайшие 3 месяца планируется эндоскопическая ретроградная панкреатография и холангиография.

Заключение

Ушивание близко расположенных ранений 4-го сегмента двенадцатиперстной кишки привело к ее сужению и нарушению кровоснабжения, что повлекло за собой несостоятельность швов, перитонит и некроз органа. Конечно, первая операция должна была включать в себя либо дренажную декомпрессию, либо дуоденоюноанастомоз на поврежденную стенку кишки, либо операцию типа Roux. В каждом случае хирург выбирает оптимальный вариант, исходя из обстоятельств. Приведенное наблюдение показало возможность формирования анастомозов тонкой кишки с панкреатическим и общим желчным протоками в условиях гнойного перитонита без наложения швов непосредственно на анастомозируемые отверстия.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – СИА

Сбор и обработка материала – ШИВ, ПЮП, СИА, ЕТС, ФДС, ЩОИ

Статистическая обработка –

Написание текста – СИА, ПЮП

Редактирование – СИА, ПЮП

Литература / References

1. Velez DR, Briggs S. Duodenal Trauma. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36256777/> (Accessed, 2023)
2. Malhotra A, Biffl WL, Moore EE, Schreiber M, Albrecht RA, Cohen M., et al. Western Trauma Association Critical Decisions in Trauma Diagnosis and management of duodenal injuries. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(6):1096–101. doi: 10.1097/ta.0000000000000870
3. Moore EE, Cogbill TH, Malongoni MA, Jurkovich GJ, Champion HR, Gennarelli TA, et al. Organ injury scaling. II. Pancreas, duodenum, small bowel, colon and rectum. *J Trauma.* 1990;30(11):1427.
4. Ordoñez C, García A, Parra MW, Scavo D, Pino LF, Millán M, et al. Complex penetrating duodenal injuries: less is better. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(5):1177–83.
5. Бойко В.В., Криворучко И.А., Рябцев Р.С., Доценко Е.Г., Смачило Р.М., Гончарова Н.Н. Хирургическое лечение изолированных и множественных травм двенадцатиперстной кишки. *Новости хирургии.* 2020;28(6):655–663. [Boiko VV, Krivoruchko IA, Ryabtsev RS, Dotsenko EG, Smachylo RM, Honcharova NN. Surgical treatment of isolated and multiple duodenal injuries, *Novosti Khirurgii.* 2020;28(6):655–663 (In Russ.)]. doi: 10.18484/2305-0047.2020.6.655
6. Agarwal N, Malviya NK, Gupta N, Singh I, Gupta S. Triple tube drainage for "difficult" gastroduodenal perforations: A prospective study. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(1):19–24.
7. Jung C-Y, Kim S-W, Bae J-M. Duodenal leakage-damage control using modified tube duodenostomy. *Indian J Surg.* 2020;82:1168–1172. doi: 10.1007/s12262-020-02379-5
8. Gao J, Li H, Yang J, Wang J, Ai T, He P, et al. Surgical management of duodenal injury: experience from 92 cases. 2023;49(3):1367–1374. doi: 10.1007/s00068-023-02238-4
9. Diggs LP, Gregory S, Choron RL. Review of Traumatic Duodenal Injuries: Etiology, Diagnosis, and Management. *The American Surgeon,* 2022;89(5):1989–1996. doi: 10.1177/000313482111065091
10. Park O. H., Park Y. C., Lee D. G., Kim H. H., Park C. Y., Kim J. C. Surgical Management of Duodenal Traumatic Injuries: A Single Center Study. *J Trauma Inj* 2013;26(3):157–162.
11. Иоскевич Н. Н. Повреждения двенадцатиперстной кишки: вопросы диагностики и хирургического лечения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2018;16(5):615–621. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-615-621 [Ioskevich NN. Damage to the duodenum: Issues of diagnostics and surgical treatment. *Journal of the Grodno State Medical University* 2018;16(5):615–621 (in Russ.)]. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-5-615-621
12. Koichopolos J, Keow J, Parfitt J, Yoshy C, Wiseman D, Leslie K. Complete duodenal necrosis associated with non-traumatic duodenal hematoma requiring emergent pancreatico-duodenectomy. *Int J Surg Case Rep.* 2019;66:53–57. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.026
13. Pieroni E, Napoli N, Lombardo C, Marchetti P, Occhipinti M, Cappelli C, et al. Duodenal graft complications requiring duodenectomy after pancreas and pancreas-kidney transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2018;18(6):1388–1396. doi: 10.1111/ajt.14613

УДК 616.348-002

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-40-44



Диагностическая ценность I-FABP и фекального кальпротектина при некротизирующем энтероколите у новорожденных: проспективное клиническое исследование

Н.Г. Приходченко, Т.А. Шуматова, А.Е. Бабкина, М.Г. Шегеда

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценить диагностическую и прогностическую ценность кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), и фекального кальпротектина для ранней диагностики некротизирующего энтероколита (НЭК) у новорожденных. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование с участием 42 новорожденных: основная группа – 12 новорожденных с установленным диагнозом НЭК; группа сравнения – 18 новорожденных с кишечными симптомами без НЭК; контрольная группа – 12 здоровых новорожденных. У всех участников измерялись уровни I-FABP в сыворотке крови и моче, а также уровень фекального кальпротектина. Для оценки диагностической точности маркеров применялся ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности. **Результаты.** Уровни I-FABP в сыворотке крови и моче, а также фекального кальпротектина у пациентов с НЭК достоверно превышали показатели в группах сравнения и контроля ($p < 0,001$). ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую ценность каждого биомаркера: I-FABP (сыворотка): AUC = 0,91; I-FABP (моча): AUC = 0,76; фекальный кальпротектин: AUC = 0,86. Комбинация исследованных маркеров показала наивысшую эффективность: AUC составила 0,93 при чувствительности 93,5% и специфичности 91,7%. **Заключение.** Некротизирующий энтероколит является жизнеугрожающей патологией, а его ранняя диагностика остается сложной задачей. Результаты исследования подтверждают, что I-FABP и фекальный кальпротектин являются высокоинформативными биомаркерами повреждения кишечника. Комбинация этих маркеров обладает исключительно высокой диагностической точностью (чувствительность 93,5%, специфичность 91,7%), что позволяет рекомендовать их использование в клинической практике для улучшения ранней диагностики и ведения пациентов с НЭК.

Ключевые слова: I-FABP, фекальный кальпротектин, новорожденные, некротизирующий энтероколит, биомаркеры

Поступила в редакцию: 04.09.2025. Получена после доработки: 09.09.2025. Принята к публикации: 26.09.2025

Для цитирования: Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Бабкина А.Е., Шегеда М.Г. Диагностическая ценность I-FABP и фекального кальпротектина при некротизирующем энтероколите у новорожденных: проспективное клиническое исследование. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-40-44

Для корреспонденции: Приходченко Нелли Григорьевна – д-р мед. наук, доцент, профессор института педиатрии Тихоокеанского медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikходchenko.ng@tgmu.ru

I-FABP and fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis in newborns: A prospective clinical study

N.G. Prikhodchenko, T.A. Shumatova, A.E. Babkina, M.G. Shegeda

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective. To evaluate the diagnostic and prognostic value of I-FABP (in serum and urine) and fecal calprotectin as biomarkers for the early diagnosis of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns. **Materials and methods.** A prospective study involving 42 newborns was conducted. The main group included 12 newborns with a confirmed NEC diagnosis. The comparison group included 18 newborns with intestinal symptoms without NEC. The control group consisted of 12 healthy newborns. The levels of I-FABP in serum and urine, as well as fecal calprotectin, were measured in all the subjects. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was used to assess the diagnostic accuracy of the markers by calculating the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity. **Results.** Levels of serum I-FABP, urinary I-FABP, and fecal calprotectin in NEC patients were significantly higher than those in the comparison and control groups ($p < 0.001$). ROC analysis demonstrated high diagnostic value for each biomarker: serum I-FABP – AUC = 0.91; urinary I-FABP – AUC = 0.76; fecal calprotectin – AUC = 0.86. The combination of the investigated markers showed the highest efficacy, with an AUC of 0.93, a sensitivity of 93.5%, and a specificity of 91.7%. **Conclusion.** Necrotizing enterocolitis is a life-threatening condition, whose early diagnosis remains challenging. The study results confirm the high informativity of I-FABP and fecal calprotectin as biomarkers of intestinal injury. The combination of these markers demonstrates exceptionally high diagnostic accuracy (sensitivity 93.5%, specificity 91.7%), supporting their use in clinical practice to improve the early diagnosis and management of NEC patients.

Keywords: I-FABP, fecal calprotectin, newborns, necrotizing enterocolitis

Received 4 September 2025; Revised 9 September 2025; Accepted 26 September 2025

For citation: Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Babkina A.E., Shegeda M.G. I-FABP and fecal calprotectin in necrotizing enterocolitis in newborns: a prospective clinical study. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:40–44. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-40-44

Corresponding author: Nelli G. Prikhodchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Institute of Pediatrics Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-2106-2572; e-mail: prikходchenko.ng@tgmu.ru

Некротизирующий энтероколит (НЭК) остается одной из наиболее тяжелых гастроинтестинальных патологий неонатального периода, занимая третье место среди причин неонатальной смертности [1–5]. Согласно данным современных исследований, частота НЭК составляет 0,3–2,4 случая на 1000 живорождений, достигая 5–15% среди глубоко недоношенных детей [2]. Летальность при прогрессирующих формах НЭК достигает 30–50%, при благоприятном исходе в 25–35% случаев развиваются отдаленные осложнения [3].

Ключевой проблемой в ведении пациентов с НЭК остается сложность ранней диагностики. Традиционные диагностические подходы, включающие клиническую оценку, рентгенологические методы и лабораторные показатели, обладают ограниченной чувствительностью на начальных стадиях заболевания [4, 5], чувствительность рентгенологического исследования при НЭК I стадии по Bell не превышает 65–70%, что приводит к поздней диагностике в 40–60% случаев [5]. В связи с этим поиск ранних и неинвазивных биомаркеров кишечного повреждения становится ключевым направлением современных исследований [6].

В последние годы особое внимание исследователей привлекают два перспективных биомаркера: кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), и фекальный кальпротектин (ФК). ФК – кальций-связывающий белок, высвобождающийся при нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки, что делает его чувствительным индикатором воспаления при НЭК и энтероколитах [7]. I-FABP – цитоплазматический белок энтероцитов, быстро попадающий в кровоток и другие биологические жидкости при ишемическом или воспалительном повреждении кишечника, что позволяет использовать его для ранней диагностики [8]. Однако их применение в неонатологии и педиатрии ограничено недостаточной стандартизацией референсных значений, особенно у недоношенных детей, а также противоречивыми данными о диагностической точности [9, 10]. Кроме того, недостаточно изучен вопрос о диагностической эффективности комбинации этих маркеров. Все это обуславливает актуальность проведения дополнительных исследований.

Цель исследования – оценить диагностическую и прогностическую значимость фекального кальпротектина и I-FABP для раннего выявления некротизирующего энтероколита у новорожденных с учетом гестационного возраста и клинической динамики.

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России: ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (главный врач – И. С. Зеленкова). Проведено проспективное сравнительное исследование в период с октября 2023 по декабрь 2024 года. В исследование включено 42 новорожденных. Основную группу составили

новорожденные с верифицированным диагнозом НЭК I–III стадии по модифицированной классификации Bell (I группа, $n = 12$); группу сравнения составили новорожденные с клиникой кишечной дисфункции без НЭК (II группа $n = 18$), новорожденные дети, находящиеся на 2-м этапе выхаживания, без признаков гастроинтестинальной патологии составили контрольную группу (III группа, контроль, $n = 12$).

Критерии включения: гестационный возраст 28–40 недель, масса тела при рождении > 1000 г, возраст на момент включения – 3–14 дней, информированное согласие родителей.

Критерии исключения: врожденные пороки развития ЖКТ, хромосомные аномалии, тяжелые врожденные инфекции, внутрижелудочковые кровотечения III–IV степени.

Родители пациентов дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 г., № 266. Протокол исследования утвержден на заседании междисциплинарного комитета по этике федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пр-т Острякова, 2, г. Владивосток, 690002, Россия), протокол № 03 от 24.11.2024 г.

Все пациенты проходили стандартное обследование, включающее ежедневный физикальный осмотр, оценку по шкале Bell, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию брюшной полости (при наличии показаний), стандартные лабораторные тесты (общий анализ крови, СРБ, прокальцитонинный тест).

Забор биологического материала проводился при появлении первых клинических признаков НЭК (для основной группы и группы сравнения) или в рамках рутинного обследования (для контрольной группы). I-FABP определяли в моче и сыворотке крови.

Определение концентрации I-FABP проводили методом ELISA (энзимсвязанного иммуносорбентного анализа) с использованием реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (CCC, USA) согласно инструкции производителя. Для определения сывороточного уровня I-FABP использовали 1 мл венозной крови, взятой натощак. Образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, после чего сыворотку хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения анализа. Анализ выполняли на планшетном ридере Multiskan FC (Thermo Scientific) при длине волны 450 нм. Чувствительность метода составляла 10 пг/мл, внутрисерийный коэффициент вариации – менее 8%.

Фекальный кальпротектин определяли в образцах кала, собранных в стерильные контейнеры. Образцы

гомогенизировали и центрифугировали, после чего супернатант использовали для анализа. Концентрацию фекального кальпротектина измеряли с помощью коммерческого набора Calprotectin ELISA (Bühlmann Laboratories, Швейцария) согласно протоколу производителя. Измерения проводили при 450 нм с коррекцией на 620 нм. Чувствительность метода – 30 мкг/г, внутрисерийный коэффициент вариации – менее 10%.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения количественных показателей между группами использовали U-критерий Манна – Уитни. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Диагностическую эффективность биомаркеров оценивали методом ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности. Оптимальные пороговые значения определяли по точке максимальной суммы чувствительности и специфичности. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями использовали корреляционный анализ Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом на основании данных истории болезни в соответствии с заданными критериями. Группы были сопоставимы по полу ($p = 0,068$). Средний гестационный возраст в группе НЭК составил

31,4 недели (Me = 31, Q1–Q3: 29–33), в группе кишечных симптомов без НЭК составил 34,2 недели (Me = 33, Q1–Q3: 30–35; $p = 0,038$), в контрольной группе – 35,8 недели (Me = 35, Q1–Q3: 34–36; $p_{1,2} < 0,05$). Масса тела при рождении была значимо ниже в группе НЭК (Me = 1650 г, Q1–Q3: 1390–1980) по сравнению с другими группами (во 2-й группе Me = 1780 г, Q1–Q3: 1620–2030, $p = 0,044$; в группе контроля Me = 2980 г, Q1–Q3: 2560–3300, $p = 0,035$). Распределение пациентов основной группы по стадиям НЭК (модифицированная классификация Bell): I стадия: 4 пациента (33,3%); II стадия: 6 пациентов (50,0%); III стадия: 2 пациента (16,7%).

При определении I-FABP в различных биологических жидкостях (сыворотке крови и моче) было выявлено его статистически значимое повышение у пациентов 1-й группы, при этом в крови концентрация I-FABP была повышена в 6,5 раза, в моче – в 4,2 раза (табл. 1).

Фекальный кальпротектин также был статистически значимо выше в группе пациентов с НЭК и составил 512,68 мкг/г (Me = 535, Q1–Q3: 332–708), что в 2,5 раза превышало показатели группы сравнения (2-я группа Me = 210, Q1–Q3: 136–280) и в 6,3 раза показатели контрольной группы (3-я группа Me = 85, Q1–Q3: 56–124). Межгрупповые различия также были статистически значимы ($p < 0,005$).

При анализе уровня I-FABP в биологических жидкостях в зависимости от стадии НЭК у пациентов 1-й группы была выявлена четкая тенденция к нарастанию уровня I-FABP в зависимости от тяжести состояния (табл. 2).

Выявлена сильная положительная корреляция между уровнями I-FABP и фекального кальпротектина

Таблица 1

Содержание I-FABP в различных биологических жидкостях у обследованных детей, Me [Q1; Q3]

Показатели	1-я группа (n = 12)	2-я группа (n = 18)	3-я группа (контроль, n = 12)
Сыворотка, пг/мл	186,33 [156,32; 201,78]	45,33 [36,72; 71,89] $p = 0,002$	2,21 [0,12; 2,74] $p_{1,2} < 0,005$
Моча, пг/мл	1,49 [1,18; 1,91]	0,64 [0,36; 0,98] $p = 0,013$	0,039 [0,04; 0,11] $p_{1,2} < 0,005$

Примечание: * $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровень биомаркеров у пациентов I группы в зависимости от стадии НЭК, Me (Q1; Q3)

Показатели	I стадия по Bell (n = 4)	II стадия по Bell (n = 6)	III стадия по Bell (n = 2)
I-FABP сыворотки, пг/мл	132 (106; 198)	172 (167; 204) $p_{1,2} < 0,05$	203 (201; 205) $p_{1,2} < 0,005$
I-FABP мочи, пг/мл	1,02 (0,92; 1,12)	1,38 (1,21; 1,45) $p_{1,2} < 0,05$	2,19 (2,07; 2,31) $p_{1,2} < 0,05$
Фекальный кальпротектин, мкг/г	270 (218; 374)	540 (402; 590) $p_{1,2} < 0,05$	610 (594; 634) $p_{1,2} < 0,05$

Примечание: * p – точный критерий Фишера.

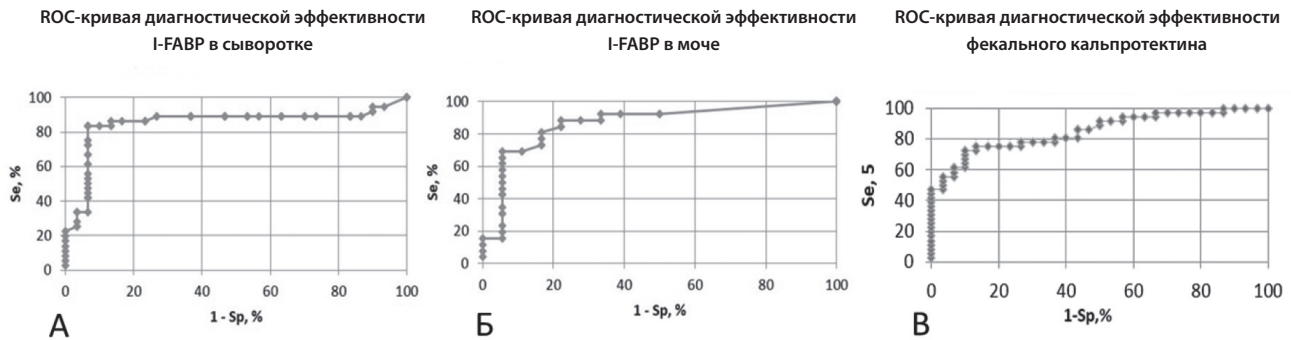


Рис. 1. ROC-кривая диагностической эффективности I-FABP в сыворотке (А), в моче (Б) и фекального кальпротектина (В)
Примечание: Sp, specificity – специфичность; Se, sensitivity – чувствительность. Составлено автором.

($r = 0,78$, $p < 0,001$). Оба биомаркера коррелировали со стадией НЭК ($r = 0,82$ для I-FABP и $r = 0,75$ для фекального кальпротектина, $p < 0,001$). Была выявлена отрицательная корреляция с гестационным возрастом ($r = -0,68$ для I-FABP, $r = -0,61$ для ФК).

ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую ценность обоих биомаркеров (рис.). Для I-FABP сыворотки площадь под кривой (AUC) составила 0,91 (95% ДИ 0,86–0,93). При оптимальном пороговом значении 95 нг/мл чувствительность равнялась 78,5%, специфичность – 87,2%. Для I-FABP мочи площадь под кривой (AUC) составила 0,76 (95% ДИ 0,69–0,84). При оптимальном пороговом значении 0,86 нг/мл чувствительность равнялась 81,5%, специфичность – 87,4%. Для фекального кальпротектина AUC составила 0,86 (95% ДИ 0,73–0,89) с оптимальным порогом 312 мкг/г (чувствительность – 82,1%, специфичность – 85,7%).

Комбинация двух маркеров показала еще более высокую диагностическую эффективность с AUC 0,93 (95% ДИ 0,84–0,96). При этом чувствительность достигла 93,5%, специфичность – 91,7%.

Обсуждение полученных результатов

Результаты исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность определения I-FABP и фекального кальпротектина у новорожденных с НЭК. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [7, 9, 10], но впервые демонстрируют эффективность этих маркеров для дифференциальной диагностики НЭК и других кишечных нарушений у новорожденных.

Особого внимания заслуживает выявленная диагностическая эффективность I-FABP (AUC 0,91), которая превосходит показатели фекального кальпротектина (AUC 0,86). Это согласуется с патофизиологией НЭК, где ишемическое повреждение энтероцитов предшествует развитию воспалительной реакции [2]. Интересно, что у 3 пациентов с НЭК I стадии повышение I-FABP предшествовало появлению

рентгенологических изменений на 12–18 часов, что открывает возможности для превентивной терапии.

Прогрессивное нарастание концентрации как I-FABP, так и фекального кальпротектина позволяет использовать эти показатели не только для диагностики, но и для мониторинга тяжести состояния пациентов. При этом следует отметить, что I-FABP демонстрирует более выраженную динамику на ранних стадиях заболевания, что делает его особенно ценным для ранней диагностики.

Полученные результаты достоверно демонстрируют, что определение содержания I-FABP в биологических жидкостях может служить в качестве объективных критериев при оценке состояния кишечного барьера и ранней диагностике НЭК. Высокая диагностическая эффективность комбинации двух маркеров (AUC 0,93) свидетельствует об их взаимодополняющем характере. I-FABP, являясь маркером острого повреждения энтероцитов, вероятно, отражает начальные ишемические изменения, тогда как фекальный кальпротектин характеризует последующую воспалительную реакцию.

Ограничения исследования:

1. Ограниченная выборка пациентов (количество пациентов с НЭК III стадии $n = 2$).
2. Отсутствие долгосрочного наблюдения за пациентами.
3. Необходимость валидации результатов на более крупной выборке.

Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование выявило повышение уровня I-FABP и фекального кальпротектина у детей с некротизирующим энтероколитом и установило высокую клиническую и диагностическую значимость определения данного биомаркера в сыворотке и моче. Высокая чувствительность и специфичность определения I-FABP в моче и кальпротектина в кале особенно перспективна для использования данных биомаркеров в педиатрической практике и неонатологии, это обусловлено неинвазивностью и безопасностью метода. Выявлена четкая зависимость уровней биомаркеров

от стадии НЭК, что позволяет использовать их для оценки тяжести состояния в динамике заболевания.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ПНГ, ШТА

Сбор и обработка материала – БАЕ, ШМГ

Статистическая обработка – ПНГ

Написание текста – ПНГ, ШТА, БАЕ

Редактирование – ПНГ

Литература / References

- Dang D, Jiang S, Ting JY, Lei X, Gu X, Zhou W, Du L, Cao Y, Lee SK, Wu H, Zhou J; Chinese Neonatal Network (CHNN). Association between the risk of necrotizing enterocolitis and intrauterine growth: a multicenter cohort study. *Pediatr Res*. 2025 Jun 13. doi: 10.1038/s41390-025-04039-4
- Hu X, Liang H, Li F, Zhang R, Zhu Y, Zhu X, Xu Y. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management. *Pediatr Surg Int*. 2024;40(1):32. doi: 10.1007/s00383-023-05619-3
- Байбарина Е.Н., Антонов А.Г. Некротизирующий энтероколит у новорожденных: современные подходы к диагностике и лечению. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2022;10(1):34–45. [Baibarina EN, Antonov AG. Necrotizing enterocolitis in newborns: modern approaches to diagnosis and treatment. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(1):34–45 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-1-34-45
- Ионов О.В., Любименко В.А. Ранняя диагностика некротизирующего энтероколита: возможности и перспективы. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(3):56–64. [Ionov OV, Lyubimenko VA. Early diagnostics of necrotizing enterocolitis: possibilities and prospects. *Voprosy Sovremennoj Pediatrii = Current Pediatrics*. 2021;16(3):56–64 (In Russ.)]. doi:10.20953/1817-7646-2021-3-37-46
- Cui C, Qiu L, Li L, Chen FL, Liu X, Sun H, Liu XC, Bao L, Li LQ. A time series algorithm to predict surgery in neonatal necrotizing enterocolitis. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2024;24(1):304. doi: 10.1186/s12911-024-02695-w
- Детярев Д.Н., Нароган М.В. Биомаркеры в неонатологии: от теории к практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(2):18–27. [Degtyarev DN, Narogan MV. Biomarkers in neonatology: from theory to practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(2):18–27 (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-18-27
- Chen G, Lv X, Tang W. Fecal calprotectin as a non-invasive marker for the prediction of post-necrotizing enterocolitis stricture. *Pediatr Surg Int*. 2023;39(1):250. doi: 10.1007/s00383-023-05534-7
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Воронин С.В., Коваленко Д.В. Белок, связывающий жирные кислоты, и его генетическая регуляция у детей с пищевой аллергией. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021; 4:46–49. [Prikhodchenko NG, Shumatova TA, Voronin SV, Kovalenko D.V. Protein linking fatty acids and its genetic regulation in children having food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2021;4:46–49 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-4-46-49
- Пупышева А.Ф., Савельева Е.И., Пискунова В.В., Ленюшкина А.А., Никитина И.В., Гончарук О.Д., Крог-Йенсен О.А. Динамика уровня фекального кальпротектина у новорожденных высокого риска некротизирующего энтероколита. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(1):51–55. [Pupysheva AF, Savelyeva EI, Piskunova VV, Lenyushkina AA, Nikitina IV, Goncharuk OD, Krogh-Jensen OA. Fecal calprotectin levels dynamics in newborns with high-risk of necrotizing enterocolitis. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(1):51–55 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v20i1.2529
- Liu S, Liu Y, Lai S, Xie Y, Xiu W, Yang C. Values of serum intestinal fatty acid-binding protein, fecal calprotectin, and fecal human β -defensin 2 for predicting necrotizing enterocolitis. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):183. doi: 10.1186/s12887-024-04667-5

УДК 615.281.9:076.7

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-45-50



Сравнительная оценка эффективности полигексанида и Тригексилон[®] против биопленок карбапенемазопroduцирующих *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*

Е.М. Гордина, С.А. Божкова, О.С. Туфанова, С.С. Торопов, Л.Н. Смирнова

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. П.П. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования – сравнительная оценка действия полигексанида и антисептика Тригексилон[®] на сформированные биопленки карбапенемазопroduцирующих *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. **Материалы и методы.** Выделение клинических изолятов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* выполняли в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF MS. Чувствительность к антибактериальным препаратам – в соответствии с EUCAST v.15.0. Детекцию генов карбапенемазы осуществляли методом Real-time PCR. Биопленки карбапенем-устойчивых *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* формировали в течение 48 часов. Затем лунки обрабатывали 200 мкл 0,2% раствора полигексанида или Тригексилон[®] (2,8–3,6 мг/мл) в течение 5, 10, 20, 40 минут. Деструктивное действие антисептиков определяли путем окраски биопленок 0,1% раствором генцианвиолета в сравнении с контролем. Для определения влияния антисептиков на sessильные бактериальные клетки в каждую лунку добавляли 190 мкл среды LB и 10 мкл водного раствора резазурина. Статистический анализ выполняли в GraphPad Prism 9.0. **Результаты.** *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* продуцировали карбапенемазы различных групп. Все включенные в исследование штаммы были чувствительны к полигексаниду и Тригексилон[®] и образовывали биопленки. Установлено, что оба антисептика эффективно снижали биомассу сформированных биопленок *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Выявлено, что Тригексилон[®] при экспозиции 5 минут не оказывал эффективного деструктивного действия на биопленки IMP-продуцирующего изолята *P. aeruginosa* в отличие от раствора полигексанида, который был активен уже через 5 минут выдержки. Кроме того, оба тестируемых антисептика демонстрировали антибактериальное действие в отношении sessильных форм *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* в составе биопленок. **Заключение.** Выполненное исследование подчеркивает значимость потенциальной антибиопленочной активности полигексанида для клинического использования, особенно в ортопедической хирургии, где профилактика и лечение инфекций, связанных с биопленкой, имеют решающее значение. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации времени воздействия антисептического препарата и разработке улучшенных стратегий промывания, обеспечивающих достаточное антибактериальное действие, хорошую цитосовместимость, а также экономическую выгоду с учетом стоимости используемых препаратов.

Ключевые слова: полигексанид, Тригексилон[®] карбапенемазы, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

Поступила в редакцию: 14.05.2025. Получена после доработки: 03.06.2025. Принята к публикации: 11.07.25

Для цитирования: Гордина Е.М., Божкова С.А., Туфанова О.С., Торопов С.С., Смирнова Л.Н. Сравнительная оценка эффективности полигексанида и Тригексилон[®] против биопленок карбапенемазопroduцирующих *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Тихоокеанский медицинский журнал. 2025;3:45–50. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-45-50

Для корреспонденции: Гордина Екатерина Михайловна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. П.П. Вредена (195427, Санкт-Петербург, ул. Ак. Байкова, 8); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Polyhexanide and Trigexylon[®] against biofilms of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*

Е.М. Gordina, S.A. Bozhkova, O.S. Tufanova, S.S. Toropov, L.N. Smirnova

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Objective. To compare the effect of polyhexanide and Trihexylon[®] on the biofilms formed by carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* isolated from patients with orthopedic infection. **Materials and methods.** Isolation of *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* was performed in 2025 in accordance with the internationally-accepted standards of microbiological research. Species identification was performed by MALDI-TOF MS. Susceptibility to antibacterial drugs was determined by EUCAST v.15.0. Carbapenemase genes were detected by real-time PCR. Biofilms of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were cultivated for 48 h. Subsequently, the wells were treated with 200 µl of 0.2% polyhexanide solution or Trihexylon[®] for 5, 10, 20, 40 min. The destructive effect of antiseptic compositions was determined by staining the biofilms with 0.1% gentian violet solution followed by their comparison with the control. To determine the effect of the studied antiseptic compositions on sessile bacterial cells, 190 µl of LB medium and 10 µl of an aqueous solution of resazurin were added to each well. Statistical analysis was performed in the GraphPad Prism 9.0 environment. **Results.** *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* produced various types of carbapenemases. All strains included in the study were sensitive to polyhexanide and Trihexylon[®], and formed biofilms. Both antiseptic compositions effectively reduced the biomass of formed biofilms of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. Exposure to Trihexylon[®] for 5 min had no effective destructive effect on biofilms of the IMP-producing

isolate of *P. aeruginosa*. In comparison, the polyhexanide solution was active following 5 min of exposure. Both compositions demonstrated antibacterial activity against the sessile forms of *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae*. **Conclusion.** The results obtained indicate the potential antibiofilm activity of polyhexanide for clinical use. This is of particular importance for orthopedic surgery, where the prevention and treatment of biofilm-related infections are critical. Further studies should focus on optimizing the exposure duration and developing improved irrigation strategies to ensure sufficient antibacterial activity, cytocompatibility, and economic efficiency considering the cost of the preparations.

Keywords: Polyhexanide, Trihexylon® carbapenemases, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

Received 14 May 2025; Revised 3 June 2025; Accepted 11 July 2025

For citation: Gordina E.M., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Toropov S.S., Smirnova L.N. Polyhexanide and Trigexylon® against biofilms of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:45–50. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-45-50

Corresponding author: Ekaterina M. Gordina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Division of Wound Infection Treatment and Prevention of Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8, Akademika Baykova str., St. Petersburg, 195427, Russia); ORCID: 0000-0003-2326-7413; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Несмотря на достижения современной медицинской науки, в настоящее время частота развития перипротезной инфекции (ППИ) составляет 1,63 и 1,55% случаев после первичных операций по эндопротезированию тазобедренного и коленного суставов соответственно [1]. В этиологии ППИ ведущую роль занимают различные виды стафилококков, суммарный вклад которых в спектр возбудителей оценивается в 50% [2], при этом доля грамотрицательных возбудителей (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) составляет 15–20% [3, 4]. Однако выделение грамотрицательного возбудителя является самостоятельным предиктором неблагоприятного исхода комплексного лечения таких пациентов [3]. Наличие у бактерий различных механизмов резистентности к антибиотикам, включая продукцию ферментов, ингибирующих антибактериальные препараты, а также формирование на поверхности имплантированных ортопедических конструкций и окружающих тканях микробных биопленок ведет к неэффективности антибактериальной терапии.

Биопленки вносят значительный вклад в развитие хронических инфекций за счет необратимого прикрепления к биотическим (различные ткани организма) и абиотическим (медицинские имплантаты, катетеры) поверхностям [5]. После созревания биопленку чрезвычайно сложно элиминировать, что приводит к длительным и рецидивирующим инфекциям. Биопленки ответственны примерно за 80% трудно поддающихся лечению длительных инфекций, что представляет собой значительную проблему в системе здравоохранения. Сесильные бактерии демонстрируют заметно повышенную устойчивость к антибиотикам по сравнению с планктонными клетками, что связано с ограниченным доступом лекарств, дефицитом питательных веществ и адаптивными реакциями на неблагоприятные условия [5]. Патогены защищены от факторов иммунной системы хозяина за счет окружения многокомпонентным матриксом, создающим физическое препятствие для иммунных клеток. В ряде случаев биопленки могут вызывать иммунологические реакции, которые приводят к повреждению окружающих тканей [5]. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью чаще формируют микробные биопленки на поверхностях установленных имплантатов

и фрагментах костной ткани по сравнению с антибиотикочувствительными бактериями [6].

Применение местных антисептических средств является одной из основных методик в комплексном лечении инфицированных ран [7]. Примерами современных антисептиков являются полигексанид, октенидина дигидрохлорид или повидон-йод. Следует отметить, что широко используемый антисептик хлоргексидин исключен из протоколов по лечению раневых инфекций из-за растущей к нему резистентности бактерий и возможности развития перекрестной устойчивости патогенов к антибиотикам [8].

Цель исследования – сравнительная оценка действия полигексанида и нового отечественного антисептика Тригексилон® на сформированные биопленки карбапенемазопродуцирующих *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией.

Материалы и методы

В исследование включены клинические штаммы *K. pneumoniae* ($n = 3$) и *P. aeruginosa* ($n = 3$) с минимальной ингибирующей концентрацией карбапенемов выше 2 мг/л. Выделение клинических изолятов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* выполняли проспективно в 2025 году в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований. Видовую идентификацию выполняли методом MALDI-TOF MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1., Score $\geq 2,0$. Номер штамма соответствует его идентификационному номеру в системе лабораторной информационной системы «Акросс-Инжири». Чувствительность *K. pneumoniae* изучали к 18 антибактериальным препаратам, *P. aeruginosa* – к 11 в соответствии с требованиями EUCAST v.15.0 (табл. 1).

Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ» согласно инструкции производителя (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Детекцию генов карбапенемаз групп KPC/OXA-48 и металло-бета-лактамаз группы NDM осуществляли методом Real-time PCR с использованием наборов реагентов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MDR KPC/

Таблица 1

Перечень препаратов для определения антибиотикочувствительности бактерий

Вид	Препараты в соответствии с EUCAST v.15.0
<i>K. pneumoniae</i> № 10037654 № 10061997 № 10051833	Азтреонам, амикацин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/клавулоновая кислота, цефотаксим, цефтазидим, имипенем, меропенем, эртапенем, моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, тобрамицин, триметоприм/сульфаметоксазол, цефепим, цефтриаксон, колистин
<i>P. aeruginosa</i> № 10084695 № 10051819 № 10045019	Азтреонам, амикацин, колистин, левофлоксацин, ципрофлоксацин, меропенем, пиперациллин/тазобактам, цефтолозан/тазобактам, тобрамицин, цефепим, цефтазидим

ОХА-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» (Интерлабсервис, ФБУН ЦНИИЭ, Россия) на приборе «Амплификатор Real-time CFX96 Touch» (BioRAD, США).

Биопленки *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* формировали в полистироловых 96-луночных плоскодонных планшетах в течение 48 часов. Для этого в лунки планшета вносили 180 мкл стерильного бульона LB и 20 мкл взвеси суточной культуры бактерий (0,5 по шкале МакФарланда). Через двое суток промытые, высушенные лунки обрабатывали 200 мкл 0,2% раствора полигексанида («Лавасепт», Солюфарм, Германия) или Тригексилон[®] (3-ГСН) на основе водорастворимого трихелатного комплекса хлоргексидиния-цинка этилендиаминтетраацетата, (Росбио, Россия) в концентрации 2,8–3,6 мг/мл в течение 5, 10, 20, 40 минут. Контрольные лунки обрабатывали физиологическим раствором.

Деструктивное действие антисептиков определяли путем окраски сформированных и промытых после антисептиков биопленок 0,1% раствором генцианвиолета в сравнении с контролем. Суммарную биомассу сформированных пленок оценивали по оптической плотности (ОП) полученных спиртовых экстрактов связавшегося красителя при 570 нм на спектрофотометре «Spectrostar Nano». Статистически значимое снижение ОП экстрактов красителя опытных лунок в сравнении с ОП контрольных лунок считали достаточным временем для разрешения биомассы микробной пленки.

Для определения влияния антисептиков на sessильные бактериальные клетки после промывки в каждую лунку с биопленкой добавляли 190 мкл среды LB и 10 мкл водного раствора резазурина (Eugen). Микропланшеты инкубировали в течение 2 часов в темноте при 37 °С. Изменение цвета с синего на розовый указывает на восстановление резазурина живыми бактериальными клетками. Эффективной считали длительность экспозиции антисептика, при которой не регистрировали изменение окраски резазурина, подтверждающее угнетение метаболической активности бактерий.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью программы GraphPad Prism 9.0 (США) с использованием *t*-теста. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты исследования

Все протестированные штаммы *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* характеризовались устойчивостью ко всем антибактериальным препаратам за исключением колистина и продуцировали карбапенемазы различных групп. Так, 2 изолята *P. aeruginosa* были продуцентами карбапенемазы группы VIM, один – IMP. У всех *K. pneumoniae* определяли ферменты группы NDM, причем у штамма № 1833 определяли наличие двух карбапенемаз – NDM и ОХА-48.

Все включенные в исследование штаммы были чувствительны к полигексаниду и 3-ГСН и образовывали биопленки. Установлено, что оба антисептика эффективно снижали биомассу сформированных биопленок *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (рис. 1).

Показано, что полигексанид был более эффективен в сравнении с 3-ГСН против сформированных биопленок *K. pneumoniae* № 1833. В отношении биопленок остальных штаммов данного вида антисептики демонстрировали практически одинаковую активность и статистически значимо снижали биомассу 48-часовых биопленок уже через 5 минут экспозиции.

Выявлено, что 3-ГСН при экспозиции 5 минут не оказывал эффективного деструктивного действия на биопленки IMP-продуцирующего изолята *P. aeruginosa* № 4695 (рис. 2).

Статистически значимое снижение биомассы регистрировали при экспозиции более 10 мин. Кроме того, данный препарат не разрушал биопленки штамма № 5019 даже при максимальном времени воздействия – 40 минут. В свою очередь, полигексанид был эффективен в отношении всех сформированных биопленок *P. aeruginosa* уже через 5 минут экспозиции.

Особый интерес представляет собой оценка влияния антисептиков на sessильные бактериальные клетки в составе биопленок. Определено, что оба тестируемых антисептика демонстрировали антибактериальное действие в отношении бактериальных клеток *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* в составе биопленок (табл. 2).

Выявлено, что под действием 3-ГСН 2 в составе биопленок, сформированных *P. aeruginosa* 4695 и 5018,

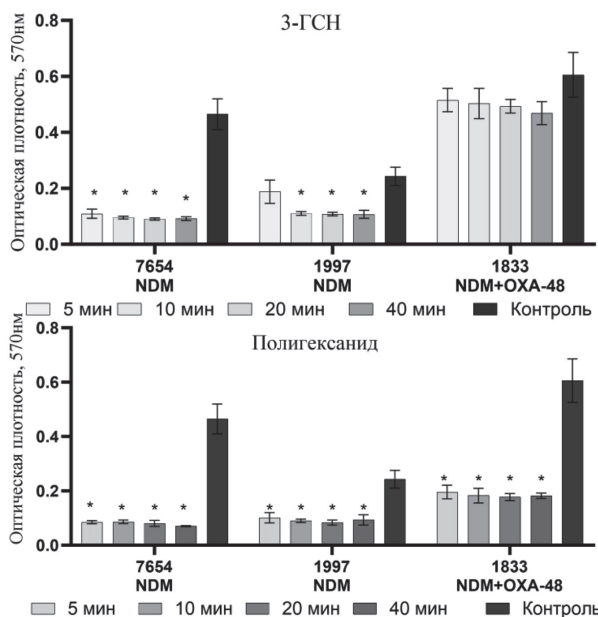


Рис. 1. Биомасса биопленок *K. pneumoniae* после экспозиции различной длительности с тестируемыми антисептиками.
Примечание: * – $p < 0,05$.

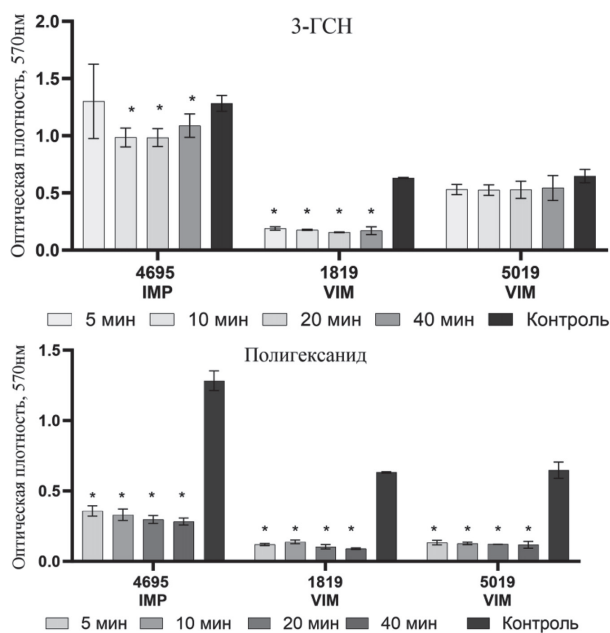


Рис. 2. Биомасса биопленок *P. aeruginosa* после экспозиции различной длительности с тестируемыми антисептиками.
Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Метаболическая активность сессильных бактерий в присутствии резазурина после обработки лунок антисептиком

Антисептик	№ штамма	5 минут	10 минут	20 минут	40 минут	К+	К-						
<i>K. pneumoniae</i>													
0,2% раствор полигексанида	7654												
	1997												
	1833												
3-ГСН 2,8–3,6 мг/мл	7654												
	1997												
	1833												
<i>P. aeruginosa</i>													
0,2% раствор полигексанида	4695												
	1819												
	5019												
3-ГСН 2,8–3,6 мг/мл	4695												
	1819												
	5019												

сохранялись метаболически активные бактериальные клетки, о чем свидетельствовало незначительное изменение цвета резазурина.

Обсуждение полученных данных

Устойчивые к карбапенемам Enterobacterales (CRE) имеют особое значение из-за их высокой устойчивости, в том числе к антибиотикам расширенного спектра из других групп препаратов, и классифицируются как продуценты (CP-CRE) и непродуценты (non-CP CRE) карбапенемаз [9]. Продукция карбапенемаз является наиболее важным механизмом защиты среди карбапенем-устойчивых штаммов *K. pneumoniae* [10]. В нашем исследовании все три штамма данного вида характеризовались продукцией металло- β -лактамаз группы NDM и один из них был также продуцентом сериновой OXA-48. Среди изученных изолятов *P. aeruginosa* регистрировали 2 типа карбапенемаз – VIM и IMP.

Растущее количество устойчивых к антибиотикам возбудителей, в том числе карбапенем-устойчивых грамотрицательных бактерий, все больше ограничивает применение классических схем лечения антибактериальными препаратами [5, 11]. Наличие неорганических поверхностей имплантатов и биоматериалов способствует образованию биопленки, снижая проникновение антибиотиков в сформированные зрелые микробные сообщества [12]. Поэтому, несмотря на проведение системной этиотропной антибактериальной терапии, сохраняется очаг инфекции, который становится причиной неэффективности консервативного лечения, развития рецидива и необходимости повторной операции с удалением инфицированного имплантата. Эти проблемы подчеркивают необходимость в альтернативных стратегиях, в частности локальном применении антисептиков и использовании резервных антибактериальных препаратов.

Адаптивные механизмы резистентности бактерий к антибиотикам вызывают глобальную обеспокоенность в отношении современных и классических фармацевтических методов лечения [13]. Большое значение в травматологии и ортопедии имеет радикальная хирургическая обработка очага с удалением зрелых биопленок на пораженных тканях и имплантатах с локальной обработкой местными антисептиками. Такая методика обеспечивает механическую очистку и антимикробную защиту для эрадикации возбудителя и его биопленки. Большинство существующих на сегодня эффективных стратегий противодействия процессу биопленкообразования являются экспериментальными и не внедрены в клиническую практику.

Использование антисептиков широко применяется в различных отраслях медицины и является одним из методов, обеспечивающих антибиопленочное действие [14]. К. Barrigah-Benissan и соавт. [14] показали, что различные антисептики (гипохлорит натрия, повидон-йод, полигексаметиленбигуанид и октенидин) характе-

ризуются активностью против 72-часовых биопленок *P. aeruginosa* и снижают микробную обсемененность хронических ран *in vitro*. Авторы отмечают, что тестируемые ими антисептики активно влияли на начальную фазу образования биопленки *P. aeruginosa* и при увеличении концентрации действующих веществ снижали количество биопленочных бактерий.

В выполненном нами исследовании протестированы два активных в отношении изученных штаммов антисептика – полигексанид и 3-ГСН. Установлено, что 0,2% раствор полигексанида был значительно активнее, чем новый антисептик 3-ГСН в концентрации 2,8–3,6 мг/мл как в отношении всей биомассы сформированных 48-часовых биопленок карбапенемазопродуцирующих бактерий, так и против sessильных бактерий. При этом важно отметить, что статистически значимое снижение биомассы микробной биопленки регистрировали уже через 5 минут экспозиции. Ранние исследования также демонстрируют высокую активность растворов на основе полигексанида в эрадикации биопленок *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией [11].

Полученные нами результаты более низкой активности водорастворимого трихелатного комплекса хлоргексидиния-цинка этилендиаминтетраацетата (3-ГСН) могут быть связаны с менее активным разрушением матрикса биопленок тестируемых штаммов, что не позволило данному антисептику проникнуть внутрь зрелой биопленки.

Заключение

Выполненное исследование показывает чувствительность антибиотикорезистентных штаммов к тестируемым антисептикам, подчеркивает значимость потенциальной антибиопленочной активности раствора полигексанида для клинического использования, особенно в ортопедической хирургии, где профилактика и лечение инфекций, связанных с биопленкой, имеют решающее значение. Сохранение метаболической активности бактерий в составе биопленки подтверждает необходимость тщательной ревизии очага инфекции с удалением пораженных перипротезных тканей и инфицированного имплантата. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на оптимизации времени воздействия антисептического препарата и разработке улучшенных стратегий промывания, обеспечивающих достаточное антибактериальное действие, хорошую цитосовместимость, а также экономическую выгоду с учетом стоимости используемых препаратов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: научное исследование выполнено в рамках реализации темы государственного задания № 056-00123-21-00.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГЕМ, БСА

Экспериментальные исследования – ГЕМ, БСА, ТОС, ТСС, СЛН

Статистическая обработка – ГЕМ, СЛН

Написание текста – ГЕМ, БСА, ТОС

Литература / References

1. Tubb CC, Polkowski GG., Krause B. Diagnosis and prevention of periprosthetic joint infections. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(8):e340–e348. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00405
2. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М. Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(1):66–75. [Kasimova AR, Tufanova OS, Gordina EM, Gvozdetzky AN, Radaeva KS, Rukina AN, Bozhkova SA, Tikhilov RM. Twelve-year dynamics of leading pathogens spectrum causing orthopedic infections from 2011 to 2022: A retrospective study. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(1):66–75 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-16720
3. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Астахов Д.И., Рукина А.Н., Божкова С.А. Факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella* spp. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):40–53. [Tufanova OS, Kasimova AR, Astakhov DI, Rukina AN, Bozhkova SA. Factors affecting the course and prognosis of implant-associated infection caused by *Klebsiella* spp. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(2):40–53. (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-16719
4. Pfang BG, García-Cañete J, García-Lasheras J, Blanco A, Auñón Á, Parron-Camero R, Macías-Valcayo A, Esteban J. Orthopedic implant-associated infection by multidrug resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Med*. 2019;8(2):220. doi: 10.3390/jcm8020220
5. Almatroudi A. Biofilm resilience: molecular mechanisms driving antibiotic resistance in clinical contexts. *Biology (Basel)*. 2025;14(2):165. doi: 10.3390/biology14020165
6. Macías-Valcayo A, Aguilera-Correa JJ, Broncano A, Parron R, Auñón A, García-Cañete J, Blanco A, Esteban J. Comparative in vitro study of biofilm formation and antimicrobial susceptibility in Gram-negative bacilli isolated from prosthetic joint infections. *Microbiol Spectr*. 2022;10(4):e0085122. doi: 10.1128/spectrum.00851-22
7. Alves PJ, Barreto RT, Barrois BM, Gryson LG, Meaume S, Monstrey SJ. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm. *Int Wound J*. 2021;18(3):342–58. doi: 10.1111/iwj.13537
8. Van den Poel B, Saegeman V, Schuermans A. Increasing usage of chlorhexidine in health care settings: blessing or curse? A narrative review of the risk of chlorhexidine resistance and the implications for infection prevention and control. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(3):349–62. doi: 10.1007/s10096-022-04403-w
9. Lasko MJ, Nicolau DP. Carbapenem-resistant Enterobacteriales: considerations for treatment in the era of new antimicrobials and evolving enzymology. *Curr Infect Dis Rep*. 2020;22:6. doi:10.1007/s11908-020-0716-3
10. Mendes G, Santos ML, Ramalho JF, Duarte A, Caneiras C. Virulence factors in carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2023;14:1325077. doi: 10.3389/fmicb.2023.1325077
11. Dudek B, Brożyna M, Karoluk M, Frankiewicz M, Migdał P, Szustakiewicz K, Matys T, Wiater A, Junka A. In vitro and in vivo translational insights into the intraoperative use of antiseptics and lavage solutions against microorganisms causing orthopedic infections. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12720. doi: 10.3390/ijms252312720
12. Kadirvelu L, Sivaramalingam SS, Jothivel D, Chithiraiselvan DD, Karaiyagowder Govindarajan D, Kandaswamy K. A review on antimicrobial strategies in mitigating biofilm-associated infections on medical implants. *Curr. Res. Microb. Sci*. 2024;6:100231. doi: 10.1016/j.crmicr.2024.100231
13. Algammal A, Hetta H.F, Mabrok M, Behzadi P. Editorial: Emerging multidrug-resistant bacterial pathogens "superbugs": A rising public health threat. *Front Microbiol*. 2023;14:1135614. doi: 10.3389/fmicb.2023.1135614
14. Barrigah-Benissan K, Ory J, Dunyach-Remy C, Pouget C, Lavigne JP, Sotto A. Antibiofilm properties of antiseptic agents used on *Pseudomonas aeruginosa* isolated from diabetic foot ulcers. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11270. doi: 10.3390/ijms231911270

УДК 616.895.4-053.9:616.89-008.19

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-51-55



Послеоперационный делирий в офтальмохирургии: одноцентровое когортное сравнительное исследование

П.В. Дунц^{1,2}, В.Я. Мельников^{1,2}, В.Б. Шуматов¹, Е.В. Гиренок², К.С. Сударева¹,
Е.В. Кучеров², О.А. Титовец²

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Цель исследования – изучение факторов риска развития делирия у пациентов офтальмохирургического профиля и оптимизация периоперационной профилактики. **Материалы и методы:** проведено нерандомизированное когортное проспективное наблюдательное исследование с контролем ретроспективной группы пациентов, в котором проведен анализ медицинских карт пациентов с диагнозом старческая катаракта, в Краевой клинической больнице № 2 г. Владивостока с 2020 по 2024 г. **Результаты.** На основании проведенного исследования выделены демографические (возраст), анамнестические (сопутствующие заболевания вредные привычки), клинические факторы (применяемые лекарственные средства – наркотические анальгетики, бензодиазепины, антихолинергические препараты) риска развития ПД. Оптимизация периоперационной подготовки пациентов офтальмохирургического профиля, исключение из анестезиологического сопровождения оперативных вмешательств триггерных препаратов позволила снизить частоту ПД в 8,7 раза.

Ключевые слова: после операционный делирий, офтальмология, анестезия, катаракта

Поступила в редакцию: 09.07.2025. Получена после доработки: 25.07.2025, 12.08.2025. Принята к публикации: 12.09.2025

Для цитирования: Дунц П.В., Мельников В.Я., Шуматов В.Б., Гиренок Е.В., Сударева К.С., Кучеров Е.В., Титовец О.А. Послеоперационный делирий в офтальмохирургии: одноцентровое когортное сравнительное исследование. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:51–55. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-51-55

Для корреспонденции: Дунц Павел Вадимович – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); заведующий отделением анестезиологии и реанимации Краевой клинической больницы № 2 (690105, Владивосток, ул. Русская, 55); ORCID: 0000-0001-6950-2947; тел.: +7 (902) 506-19-72; e-mail: dpv@bk.ru

Postoperative delirium in ophthalmic surgery: Single-center cohort comparative study

P.V. Dunts^{1,2}, V.Ia. Melnikov^{1,2}, V.B. Shumatov¹, E.V. Girenok², K.S. Sudareva¹,
E.V. Kucherov², O.A. Titovets²

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Objective. To study risk factors in the development of postoperative delirium in ophthalmic patients and to develop pre-operative preventive measures. **Materials and methods.** A non-randomized cohort prospective observational study was carried out. The control was a retrospective group of patients (medical records) with a diagnosis of senile cataract treated at the Vladivostok Clinical Hospital No 2. from 2020 to 2024. **Results.** 9304 cataract operations were performed between 2020 and 2024. Of this number, 41 (0.44%) cases of postoperative delirium (PD) were identified. Among them, 8 (0.09%) patients were transferred to an intensive care unit, taking into account the hypertensive type of PD. The patient age ranged from 68.95 ± 11.85 to 70.7 ± 8.85 years. The Charlson Comorbidity Index ranged from 7.5 ± 2.15 to 8.3 ± 1.85, with a prevalence of chronic heart failure, acute cerebral circulation disorder in the anamnesis, chronic obstructive pulmonary disease, smoking, and alcohol abuse. Following the comparison with the control group, an algorithm for managing ophthalmic surgery patients was developed. This algorithm optimizes premedication measures and excludes the use of drugs that may trigger PD. **Conclusion.** The research has identified demographic (age), anamnestic (comorbidities and harmful habits), clinical (use of narcotic analgesic, benzodiazepine, and anticholinergic drugs) risk factors in PD development. Optimization of the preparation of ophthalmic surgery patients and exclusion of PD trigger drugs at the anaesthetization stage reduce the frequency of PD by 8.7 times.

Keywords: postoperative delirium, ophthalmology, anesthesia, cataract

Received 9 July 2025; Revised 25 July, 12 August 2025; Accepted 12 September 2025

For citation: Dunts P.V., Melnikov V.Ia., Shumatov V.B., Girenok E.V., Sudareva K.S., Kucherov E.V., Titovets O.A. Postoperative delirium in ophthalmic surgery: Single-center cohort comparative study. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:51–55. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-51-55

Corresponding author: Pavel V. Dunts, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok, 690002, Russia); Chief of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Regional Clinical Hospital No 2 (55 Russian Street, Vladivostok, 690105, Russia); ORCID: 0000-0001-6950-2947; tel.: +7 (902) 506-19-72; e-mail: dpv@bk.ru

Делирий – неспецифический синдром, характеризующийся сочетанным расстройством сознания, внимания, восприятия, мышления, памяти, эмоций, ритмов сна и бодрствования, психомоторными нарушениями [1]. Это состояние встречается у 10% пожилых пациентов при поступлении в больницу и развивается от 14 до 56% уже во время госпитализации [2]. Послеоперационный делирий (ПД) возникает в разных профилях, но в офтальмохирургии имеет особое значение из-за особенностей пациентов, которые чаще всего – пожилые люди с сопутствующими заболеваниями [3].

Точные причины формирования делирия не установлены, однако известно, в его механизм включается дисфункция нейромедиаторов центральной нервной системы [4, 5]. При этом отмечаются недостаточная активность ацетилхолина, повышение уровня дофамина и норадреналина, а также избыток или недостаток серотонина и гамма-аминомасляной кислоты [4–6].

Развитие ПД ведет к ухудшению клинического прогноза, увеличивает длительность госпитализации, повышает риск развития долгосрочных когнитивных нарушений и госпитальной летальности [7, 8]. Профилактика и лечение ПД имеют большое значение в мониторинге безопасности пациента, его родственников и медицинского персонала.

Цель исследования состояла в изучении факторов риска развития делирия у пациентов офтальмохирургического профиля и оптимизация периоперационной профилактики ПД.

Материалы и методы

Проведено нерандомизированное когортное проспективное наблюдательное исследование с контролем ретроспективной группы пациентов (рис. 1). Проведен анализ медицинских карт пациентов с диагнозом старческая катаракта в Краевой клинической больнице

№ 2 г. Владивостока с 2020 по 2024 г. Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 5 марта 2025 г.).

Критерии включения в исследование: возраст с 18 лет, проводимое хирургическое вмешательство по поводу катаракты, развитие ПД, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии исключения составили психические заболевания в анамнезе, языковой барьер.

Всем пациентам в предоперационном периоде фиксировались основные и сопутствующие заболевания, физическое состояние по шкале Американского общества анестезиологов (англ. American Society of Anesthesiologists, ASA). Лабораторные и инструментальные обследования проводились по списку, принятому в медицинской организации. Если результаты исследований отличались от референсных и не укладывались в концепцию компенсированной сопутствующей патологии (при наличии), то пациентам рекомендовали дообследование и госпитализация переносилась.

В ретроспективную группу вошли пациенты, которые находились на стационарном лечении с 2020 по 2023 г. Проведен анализ медицинских карт, были выявлены пациенты, у которых развился ПД. Из медицинской документации у данной категории пациентов получены демографические показатели, характеристики сопутствующих заболеваний, постоянный прием лекарственных препаратов, компоненты анестезиологического сопровождения оперативного вмешательства и особенности течения анестезии. После анализа данных выявлены вероятные факторы риска и триггеры развития ПД.

По итогам ретроспективного исследования в медицинской организации с 2024 года оптимизирован план периоперационной подготовки пациентов. Учитывая ограниченные возможности сбора анамнеза



Рис. 1. Дизайн исследования распространения факторов развития ПД у пациентов офтальмологического профиля.

у некоторых пациентов, уточнения по применению лекарственных препаратов и их доз был внедрен лист опроса пациента перед предстоящей операцией и анестезией.

Проспективная часть исследования: с января 2024 г. до госпитализации в медицинскую организацию всем пациентам предлагалось пройти анкетирование, где отображались следующие вопросы – сопутствующие заболевания, постоянный прием лекарственных препаратов. Также необходимо пациентам отметить в анкете данные по табакокурению, употреблению алкогольных напитков, наркотических и психотропных веществ. В дальнейшем алкогольную зависимость определяли по Мичиганскому тесту (англ. Michigan Alcohol Screening Test, MAST), где результат 5 баллов и более интерпретировался как положительный.

Степень ажитации и седации оценивалась по Ричмондской шкале (англ. Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS): если показатель был равен или больше – 3, то определялся уровень спутанности сознания с помощью протокола CAM-ICU (Confusion Assessment Method of the Intensive Care Unit) в первые трое суток послеоперационного периода.

В операционной выполнялась пункция и катетеризация периферической вены. Мониторинг соответствовал Гарвардскому стандарту. Проводилась комбинированная анестезия: аппликационная анестезия раствором местного анестетика и внутривенная седация. В зависимости от возраста и выявленных на дооперационном этапе факторов риска осуществлен дифференцированный подход к анестезиологическому обеспечению оперативного вмешательства. Так, пациентам с низким риском ПД применялся раствор фентанила 1–1,5 мкг/кг внутривенно и сибазона 0,05–0,08 мг/кг внутривенно. При выявлении факторов риска ПД применение бензодиазепа было ограничено. Все пациенты после оперативных вмешательств переводились в палату.

Статистический анализ полученных данных проводился путем расчета относительных величин – интенсивных и экстенсивных показателей. Определение уровня статистической значимости различий между исследуемыми группами проведено с помощью коэффициента шансов. Категориальные данные были представлены в виде числа (*n*) и процента (%), а непрерывные данные – в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Непараметрические данные были представлены в виде медианы и межквартильного диапазона. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

За период с 2020 по 2024 г. пациентам по поводу катаракты было проведено от 1210 до 2322 операций фактоэмульсификаций с имплантацией интраокулярной линзы (табл. 1).

При анализе медицинской документации группы контроля ($n = 6982$ пациентов, 2020–2023 гг.) были выявлены предоперационные, демографические

и интраоперационные факторы риска ПД. По объективным причинам контентен пациентов с катарактой в основном старше 60 лет ($n = 5166$, 73,99%). До операции ($n = 1745$, 24,99%) назначалась таблетирования премедикация – феназепам 1 мг, в том числе больным старше 60 лет ($n = 560$, 8,02%). Интраоперационно применялись бензодиазепины длительного действия ($n = 6074$, 89,99%).

По итогам анализа данных группы контроля был разработан алгоритм периоперационного введения пациентов в офтальмохирургии, оптимизирующий премедикацию, исключающий применение триггерных для ПД препаратов. Учитывая, что сбор анамнеза во лога у некоторых пациентов вызывает затруднения, учитывая когнитивный дефицит, особенно у возрастных пациентов, при котором сложно уточнить базовый прием препаратов, их дозировки, жалобы и толерантность к физической нагрузке при ежедневной рутинной активности, была разработана анкета для пациентов, заполняемая накануне операции. На предоперационном этапе для таблетированной премедикации у пациентов в группе риска не применялись триггерные для ПД препараты (феназепам). При наличии показаний пациентам рекомендовался прием мелатонина 3 мг внутрь вечером накануне операции.

При анестезиологическом сопровождении оперативных вмешательств пациентам группы риска также не применялись препараты, которые могли провоцировать ПД. Показатели гемодинамики поддерживались на целевых значениях, с антигипертензивной целью применялся раствор урапидила 5 мг / 1 мл внутривенно дробно, титрованием до достижения оптимальных значений артериального давления, но избегая гипотонии. Основным применяемым анальгетиком был фентанил 1–1,5 мкг/кг внутривенно. Применялись бензодиазепины короткого действия (мидазолам 2,5–5 мг внутривенно) только у пациентов без риска развития ПД. При наличии показаний при более длительных вмешательствах в офтальмохирургии для седации рассматривались применения пропофола от 0,5 до 3 мг/кг/час внутривенно или дексметомидина в виде инфузии от 0,5 до 1 мкг/кг в течение 10 минут с последующим снижением от 0,2 до 1 мкг/кг/ч при оценке по RASS не менее –2.

Выявлена статистически значимая разница между выборками за 2020–2023 года и за 2024 год. Отмечается статистическое значимое уменьшение пациентов с делирием в 2024 году ($p < 0,05$). Причем вероятность возникновения делирия у пациентов, лечившихся в стационаре в 2024 году, уменьшилась в сравнении с выборками за предыдущие годы в 5,4–8,7 раза.

При анализе пациентов за 2020–2024 гг. были выявлены следующие фоновые факторы риска, представленные в таблице 2. Возраст пациентов с ПД колеблется от $68,95 \pm 11,85$ до $70,7 \pm 8,85$ года. Индекс коморбидности Чарлсона составил $7,5 \pm 2,15 - 8,3 \pm 1,85$ балла. Пациенты были полиморбидными, преобладали хроническая сердечная недостаточность,

хроническая обструктивная болезнь легких. Также был отягощен анамнез (острое нарушение мозгового кровообращения, злоупотребление алкоголем и табакокурение).

Обсуждение полученных результатов

Полиморбидность пациентов офтальмологического профиля и ограничения в применении лекарственных препаратов сопряжены с риском развития побочных эффектов, снижают реабилитационный потенциал в послеоперационном периоде [8].

В. Sadeghirad и соавт. [9] в метаанализе 21 исследования, в котором приняли участие 8382 пациента, установили статистически значимые факторы риска ПД. К ним относятся мужской пол, пожилой возраст, недостаточная масса тела (индекс массы тела $< 18,5 \text{ кг/м}^2$), табакокурение в анамнезе, нахождение в стационаре,

наличие сопутствующих заболеваний, получающих 5 или более лекарственных препаратов.

Помимо маркеров функционального состояния в качестве предрасполагающего фактора ПД выделяют также нарушение зрения [4].

В другом крупном метаанализе, включающем 284 исследования, были описаны хорошо известные факторы риска ПД, такие как возраст пациентов старше 65 лет, характер оперативных вмешательств, наличие болевого синдрома после операции и полипрагмазия [10]. Однако существуют противоречивые данные об особенностях лекарственной анестезии при формировании ПД. Метаанализы и обсервационные исследования не выявили различий в возникновении ПД в зависимости от типа анестезии [11–13]. Однако в одном метаанализе была показана связь между общей анестезией и риском послеоперационной когнитивной дисфункции, но не послеоперационного делирия [14].

Таблица 1

Число случаев послеоперационного делирия после хирургического лечения катаракты (2020–2024 гг.)

Год	Количество операций факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярной линзы	Общее количество пациентов с делирием за год (%) (<i>p</i>)	Количество пациентов с делирием, переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии (%) (<i>p</i>) – койко-дней (к/д)
2020	1210	9 (0,74%) (<i>p</i> < 0,001) (ДИ 95%; 1,88; 40,30) ОШ 8,70	2 (0,17%)
2021	1862	11 (0,59%) (<i>p</i> < 0,001) (ДИ 95%; 1,53;31,14) ОШ 6,90	3 (0,16%)
2022	1957	9 (0,45%) (<i>p</i> = 0,02) (ДИ 95%; 1,16; 24,90) ОШ 5,36	1 (0,05%)
2023	1953	10 (0,51%) (<i>p</i> = 0,01) (ДИ 95%; 1,31; 27,28) ОШ 5,97	2 (0,05%)
2024	2322	2 (0,09%)	0
Итого:	9304	41 (0,44%)	8 (0,09%)

Таблица 2

Характеристика пациентов с послеоперационным делирием (2020–2024 гг.)

Показатель	Пациенты с ПД (<i>n</i> = 41)	Пациенты с ПД переведенные в ОРИТ (<i>n</i> = 8)
Возраст, Ме (годы)	68,95 ± 11,85	70,7 ± 8,85
Мужчины / женщины	17 / 11	6 / 6
Индекс коморбидности Чарлсона (баллы)	7,5 ± 2,15	8,3 ± 1,85
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	25 (92,85%)	16 (100%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, <i>n</i> (%)	20 (71,4%)	11 (93,75%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	11 (22,74%)	6 (50%)
Курение, <i>n</i> (%)	15 (59,5%)	8 (50%)
Алкоголизм, <i>n</i> (%)	11 (40,2%)	4 (31,25%)

Сообщается также о связи между приемом антихолинэргических средств и бензодиазепинов в пери- и послеоперационном периоде и возникновением ПД [10].

Положительный эффект применения мелатонина для профилактики развития ПД был продемонстрирован в метаанализе шести исследований ($n = 1155$) у пациентов в возрасте от 59 до 84 лет. Частота делирия варьировала от 0 до 30% в группах, получавших мелатонин, по сравнению с 4–33% в группах контроля [15].

Заключение

Формирование ПД в офтальмохирургии является нередко встречающимся осложнением у пожилых пациентов после операции по катаракте.

На основании проведенного исследования выделены демографические (возраст), анамнестические (сопутствующие заболевания вредные привычки), клинические факторы (применяемые лекарственные средства – наркотические анальгетики, бензодиазепины, антихолинэргические препараты) риска развития ПД. Оптимизация периоперационной подготовки пациентов офтальмохирургического профиля, исключение из анестезиологического сопровождения оперативных вмешательств триггерных препаратов позволила снизить частоту ПД в 8,7 раза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДПВ, ШВБ, МВЯ

Сбор и обработка материала – КЕВ, ТОА, СКС

Статистическая обработка – ГЕВ

Написание текста – СКС, ДПВ

Редактирование – ШВБ, МВЯ

Литература / References

1. Заболотских И.Б., Рудомёткин С.Г., Трёмбач Н.В. Послеоперационный делирий у пожилых пациентов: обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии* 2013;1:62–9. [Zabolotskikh IB, Rudometkin SG, Trembach NV. Postoperative delirium in elderly patients: a literature review. *Annals of Critical Care*. 2013;1:62–9 (In Russ.)].
2. Palagini L, Manni R, Aguglia E, Amore M, Brugnoli R, Bioulac S, Bourgin P. International expert opinions and recommendations on the use of melatonin in the treatment of insomnia and circadian sleep disturbances in adult neuropsychiatric disorders. *Front Psychiatry* 2021;12:688890. doi: 10.3389/fpsy.2021.688890
3. Хабаров Д.В., Демур А.Ю., Кочеткова М.В., Смагин А.А., Сюткина И.П., Булычев П.В. Оптимизация медикаментозной подготовки пациентов пожилого и старческого возраста под контролем когнитивного статуса при эндопротезировании крупных суставов. *Политравма* 2022;3:16–20. [Khabarov DV, Demura AYU, Kochetkova MV, Smagin AA, Syutkina IP, Bulychev PV. Optimization of medicational preparation of patients of elderly and old age under control of cognitive status in large joint replacement. *Polytrauma* 2022;3:16–20 (In Russ.)]. doi: 10.24412/1819-1495-2022-3-16-20
4. Bramley P, McArthur K, Blayney A, McCullagh I. Risk factors for postoperative delirium: An umbrella review of systematic reviews. *Int J Surg*. 2021;93:106063. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106063
5. Рябченко М.А., Лейдерман И.Н. Основные особенности диагностики и лечения делирия у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии: систематический обзор литературы. *Трансляционная медицина* 2024;11(1):103–21. [Riabchenko MA, Leyderman IN. Main features of diagnosis and treatment of delirium in ICU patients: a systematic review. *Translational Medicine* 2024;11(1):103–21 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2024-11-1-103-121
6. Исаев Р.И., Шарашкина Н.В. Сестринский гериатрический протокол: комплекс мероприятий по предотвращению развития делирия у госпитализированных пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский журнал гериатрической медицины* 2020;2:165–170. [Isaev RI, Sharashkina NV. Nursing geriatric protocol: a set of measures to prevent the development of delirium in hospitalized elderly and senile patients. *Russian Journal of Geriatric Medicine* 2020;2:165–170 (In Russ.)]. doi: 10.37586/2686-8636-2-2020-165-170
7. Алексеева А.В., Голенков А.В., Веденева И.А. Послеоперационный делирий. *Здравоохранение Чувашии* 2023;3:42–51. [Alekseeva AV, Golenkov AV, Vedeneva IA. Postoperative delirium. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2023;3:42–51 (In Russ.)]. doi: 10.25589/GIDUV.2023.14.98.004
8. Лихванцев В.В., Улиткина О.Н., Резепов Н.А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам новое руководство ESA-2017? *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2017;14(2):41–7. [Likhvantsev VV, Ulitkina ON, Rezepov NA. Postoperative delirium: What new does novel Guidelines by ESA-2017 offer? *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2017;14(2):41–47 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-41-47
9. Sadeghirad B, Dodsworth BT, Schmutz Gelsomino N, Goettel N, Spence J, et al. Perioperative factors associated with postoperative delirium in patients undergoing noncardiac surgery: an individual patient data meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2337239. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37239
10. Igwe EO, Nealon J, O'Shaughnessy P, Bowden A, Chang HR, Ho MH, et al. Incidence of postoperative delirium in older adults undergoing surgical procedures: a systematic literature review and meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2023;20(3):220–37. doi: 10.1111/wvn.12649
11. Ellard L, Katznelson R, Wasowicz M, Ashworth A, Carroll J, Lindsay T, Djaiani G. Type of anesthesia and postoperative delirium after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(3):458–61. doi: 10.1053/j.jvca.2013.12.003
12. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD000521. doi: 10.1002/14651858.CD000521.pub3
13. Ilango S, Pulle RC, Bell J, Kuys SS. General versus spinal anaesthesia and postoperative delirium in an orthogeriatric population. *Australas J Ageing*. 2016;35(1):42–7. doi: 10.1111/ajag.12212
14. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):67–79. doi: 10.3233/JAD-2010-101086
15. Campbell AM, Axon DR, Martin JR, Slack MK, Mollon L, Lee JK. Melatonin for the prevention of postoperative delirium in older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):272. doi: 10.1186/s12877-019-1297-6

УДК 617.711-008.8: 004.1

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-56-60



Видовое разнообразие микробиома конъюнктивы глаз у пациентов с синдромом сухого глаза

Е.А. Зайцева¹, С.А. Катунов¹, Т.С. Трегубова²¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² ЮНИЛАБ-Владивосток, Владивосток, Россия

Синдром сухого глаза (ССГ) – одно из самых часто встречающихся хронических заболеваний глаз. При этом в диагностике синдрома сухого глаза не проводили исследование микробиома глазной поверхности. **Цель исследования** – оценить видовой состав микроорганизмов конъюнктивы глаз у пациентов с синдромом сухого глаза, проживающих на территории Приморского края. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 229 пациентов офтальмологического профиля в Приморском крае в возрасте 18–90 лет с синдромом сухого глаза (2023–2025 гг.). Выделение микроорганизмов проводили классическим микробиологическим методом с использованием современных селективных питательных сред и хромогенных агаров. Идентификацию выделенных культур осуществляли с помощью масс-спектрометрического анализа (времяпролетная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией) (Autof ms 1000 MALDI-TOF, Autobio). Статистическая обработка данных проведена в программе Microsoft Office Excel 2010. **Результаты.** При исследовании биоматериала у пациентов выявлены микроорганизмы, относящиеся к 10 родам, основными были: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*. Лидирующие позиции среди выявленных микроорганизмов занимали бактерии, принадлежащие к роду *Staphylococcus*, представленные 10 видами, среди них преобладали коагулазонегативные стафилококки (88,9%). Чаще с ССГ обращались пациенты от 60 до 74 лет (43,11%). **Вывод.** Наше исследование показывает наличие разнообразного бактериального сообщества при синдроме сухого глаза у пациентов, проживающих на территории Приморского края. Оно представлено относительно небольшим числом основных родов, но содержит значительную долю известных патогенов, хотя и в незначительном диагностическом титре. Полученные результаты предполагают дальнейшие исследования в этом направлении.

Ключевые слова: микробиом, конъюнктура, синдром сухого глаза

Поступила в редакцию: 07.07.2025. Получена после доработки: 23.07.2025 Принята к публикации: 01.08.2025

Для цитирования: Зайцева Е.А., Катунов С.А., Трегубова Т.С. Видовое разнообразие микробиома конъюнктивы глаз у пациентов с синдромом сухого глаза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:56–60. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-56-60

Для корреспонденции: Зайцева Елена Александровна – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, дерматовенерологии и косметологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-2625-8275; тел.: +7 (902) 524-57-20; e-mail: zaytseva.ea@tgmu.ru

Species composition of ocular surface microbiome in patients with dry eye syndrome

Е.А. Zaitseva¹, S.A. Katalunov¹, T.S. Tregubova²¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² UNILAB-Vladivostok LLC, Vladivostok, Russia

The dry eye syndrome (DES) is among the most common chronic eye diseases. However, the diagnosis of DES does not include the study of the ocular surface microbiome. **Objective.** To evaluate the species composition of microorganisms inhabiting the ocular surface of DES patients in the Primorsky Krai. **Materials and methods.** The study involved 229 ophthalmological patients in the Primorsky Krai aged 18–90 years diagnosed with DES (2023–2025). Microorganisms were isolated using the standard microbiological method. The identification of isolated cultures was carried out using MALDI-TOF mass spectrometry (Autobio). Statistical data processing was performed in the MS Excel 2010 software. **Results.** Microorganisms belonging to 10 genera were identified, with the main being *Staphylococcus* and *Corynebacterium*. Bacteria belonging to the *Staphylococcus* genus ranked first in the structure. This group was represented by 10 species, with coagulase-negative staphylococci (88.9%) being predominant. DES was most often diagnosed in patients aged 60 to 74 years (43.11%). **Conclusion.** The conducted study confirmed the presence of a diverse bacterial community in DES patients in the Primorsky Krai. The microbiome is represented by a relatively small number of major genera; however, it contains a significant proportion of known pathogens, albeit in a low diagnostic titer. The results obtained suggest further research in this direction.

Keywords: microbiome, conjunctiva, dry eye syndrome

Received 7 July 2025; Revised 01 August 2025; Accepted 23 July 2025

For citation: Zaitseva E.A., Katalunov S.A., Tregubova T.S. Species composition of ocular surface microbiome in patients with dry eye syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:56–60. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-56-60

Corresponding author: Elena A. Zaitseva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Microbiology, Dermatovenereology and Cosmetology of Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-2625-8275; tel.: +7 (902) 524-57-20, e-mail: zaytseva.ea@tgmu.ru

Синдром сухого глаза (ССГ) – одно из самых часто встречающихся хронических заболеваний глаз. По данным ряда авторов, количество пациентов офтальмологического профиля, которые обращаются с ССГ среди взрослого населения, варьирует от 18 до 67% [1, 2, 3]. В России точных данных о распространенности ССГ нет. Известными факторами риска развития ССГ считаются зрелый возраст, женский пол, низкий уровень андрогенов, курение, воздействие погодных условий (жара, холод, низкая влажность), офисная работа, связанная с длительными зрительными нагрузками за мониторами компьютеров, рефракционные операции, контактная коррекция, прием ряда препаратов (антидепрессантов, бета-блокаторов и др.), системные заболевания (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, сахарный диабет и т. д.) [4, 5].

Долгое время основной причиной развития ССГ считалось нарушение гомеостаза слезной пленки и глазной поверхности, также наличие системных заболеваний (болезни обмена веществ, аутоиммунные заболевания, гормональные расстройства и др.), приводящих к нарушению продукции и качественному изменению белкового, липидного и минерального состава слезной пленки, что приводит к нарушениям местного иммунитета и может вызывать развитие патогенной микробиоты и изменению микробиома глаз [2]. В настоящее время в мире активно изучается микробиом глаз, глазной поверхности в норме и при инфекционных заболеваниях [6, 7, 8]. Но при этом в диагностике ССГ не проводили исследование микробиома глазной поверхности.

Цель исследования: оценить видовой состав микроорганизмов конъюнктивы глаз у пациентов с ССГ, проживающих на территории Приморского края.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 229 пациентов офтальмологического профиля в Приморском крае в возрасте 18–90 лет (среди них мужчин – 21,6%, женщин – 78,4%). Исследовали биоматериал из правого и левого глаз (мазки с конъюнктивы).

Пациенты отбирались по таким параметрам: 1) жалобы (сухость глаз, ощущение «песка» в глазах по утрам и в течение дня, слезотечение, вязкая слеза); 2) тест Ширмера (все параметры от нормы до признаков недостаточности слезной жидкости); 3) тест Норна (ускоренное время разрыва слезной пленки, недостаточность липидного и муцинового слоев); 4) нарушение работы мейбомиевых желез; 5) отсутствие сопутствующих заболеваний. Они не носили контактные линзы и не имели историй болезни с системными и глазными заболеваниями, травмами/трансплантациями глаз и недавнего (в течение 3 месяцев) лечения антибиотиками.

Биоматериал отбирали с поверхности конъюнктивы в асептических условиях стерильным ватным тампоном. Исследование проводили классическим

микробиологическим методом с использованием селективных питательных сред и хромогенных агаров. Идентификацию выделенных культур осуществляли с помощью масс-спектрометрического анализа (временная масс-спектрометрия с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией) (Autofms 1000 MALDI-TOF, Autobio), что позволило ускорить получаемый результат, расширить видовой спектр получаемых изолятов.

Исследование одобрено Междисциплинарным комитетом по этике Тихоокеанского государственного медицинского университета (Протокол № 4 от 18.12.2023 г.). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов. Информация о пациентах включала пол, возраст, общее состояние здоровья и состояние здоровья глаз.

Результаты исследования

За период 2023–2025 гг. исследованы пробы биологического материала от 229 пациентов. Положительные результаты были выявлены у 154 человек (67,25%). По возрастному признаку чаще с ССГ обращались пациенты от 60 до 74 лет (43,11%), реже – в возрасте от 18–24 лет (3,8%) и лица старше 90 лет (1,9%). Среди пациентов с положительным результатом чаще встречались женщины (74,67%), чем мужчины (25,33%).

При исследовании биоматериала, полученного с поверхности конъюнктивы глаз пациентов с ССГ, выделены микроорганизмы, относящиеся к 10 родам: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Kocuria*, *Arthrobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Moraxella* (табл. 1).

Среди полученных изолятов грамположительные микроорганизмы составили 97,3%, грамотрицательные – 2,7%. Видовой состав выделенных микроорганизмов (МКО) представлен в таблице 1. Все эти микроорганизмы выделялись в монокультуре.

Важно отметить, что большинство культур (80,18%) выделялись в диагностическом титре 10^1 – 10^3 КОЕ/тампон, а 19,82% изолятов – в титрах 10^4 КОЕ/тампон (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *St. viridans*, *E. faecalis*, *Kocuria marina*) и 10^5 КОЕ/тампон (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *St. oralis*, *E. coli*).

Как показали результаты исследований, лидирующие позиции среди выявленных микроорганизмов занимали бактерии, принадлежащие к роду *Staphylococcus*, представленные 10 видами (табл. 1). Среди них коагулазонегативные стафилококки составляли 88,9%, коагулазоположительные – *S. aureus* – 11,1%.

На втором месте по частоте выявления были *Corynebacterium sp.* (7,4%) – 3 вида, среди которых преобладал *Corynebacterium macginleyi* (табл. 1). Остальные МКО изолировались в единичных случаях.

Кроме выделения микроорганизмов в монокультуре у пациентов с ССГ встречались и их ассоциации (табл. 2). В период с 2023 по 2025 год у пациентов с ССГ выявлено 6 микробных ассоциаций (6,7%) (табл. 2).

Таблица 1

Видовой состав микроорганизмов, выделенных у пациентов с ССГ (2023–2025 гг.)

№ п/п	Род/вид МКО	Выделено МКО	
		Абс., n	%
	Грамположительные МКО	108	97,3
1	<i>Staphylococcus</i> sp.	90	83,3
1.1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	65	72,2
1.2	<i>Staphylococcus aureus</i>	10	11,1
1.3	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	4,4
1.4	<i>Staphylococcus capitis</i>	3	3,3
1.5	<i>Staphylococcus warneri</i>	2	2,2
1.6	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	2,2
1.7	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1,1
1.8	<i>Staphylococcus auricularis</i>	1	1,1
1.9	<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1,1
1.10	<i>Staphylococcus caprae</i>	1	1,1
2	<i>Corynebacterium</i> sp.	8	7,4
2.1	<i>Corynebacterium macginleyi</i>	5	
2.2	<i>Corynebacterium accolens</i>	2	
2.3	<i>Corynebacterium mastitidis</i>	1	
3	<i>Streptococcus</i> sp.	3	2,77
3.1	<i>Streptococcus oralis</i>	2	
3.2	<i>Streptococcus viridans</i>	1	
4	<i>Bacillus</i> sp.	3	2,77
4.1	<i>Bacillus coreansis</i>	1	
4.2	<i>Bacillus xiamenensis</i>	1	
4.3	<i>Bacillus licheniformis</i>	1	
5	<i>Enterococcus</i> sp.	2	2,22
5.1	<i>Enterococcus</i> sp.	2	
6	<i>Kocuria</i> sp.	1	0,93
6.1	<i>Kocuria marina</i>	1	
7	<i>Arthrobacter</i> sp.	1	0,93
7.1	<i>Arthrobacter scleromae</i>	1	
	Грамотрицательные МКО	3	2,7
8	<i>Escherichia coli</i>		
9	<i>Acinetobacter junii</i>	1	
10	<i>Moraxella osloensis</i>	1	

По возрастному признаку большинство ассоциаций выделялись от пациентов в возрасте 60–74 лет.

Частота выявления ассоциаций была небольшая (6,7%), в состав ассоциаций входили известные глазные патогены, принадлежащие к 3 родам – *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Arthrobacter*. Все эти микроорганизмы (кроме *S. aureus*) были изолированы в низких титрах.

Обсуждение полученных данных

В последнее время возрос интерес многих исследователей к изучению микробиома глаз, особенно конъюнктивальной полости, в норме и при различных патологиях. Ученые пытаются найти связь между наличием определенных микроорганизмов и развитием инфекционных и/или других патологических процессов в глазах [4, 6, 7]. Установлено, что в конъюнктивальной полости здорового человека может встречаться нормальная микробиота (чаще она стабильна, но видовой состав может быть разнообразен и повторять микробиом кожи человека), либо она отсутствует в силу бактерицидных свойств слезной жидкости. Разнообразные факторы окружающей среды, пол, возраст, диета, особенности профессиональной деятельности, использование контактных линз, прием антибиотиков, различные системные заболевания приводят к нарушению продукции и качественному изменению состава слезной пленки, что способствует изменению местного иммунитета и может вызывать развитие патогенной микробиоты и изменению микробиома глаз [2, 7, 8]. ССГ в последнее время приобретает все большую актуальность, поэтому знание особенностей микробиома глаза при данной патологии становится очень важным.

В ходе нашего исследования был определен микробиом конъюнктивальной поверхности глаз у пациентов с ССГ, проживающих на территории Приморского края. У обследованных пациентов выделены микроорганизмы, относящиеся к 10 родам: *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterococcus*, *Kocuria*, *Arthrobacter*, *Escherichia*, *Acinetobacter*, *Moraxella*. Доминирующие позиции среди выявленных микроорганизмов занимали бактерии, принадлежащие к роду *Staphylococcus*, представленные 10 видами (*S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. capitis*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*, *S. auricularis*, *S. caprae*). При этом коагулазонегативные стафилококки преобладали (88,9%). Полученные результаты совпадают с данными литературы по микробиологическим исследованиям, где отмечается, что комменсальная бактериальная популяция глазной поверхности доминирует среди грамположительных видов *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Streptococcus*.

Интересны данные о выявлении *S. auricularis* с конъюнктивы глаза у пациента с ССГ. Эти стафилококки повсеместно распространены в природе, но в основном являются частью здоровой микробиоты наружного слухового прохода человека, колонизируя

Таблица 2

Микробные ассоциации микроорганизмов, выявленные у пациентов с ССГ

№ п/п	Ассоциации МКО	Диагностический титр, КОЕ /тампон	Всего случаев
1	<i>S. epidermidis</i> + <i>C. macginleyi</i>	10 ² + 10 ²	1
2	<i>S. epidermidis</i> (Methicillin-Resistant <i>S. epidermidis</i> (MRSE)) + <i>Arthrobacter scleromae</i>	10 ³ + 10 ²	1
3	<i>S. epidermidis</i> (MRSE) + <i>S. capitis</i>	10 ¹ + 10 ¹	1
4	<i>S. epidermidis</i> + <i>S. aureus</i>	10 ¹ + 10 ⁵	3
5	<i>C. macginleyi</i> + <i>C. propinquum</i>	10 ³ + 10 ²	1
6	<i>C. macginleyi</i> + <i>S. capitis</i>	10 ³ + 10 ¹	1

исключительно эту область, и способны вызвать инфекцию у людей с ослабленным иммунитетом [10].

Вторыми по частоте выявления были бактерии рода *Corynebacterium*. Среди трех видов коринебактерий преобладал *C. macginleyi*, который ранее считался непатогенным видом. Однако в последнее время исследователи отмечают риск развития глазных инфекций, вызванных этим видом коринебактерий, у пациентов с ослабленным иммунитетом [11, 12]. Хотя патогенность *C. macginleyi* еще не подтверждена, возможно, и этот микроорганизм может быть потенциальной причиной развития ССГ.

В ходе исследований было выявлено 6 микробных ассоциаций, чаще выявляемых у *S. epidermidis* и *C. macginleyi*. Эти данные показывают их значение в офтальмологической практике при диагностике ССГ и требуют пристального внимания и глубокого изучения со стороны лечащих врачей и специалистов в области медицинской микробиологии для правильной диагностики офтальмопатологии и коррекции антимикробной терапии.

Выводы

Таким образом, наше исследование отмечает наличие разнообразного бактериального сообщества при ССГ у пациентов, проживающих на территории Приморского края. Оно представлено относительно небольшим числом основных родов МКО, но содержит значительную долю известных патогенов, хотя и в незначительном диагностическом титре. Кроме того, расшифровка микробных сообществ на поверхности конъюнктивы глаза может дать новое представление в формировании патологии поверхности глаза при ССГ.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ЗЕА, КСА

Сбор и обработка материала – КСА, ТТС

Статистическая обработка – КСА

Написание текста – ЗЕА, КСА

Редактирование – ЗЕА

Литература / References

1. Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Распространенность синдрома «сухого глаза» в России. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(2):96–102. [Onufriyuchuk ON, Kuroedov AV. Prevalence of dry eye syndrome in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2021;21(2):96–102 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-2-96-102
2. Горенков Р.В., Рябцева А.А., Агафонов Б.В. и др. Синдром сухого глаза в общей врачебной практике. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(33):30–36. [Gorenkov RV, Ryabtseva AA, Agafonov BV, Dadasheva MN, Kovalchuk NA. Dry Eye Syndrome in General Medical Practice. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(33):30–36 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-33-30-36
3. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):93–107. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
4. Анисимова С.Г., Мазина Н.К., Абрамова Т.В. Роль возрастных, профессиональных, экологических факторов в развитии патологии слезного аппарата глаза, в частности, синдрома «сухого глаза». *Вятский медицинский вестник*. 2016;1(49):46–52. [Anisimova SG, Mazina NK, Abramova TV. Role of age, professional and environmental factors in development of the lacrimal apparatus pathology, in particular dry eye syndrome. *Vyatskiy Meditsinskiy Vestnik*. 2016;1(49):46–52 (In Russ.)].
5. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75–92. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2
6. Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Микробиота глазной поверхности при инфекционно-воспалительных заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(4):107–110. [Bikbov MM, Orenburkina OI, Babushkin AE. Microbiota of the ocular surface in infectious-inflammatory eye diseases. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024;17(4):107–110 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-4-107-110
7. Резбаева Г.Н., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А., Бабушкин А.Э., Газизуллина Г.Р. Микробиота глазной поверхности в норме и связь изменений ее состава с офтальмопатологией.

- Российский офтальмологический журнал*. 2024;17(1):144–148. [Rezbaeva GN, Orenburkina OI, Gimranova IA, Babushkin A.E., Gazizullina G.R. The normal microbiota of the ocular surface and the connection between the changes in its composition and ophthalmic pathologies. *Russian Ophthalmological Journal*. 2024;17(1):144–148 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2024-17-1-144-148
8. Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Видовой состав микробиоты и биологические свойства доминантных видов бактерий в слезной жидкости у пациентов с эндогенными увеитами. *Офтальмология*. 2021;18(4):908–913. [Konkova A.Yu, Horowitz ES, Gavrilova TV, Cheresheva MV. The Species Composition of Microbiota and Biological Properties of Dominant Bacterial Species in the Lacrimal Fluid in Patients with Endogenous Uveites. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):908–913 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-908-913
9. Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза», ассоциированный с ношением контактных линз. Особенности терапевтического подхода. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2018;2:66–69. [Egorov EA. Dry eye syndrome, associated with the wearing of contact lenses. Features of the therapeutic approach. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2018;2:66–69 (In Russ.)].
10. Kloos WE, Schleifer KH. *Staphylococcus auricularis* sp. nov.: an Inhabitant of the Human External Ear? *International journal of systematic bacteriology*. 1983;33 (1):9–14.
11. Jousseaume A, Funke G, Jousseaume F, Herberich G. *Corynebacterium macginleyi*: a conjunctiva specific pathogen *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1420–1422. doi: 10.1136/bjo.84.12.1420
12. Aoki T, Kitazawa K, Deguchi H, Sotozono C. Current Evidence for *Corynebacterium* on the Ocular Surface. *Microorganisms*. 2021;9:254. doi: 10.3390/microorganisms9020254

УДК 615.036.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-61-66



Фармакоэкономический анализ различных схем терапии заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2

С.А. Сокотун¹, А.О. Михайлов¹, А.И. Симакова¹, С.Н. Бениова², Н.Г. Плехова¹, А.В. Мартынова¹¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Цель: провести анализ финансовой стоимости болезни коронавирусной инфекции в стационарных условиях с учетом клинико-статистических групп (КСГ), а также оценки затрат влияния на бюджет за 2020–2023 гг. **Материалы и методы.** Расчет оплаты лечения пациентов производили по четырем клинико-статистическим группам (КСГ) с учетом показателей средней длительности госпитализации. При легкой степени тяжести заболевания она составила 12 дней, при средней – 14 дней и при тяжелых и крайне тяжелых формах – 17 и 24 дня соответственно. Распределение тарифа было следующим: 69% приходилось на заработную плату, 14% – на закупку медикаментов, 13% – дополнительный инвентарь и 4% – питание. **Результаты.** Общий экономический ущерб в 2021 году был 404 810 111,27 руб. Траты за год на заработную плату составили 284 908 611,22 руб., медикаменты – 56 673 415,55 руб., инвентарь – 52 625 314,43 руб., питание – 10 602 770,07 руб. При общем количестве 2235 случаев в 2022 году общий экономический ущерб составил 370 067 971,31 руб. На заработную плату приходилось 255 346 900,2 руб., медикаменты – 51 809 516 руб., мягкий инвентарь – 48 108 836,27 руб., питание – 14 802 718,84 руб. При общем количестве 2033 случая в 2023 году экономический ущерб составил 308 515 244,25 руб. Доля заработной платы составляла 212 875 587,75 руб., медикаментов – 43 192 148,24 руб., инвентаря – 40 106 994,79 руб. и питания – 12 340 613,78 руб. **Заключение:** проведенный фармакоэкономический анализ показал, что при общем количестве 6932 случая по разным клинико-статистическим группам экономический ущерб стационарного лечения пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в ГБУЗ ККБ № 2 за три года составил 1 083 393 427,14 руб.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, фармакоэкономический анализ

Поступила в редакцию: 23.03.2025. Получена после доработки: 27.03.2025, 14.04.2025, 24.04.2025, 20.06.2025.

Принята к публикации: 14.07.2025

Для цитирования: Сокотун С.А., Михайлов А.О., Симакова А.И., Бениова С.Н., Плехова Н.Г., Мартынова А.В. Фармакоэкономический анализ различных схем терапии заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:61–66. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-61-66

Для корреспонденции: Сокотун Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0003-3807-3259; e-mail: sokotun.s@mail.ru

Pharmacoeconomic analysis of SARS-CoV-2 infection treatment

S.A. Sokotun¹, A.O. Mikhailov¹, A.I. Simakova¹, S.N. Beniova², N.G. Plekhova¹, A.V. Martynova¹¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russia

Objective. To analyze the financial burden of coronavirus infection in hospital settings, taking into account clinical and statistical groups (CSG), as well as an assessment of its costs for 2020–2023. **Materials and methods.** The calculation of payment for patient treatment was carried out for four CSGs, taking into account the average length of hospitalization. It was 12, 14, 17, and 24 days in cases of mild, average, severe, and extremely severe course of the disease, respectively. The tariff distribution was as follows: 69% to wages, 14% to the purchase of medicines, 13% to additional inventory, and 4% to food. **Results.** In 2021, the total economic burden comprised 404,810,111.27 RUB. Expenditures on wages amounted to 284,908,611.22 RUB, medicines – 56,673,415.55 RUB, inventory – 52,625,314.43 RUB, food – 10,602,770.07 RUB. Under the total number of cases of 2235 in 2022, the total economic burden amounted to 370,067,971.31 RUB. In this number, wages accounted for 255,346,900.2 RUB, medicines – 51,809,516 RUB, soft inventory – 48,108,836.27 RUB, food – 14,802,718.84 RUB. In 2023, the total number of cases was 2033, and the economic burden amounted to 308,515,244.25 RUB. The share of wages was 212,875,587.75 RUB, medicines – 43,192,148.24 RUB, inventory – 40,106,994.79 RUB, and food – 12,340,613.78 RUB. **Conclusion.** According to the data obtained, the economic burden of inpatient treatment of patients with confirmed coronavirus infection associated with SARS-CoV-2 in the State Budgetary Healthcare Institution Regional Clinical Hospital No. 2 over three years amounted to 1,083,393,427.14 RUB under the total number of cases in different clinical and statistical groups of 6932.

Keywords: coronavirus infection, SARS-CoV-2, pharmacoeconomic analysis

Received 23 March 2025; Revised 27 March, 14 April, 31 May, 20 June 2025; Accepted 14 July 2025

For citation: Sokotun S.A., Mikhailov A.O., Simakova A.I., Beniova S.N., Plekhova N.G., Martynova A.V. Pharmacoeconomic analysis of SARS-CoV-2 infection treatment. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:61–66. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-61-66

Corresponding author: Svetlana A. Sokotun, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0003-3807-3259; e-mail: sokotun.s@mail.ru

Фармакоэкономический анализ позволяет оценить заболевание с точки зрения не только распространения, особенностей течения и тактики, но и ущерба для государства. Одним из методов, которые широко используются в Российской Федерации, является оценка социально-экономического бремени заболевания (economic burden of disease), поскольку он четко отражает комплексность проводимой оценки, а в зарубежной литературе звучит как стоимость болезни (cost of illness) [1]. Пандемия COVID-19 полыхала в период с 2020 по 2023 год. В настоящее время динамика заболеваемости населения коронавирусной инфекцией имеет волнообразный характер, с подъемами в осенне-зимний период [2–4]. Заболевание, как правило, протекало в легкой форме, и основное число обращений приходилось на амбулаторное звено. Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществлялась в виде скорой, в том числе скорой специализированной, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, а также в амбулаторных условиях (на дому) [5]. К основным группам риска с преимущественным тяжелым течением SARS-CoV-2 относятся возрастные и/или коморбидные пациенты [6, 7]. Наблюдение за такими пациентами и их лечение осуществлялось преимущественно в стационарных условиях [8]. Использовалась следующая специальная клиничко-статистическая группа (КСГ): «Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровни 1–4)», st12.015–st12.18, в зависимости от течения заболевания [8, 9]. При этом роль фармакоэкономики заключается в эффективном планировании и рациональном использовании бюджетных средств, выделяемых на нужды здравоохранения. В связи с чем было интересно провести анализ финансовой стоимости болезни в стационарных условиях, осуществленный с учетом клиничко-статистических групп (КСГ), а также оценки затрат влияния на бюджет.

Материалы и методы

Проведен расчет прямых затрат с учетом стоимости наблюдения и лечения основных клиничко-статистических групп пациентов с коронавирусной инфекцией [10], находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ ККБ № 2 г. Владивостока в 2021–2023 гг. Данный расчет включал затраты на заработную плату, медицинские мероприятия и услуги по диагностике заболевания, оценке состояния пациентов, лечение и его контроль, а также учет комбинированной фармакотерапии. Расчет оплаты лечения пациентов производили по четырем клиничко-статистическим группам (КСГ) с учетом показателей средней длительности госпитализации. При легкой степени тяжести заболевания она составила 12 дней, при средней – 14 дней и при тяжелых и крайне тяжелых формах – 17 и 24 дня соответственно. Распределение тарифа было следующим: 69% приходилось на заработную плату, 14% – на закупку медикаментов, 13% – дополнительный инвентарь и 4% – питание (рис. 1).

Результаты исследований

Общее число случаев пациентов с коронавирусной инфекцией в Приморском крае в 2021 году составило 102 402, в 2022 году – 118 229 случаев, а в 2023-м – 16 080. Заболеваемость была в пределах от 897,0 на 100 тысяч населения в 2023 году до 6543,4 на 100 тысяч населения в 2022 году. Проведен анализ ежемесячного и общего числа поступлений пациентов с коронавирусной инфекцией, находившихся в инфекционном отделении ГБУЗ ККБ № 2 (табл. 1). Максимальное число поступлений пациентов в 2021 году наблюдалось в январе и было стабильно высоким с мая по декабрь, в 2022 году рост числа поступлений приходился на январь – февраль и с июля по декабрь, а в 2023 году – с января

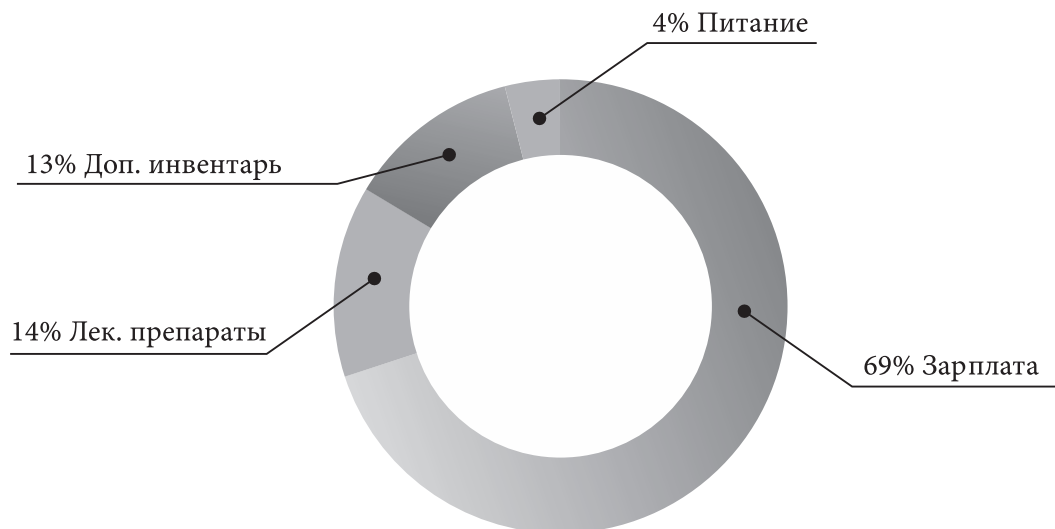


Рис. 1. Структура прямых затрат на стационарное ведение больных с коронавирусной инфекцией, (%).

Таблица 1

Количество пациентов с коронавирусной инфекцией, ассоциированной с SARS-CoV-2, находившихся в инфекционном отделении ГБУЗ ККБ № 2, за 2021–2023 гг., абс. ч.

Месяцы	2021 год	2022 год	2023 год
Январь	245	172	244
Февраль	127	188	292
Март	76	81	269
Апрель	98	130	187
Май	222	106	119
Июнь	254	123	72
Июль	307	232	53
Август	277	282	53
Сентябрь	203	267	137
Октябрь	304	165	186
Ноябрь	329	233	237
Декабрь	222	256	184
Итого	2664	2235	2033

по март, с постепенным снижением до минимальных значений в летний сезон и повышением количества поступлений с сентября по ноябрь. Это коррелировало с показателями ежемесячной заболеваемости коронавирусной инфекцией в Приморском крае. В таблице 2 представлены сводные данные по используемым тарифам оказания медицинской помощи за 2021–2023 гг. в Приморском крае и число случаев, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ККБ № 2.

В 2021 году общее количество пациентов с коронавирусной инфекцией, находившихся на стационарном лечении ГБУЗ ККБ № 2, составило 2664 случая. Количество КСГ st12.015 было минимальным (5 случаев), при стоимости одного 55 784,47 руб. общая стоимость была 278 922,35 руб. Большинство случаев представлено КСГ st12.016 «Коронавирусная инфекция COVID-19» (уровень 2). При средней стоимости по данному уровню 127 079,71 руб. и количеству случаев 1588 экономический ущерб составил 201 802 579,48 руб. Средняя стоимость по КСГ st12.017 «Коронавирусная инфекция COVID-19» (уровень 3) составила 127 079,71 рубл., общее количество – 727, экономический ущерб был равен 132 858 181,31 руб. Стоимость КСГ st12.018 – 203 111,71 руб., общее количество 344 и экономический ущерб – 69 870 428,24 руб. Общий экономический ущерб в 2021 году был 404 810 111,27 руб. Траты за год на заработную плату составили 284 908 611,22 руб., медикаменты – 56 673 415,55 руб., инвентарь – 52 625 314,43 руб., питание – 10 602 770,07 руб.

В 2022 году КСГ st12.015 было 2 при стоимости 17 365,74 руб. и общей сумме 34 731,48 руб., количество КСГ st12.016 – максимальным (1624 случая) при средней стоимости 148 256,26 руб. и экономическом ущербе по данному КСГ 240 768 166, 24 руб., КСГ st12.017 был 401 случай при стоимости 217 234,23 руб. и экономическом ущербе 87 110 926, 23 руб., КСГ st12.018 – 208 случаев при средней стоимости 202 664,17 руб. и

экономическом ущербе 42 154 147,36 руб. При общем количестве 2235 случаев в 2022 году общий экономический ущерб составил 370 067 971,31 руб. На заработную плату приходилось 255 346 900,2 руб., медикаменты – 51 809 516 руб., мягкий инвентарь – 48 108 836,27 руб., питание – 14 802 718,84 руб.

В 2023 году наибольшее число случаев было КСГ st12.016 «Коронавирусная инфекция COVID-19» (уровень 2) – 1361 случай, при стоимости одного 131 671,77 руб. общая сумма составила 179 205 278,97 руб., КСГ st12.017 (3 уровень) было 480, стоимость одного случая – 195 821,84 руб. и экономический ущерб – 93 994 080,0 руб., КСГ st12.018 – 192, стоимость – 183 935,34 руб., общая стоимость – 35 315 585,28 руб. При общем количестве 2033 случая в 2023 году экономический ущерб составил 308 515 244,25 руб. (рис. 2). Доля заработной платы составляла 212 875 587,75 руб., медикаментов – 43 192 148,24 руб., инвентаря – 40 106 994,79 руб. и питания – 12 340 613,78 руб.

Обсуждение

Появление коронавирусной инфекции в конце 2019 года, быстрое распространение заболевания по всему миру, а также частые мутации вируса и связанные с этим подъемы заболеваемости 2–3 раза в год нанесли огромный экономический ущерб мировой экономике [2, 3]. Нами была поставлена задача оценить стоимость болезни, используя данные прямых затрат, с учетом медицинских расходов на одного пациента, в зависимости от степени тяжести [10]. Проанализировав стоимость стационарного лечения пациентов лишь в одном профильном стационаре Приморского края, мы видим, что лечение коморбидных пациентов нанесло значительный экономический урон здравоохранению. Анализ стоимости болезни, состоящий из оценки

Таблица 2

Основные тарифы оказания медицинской помощи при коронавирусной инфекции (руб.)

Тариф за случай	Кол-во	Наименование КСГ	Всего	% заработной платы			% медикаменты
				% медико-инвентаря	% питания	% медикаменты	
55 784,47	5	st12.015 уровень 1	278 922,24	69%	13%	4%	39 049,12
127 079,71	1588	st12.016 уровень 2	201 802 579,48	139 243 780	26 234 335,3	8 072 103,05	28 252 361,1
182 748,53	727	st12.017 уровень 3	132 858 181,31	91 672 145,1	17 271 563,57	5 314 327,26	18 600 145,38
203 111,71	344	st12.018 уровень 4	69 870 428,24	48 210 595,49	9 083 155,67	2 794 817,13	9 781 859,95
2021 год	2664		404 810 111,27	284 908 611,22	52 625 314,43	10 602 770,07	56 673 415,55
17 365,74	2	st12.015	34 731,48	23 964,72	4 515,1	1 389,26	4 862,4
148 256,26	1624	st12.016	240 768 166,24	166 130 034,71	31 299 861,61	9 630 726,65	33 707 543,27
217 234,23	401	st12.017	87 110 926,23	60 106 539,1	11 324 420,41	3 484 437,05	12 195 529,67
202 664,17	208	st12.018	42 154 147,36	29 086 361,68	5 480 039,16	1 686 165,89	5 901 580,63
2022 год	2235		370 067 971,31	255 346 900,2	48 108 836,27	14 802 718,84	51 809 516
126 298,37	1361	st12.016	179 205 278,27	123 651 642,01	23 296 686,18	7 168 211,13	25 088 738,96
191 969,13	480	st12.017	93 994 481,76	64 856 192,41	12 219 282,63	3 759 779,27	13 159 227,45
389 667,82	192	st12.018	35 315 584,53	24 367 753,33	4 591 025,99	1 412 623,38	4 944 181,83
2023 год	2033		308 515 344,56	212 875 587,75	40 106 994,79	12 340 613,78	43 192 148,24
Итого:	6932		1 083 393 427,14	747 541 464,73	140 841 145,5	43 335 737,1	151 675 079,8

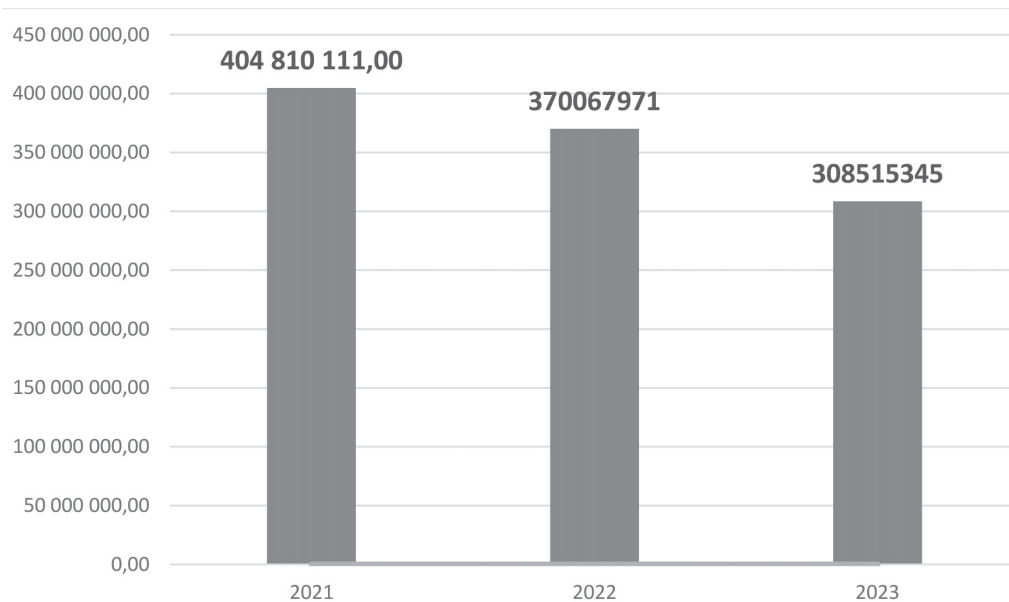


Рис. 2. Экономический ущерб стационарного лечения при коронавирусной инфекции (руб.).

прямых затрат заболевания, позволил оценить влияние коронавирусной инфекции на бюджет [11]. Данный анализ дает возможность осознать социальную значимость коронавирусной инфекции и помочь более эффективно подойти к распределению ресурсов здравоохранения [10, 12]. Максимальное экономическое бремя на бюджет пришлось на 2021 год – 404 810 111,27 руб. Основная доля затрат (69%) была связана с заработной платой медицинских работников. Результаты проведенного анализа позволяют многогранно оценить заболеваемость COVID-19. Фармакоэкономические расчеты позволят наиболее эффективно перераспределять и использовать бюджетные средства.

Выводы

Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что при общем количестве 6932 случая по разным клинико-статистическим группам экономический ущерб стационарного лечения пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, ассоциированной с SARS-CoV-2, в инфекционном отделении ГБУЗ ККБ № 2 (ковидный госпиталь) за три года составил 1 083 393 427,14 руб.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – САИ, ПНГ, БСН, МАВ

Сбор и обработка материала – ССА, МАО

Статистическая обработка – ССА, МАО

Написание текста – ССА, МАО

Редактирование – САИ, ПНГ, БСН

Литература / References

1. Игнатьева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(3):3–11. [Ignatyeva VI, Avksentyeva MV. Analysis of methodological features of studies on the socio-economic burden of diseases in the Russian Federation in the context of developing a standard methodology for analyzing the cost of disease for the purpose of its use in assessing healthcare technologies. *Pharmakoekonomika. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2014;7(3):3–11 (In Russ.)].
2. Иванова М.З., Журтова И.Б., Сижажева С.Х., Губачикова А.М. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом. *Фарматека*. 2021;28(4):10–15. [Ivanova MZ, Zhurtova IB, Sizhazheva SKh, Gubachikova AM. Predictors of severe disease course and high mortality in patients with COVID-19 and diabetes mellitus. *Pharmateka*. 2021;28(4):10–15 (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2021.4.10-15
3. Петросян Г.А., Петросян И.Б., Петросян Е.Г. Неравномерность экономических последствий пандемии COVID-19: глубина экономического спада в разных странах и обуславливающие ее факторы. *Проблемы прогнозирования*. 2023;4:181–196. [Petrosyan GA, Petrosyan IB, Petrosyan EG. Unevenness of the economic consequences of the COVID-19 pandemic: the depth of the economic decline in different countries and the factors that caused it. *Studies on Russian Economic Development*. 2023;4:181–196 (In Russ.)]. doi: 10.47711/0868-6351-199-181-196
4. Каира А.Н., Свитич О.А., Мурзина А.А. Эпидемиологические особенности возрастного-гендерного распространения заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 и летальности (обзор). *Санитарный врач*. 2021;7:18–31. [Kaira AN, Svitich OA, Murzina AA. Epidemiological features of the age-gender spread of the incidence of coronavirus infection COVID-19 and mortality (review). *Sanitary Doctor*. 2021;7:18–31 (In Russ.)]. doi: 10.33920/med-08-2107-02
5. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). (Разработчик клинической рекомендации: Национальная ассоциация специалистов по инфекци-

- онным болезням имени академика В.И. Покровского) Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2023. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). (Developer of the clinical guideline: Academician V.I. Pokrovsky National Association of Infectious Disease Specialists) Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 2023. (In Russ.)]. URL: http://disuria.ru/_ld/13/1343_C19PDL261023N18.pdf (Accessed March 23, 2023).
6. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020;9(2):18–32. [Malinnikova EYu. New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. 2020;9(2):18–32 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32
 7. Маркелова О.А. и др. Особенности клинической картины пациентов с COVID-19, госпитализированных в многопрофильный соматический стационар. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2021;5(53):23–33. [Markelova OA. et al. Features of the clinical picture of patients with COVID19 hospitalized in a multidisciplinary somatic hospital. *Bulletin of Medical University "Reaviz": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2021;5(53):23–33 (In Russ.)]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2021.5.COVID.2
 8. Шишкин С.В., Понкратова О.Ф. Территориальная дифференциация тарифов на оплату медицинской помощи в ОМС. *Вопросы государственного и муниципального управления*. 2021;1:75–99. [Shishkin SV, Ponkratova OF. Territorial Disparity between Tariff's for Medical Care in the Compulsory Health Insurance. *Public Administration Issues*. 2021;1:75–99 (In Russ.)].
 9. Стародубов В.И., Кадыров Ф.Н., Обухова О.В., Митрошин П.В., Чилилов А.М., Кобякова О.С. Способы оплаты первичной медико-санитарной помощи, специализированной (в том числе, высокотехнологичной) медицинской помощи в системе ОМС: логика наиболее актуальных изменений тарифной политики 2023 года. *Менеджер здравоохранения*. 2023;6:4–13. [Starodubov VI, Kadyrov FN, Obukhova OV, Mitroshin PV, Chililov AM, Kobyakova OS. Payment methods for primary health care, specialized (including high-tech) medical care in the compulsory health insurance system: the logic of the most urgent changes in the tariff policy of 2023. *Manager Zdravoochraneniya*. 2023;6:4–13 (In Russ.)]. doi: 10.21045/1811-0185-2023-6-4-13
 10. Омеляновский В.В. и др. Методические проблемы анализа стоимости болезни. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011;1:42–50. [Omelyanovsky VV et al. Methodological problems of cost analysis of a disease. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011;1:42–50 (In Russ.)].
 11. Ягудина Р.И. и др. *Фармакоэкономика и лекарственное обеспечение: сердечно-сосудистые заболевания: учеб. пособие*. Ростов-на-Дону: Феникс, 2019. [Yagudina RI et al. *Pharmacoeconomics and drug provision: cardiovascular diseases: Textbook*. Rostov-on-Don: Phoenix, 2019 (In Russ.)].
 12. Дуганов М.Д. Оценка эффективности расходов на здравоохранение на региональном и муниципальном уровнях. *Научные труды Фонда «Институт экономической политики им. Е.Т. Гайдара»*. 2007;105:1–112. [Duganov MD. Evaluation of the effectiveness of health care expenditures at the regional and municipal levels. *Scientific works of the Foundation "E.T. Gaidar Institute for Economic Policy"*. 2007;105:1–112 (In Russ.)].

УДК 614.2-616-006(571.61)

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-67-72



Динамика заболеваемости и смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований (2014–2023 гг.)

В.П. Гордиенко¹, А.Д. Витер², Ю.В. Скабёлкина¹¹ Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия² Амурский областной онкологический диспансер, Благовещенск, Россия

Цель исследования – оценка территориальных особенностей основных показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения Амурской области в период 2014–2023 гг. **Материалы и методы:** результаты официальной отчетности онкослужбы (ф. 35 и ф. 7) и данные территориальных органов Федеральной службы государственной статистики, обработанные с помощью стандартных программ онкологической статистики. **Результаты.** В 2023 г. в Амурской области Дальневосточного федерального округа зарегистрировано 3954 новых случая злокачественных новообразований, что на 31,3% больше, чем в 2014 г. Средний статистический показатель заболеваемости составил у мужчин $312,17 \pm 8,40^{\circ}/\text{oooo}$ (2020 г. – $293,09 \pm 6,47^{\circ}/\text{oooo}$) на 100 000 населения при темпах прироста 31,0%. У женской половины подобный показатель увеличился до $249,34^{\circ}/\text{oooo}$ (2020 г. – $232,35^{\circ}/\text{oooo}$) с темпами прироста 23,4%. В структуре первичной заболеваемости наибольший удельный вес имели рак кожи, молочной железы, трахеи, бронхов и легкого и предстательной железы. Число активно выявленных больных повысилось до 23,9% (2014 г. – 20,4%). Увеличился и индекс накопления контингентов – 6,1 (2014 г. – 5,9). Выросло количество больных с I–II стадиями злокачественных новообразований – 56,2% (2014 г. – 52,0%) с одновременным уменьшением контингента лиц с запущенными формами опухолевого процесса – 22,4% (2014 г. – 25,3%). Среднее значение статистического показателя смертности у мужчин составило $182,02 \pm 3,74^{\circ}/\text{oooo}$ (2020 г. – $182,76 \pm 3,50^{\circ}/\text{oooo}$) на 100 000 населения, что выше такового у женщин – $92,61 \pm 1,03^{\circ}/\text{oooo}$ (2020 г. – $93,43 \pm 0,90^{\circ}/\text{oooo}$). В структуре смертности лидировали опухоли трахеи, бронхов и легкого, молочной железы, ободочной кишки и желудка. **Заключение.** Недостаточное количество специалистов-онкологов, низкая активность выявления больных на ранних стадиях болезни, не вполне эффективная работа первичного звена здравоохранения с фоновыми и предраковыми заболеваниями не способствуют повышению качества помощи онкологическим больным в соответствии с требованиями современной медицины.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, Амурская область

Поступила в редакцию: 13.05.2025. Получена после доработки: 07.06.2025, 16.06.2025, 19.06.2025, 19.07.2025.

Принята к публикации: 26.09.2025

Для цитирования: Гордиенко В.П., Витер А.Д., Скабёлкина Ю.В. Динамика заболеваемости и смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований (2014–2023 гг.). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:67–72. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-67-72

Для корреспонденции: Гордиенко Виктор Петрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии Амурской государственной медицинской академии (675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95); ORCID: 0000-0001-9289-8513; e-mail: gen-45@rambler.ru

Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms among the population of Amur Oblast (2014–2023)

V.P. Gordienko¹, A.D. Viter², Y.V. Skabyolkina¹¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia² Amur Regional Oncological Dispensary, Blagoveshchensk, Russia

Objective. To assess the area-specific indicators of morbidity and mortality from malignant neoplasms among the population of the Amur Oblast (Russia) in the period from 2014 to 2023. **Materials and methods.** Official data of the Oncology Service (forms 35 and 7) and the Federal State Statistics Service were processed using standard statistical software instruments. **Results.** In 2023, in the Amur Oblast of the Far Eastern Federal District, 3954 new cases of malignant neoplasms were registered, which exceed the number registered in 2014 by 31.3%. In males, the average incidence rate amounted to $312.17 \pm 8.40^{\circ}/\text{oooo}$ (compared to $293.09 \pm 6.47^{\circ}/\text{oooo}$ in 2020) per 100,000 population with an increment of 31.0%. In females, this indicator increased to $249.34^{\circ}/\text{oooo}$ (compared to $232.35^{\circ}/\text{oooo}$ in 2020) with an increment of 23.4%. In the structure of primary morbidity, skin, breast, tracheal, bronchial, lung, and prostate cancers dominated. The number of patients detected through active screening increased to 23.9%, compared to 20.4% in 2014. The ratio of registered patients to newly-detected cases (cohort accumulation index) increased to 6.1, compared to 5.9 in 2014. The number of patients with stages I-II of malignant neoplasms increased to 56.2%, compared to 52.0% in 2014. Along that, the number of patients with advanced forms of tumor process decreased to 22.4%, compared to 25.3% in 2014. The average value of the statistical indicator of mortality in males amounted to $182.02 \pm 3.74^{\circ}/\text{oooo}$ (compared to $182.76 \pm 3.50^{\circ}/\text{oooo}$ in 2020) per 100 000 population, being higher than in females ($92.61 \pm 1.03^{\circ}/\text{oooo}$ and $93.43 \pm 0.90^{\circ}/\text{oooo}$, respectively). Tumors of trachea, bronchus, and lung, breast, colon, and stomach were leading in the structure of total mortality. **Conclusion.** Insufficient number of oncology specialists, insufficiently active screening of patients to detect early stages of the disease, ineffective work of primary healthcare units to treat background

and precancerous diseases – all these factors are obstacles to improving the quality of healthcare for cancer patients in accordance with the requirements of modern medicine.

Keywords: malignant neoplasms; morbidity; mortality; Amur Oblast

Received 13 May 2025; Revised 7, 16, 19 June, 19 July 2025; Accepted 26 September 2025

For citation: Gordienko V.P., Viter A.D., Skabyolkina Y.V. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms among the population of Amur Oblast (2014–2023). *Pacific Medical Journal*. 2025;3:67–72. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-67-72

Corresponding author: Victor P. Gordienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with an Oncology Course of the Amur State Medical Academy (95 Gorky str., Blagoveshchensk, 675000, Russia); ORCID: 0000-0001-9289-8513; e-mail: gen-45@rambler.ru

Постоянный рост числа заболевающих злокачественными новообразованиями (ЗНО) в Российской Федерации (РФ) ставит перед практическим здравоохранением серьезные задачи, направленные прежде всего на улучшение качества проводимых противоопухолевых мероприятий с акцентом на активное выявление патологии в начальных стадиях ее развития [1]. Статистические и эпидемиологические данные о заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований на определенных территориях являются основой для планирования программ борьбы с ними с последующей оценкой их эффективности [2–5].

Дальневосточный федеральный округ (ДФО) характеризуется резко континентальным климатом, метеорофизическими стрессами, постоянными изменениями геохимической среды как природного, так и техногенного характера, особенностями питания, специфичными для каждого региона Дальнего Востока [6–10]. Поэтому актуальными остаются слова академика Н.Н. Блохина (1979) о «целесообразности проведения подобных исследований не только в пределах крупных территориальных образований, но и в более мелких административных подразделениях, где имеются свои особенности, анализ которых может дать много фактов для подтверждения выдвигаемых гипотез» [11].

Целью работы явилась оценка региональных особенностей основных показателей заболеваемости и смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований в период 2014–2023 гг.

Материалы и методы исследования

Изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований (2014–2023 гг.) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра. Использовались данные официальной отчетности онкослужбы (ф. 35 и ф. 7, объединенные с 2016 г. в единую ф. 7 – «Сведения о злокачественных новообразованиях») и показатели смертности по данным территориальных органов Федеральной службы государственной статистики за 2014–2023 гг. [12]. Определялся показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), величина которого дает возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи больным с ЗНО [13]. В качестве объектов для сопоставления данных использовались

публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А. Герцена, информация региональной службы государственной статистики [14], интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов РФ. Все полученные результаты обработаны с помощью стандартных программ онкологической статистики [15] в системе Excel и Statistica-10 с использованием критерия Манна – Уитни.

Результаты исследования

В 2023 г. в Амурской области диагноз злокачественного новообразования впервые в жизни был установлен 3954 больным, что соответствовало 11,2% от общего числа заболевших в Дальневосточном федеральном округе (35 280 человек). Среди них было 52,6% женщин и 47,4% мужчин. Абсолютное число вновь выявленных больных на 31,3% стало больше, чем в 2014 г. (ДФО – на 51,3%), и на 8,9% – относительно 2022 г. Уровни заболеваемости мужского и женского населения соответствовали десятому месту среди одиннадцати регионов ДФО. Среднестатистический показатель заболеваемости в 2023 г. (оба пола) составил $267,24 \pm 7,24\text{‰}_{0000}$, $p = 0,301$. У мужчин он был равен $312,17 \pm 8,40\text{‰}_{0000}$, $p = 0,214$, у женщин – $249,34 \pm 7,02\text{‰}_{0000}$, $p = 0,370$. Прирост/убыль количества больных был более выраженным у мужчин +31,0% (у женщин – +23,4%).

Интенсивные показатели заболеваемости были неоднозначными на отдельных территориях Амурского региона. Наибольшие значения отмечены в Магдагачинском ($811,3\text{‰}_{0000}$) и Зейском ($722,8\text{‰}_{0000}$), а наименьшие – в Селемджинском ($413,1\text{‰}_{0000}$) и Михайловском ($472,8\text{‰}_{0000}$) районах. Более 60,3% случаев заболевания в обеих популяциях зарегистрировано в возрастной группе 60 лет и старше. Удельный вес заболевших детей (0–17 лет) составил 0,5% (доля детей мужского пола – 0,6%, женского – 0,3%). Рост числа заболевших на фоне ухудшающейся демографической ситуации в регионах Дальнего Востока [16] дает представление об истинном положении онкологической заболеваемости в Амурской области при снижении численности населения.

В общей структуре онкологической заболеваемости в Амурской области ведущими локализациями в 2023 г. (оба пола) стали рак кожи (без меланомы) – 16,1%, ДФО – 12,5% (2014 г. – 12,3%), рак молочной

железы – 10,6%, ДФО – 11,7% (2014 г. – 13,2%), рак трахеи, бронхов и легкого – 10,2%, ДФО – 11,2% (2014 г. – 12,6%) и рак предстательной железы – 7,9%, ДФО – 6,6% (2014 г. – 3,8%). Лидирующие позиции в структуре заболеваемости мужского населения области занимали ЗНО органов мочеполовой системы, удельный вес которых составил 32,3% от всех заболевших, у женщин – репродуктивная система – 16,6% (половые органы – 0,7%) (рис. 1, 2, 3).

Одной из важнейших задач в работе первичного звена здравоохранения является получение достоверной информации о распространенности злокачественного процесса при первичном обращении больного за медицинской помощью, которая определяется

соотношением числа умерших к заболевшим, т. е. индексом достоверности учета (ИДУ).

По данным 2023 г., в Амурской области ИДУ соответствовал 0,40 (ДФО – 0,44, РФ – 0,42). Наименьшие показатели регистрировались в Магдагачинском (0,27) и Зейском (0,30), а наибольшие – в Мазановском (0,66) и Константиновском (0,55) районах.

В 2023 г. удельный вес больных, выявленных активно, составил 23,9% (ДФО – 22,7%, РФ – 27,0%) и превысил показатель 2014 г. (20,4%) на 3,5%. Среднестатистическое значение показателя активного выявления больных с ЗНО было $23,95 \pm 0,67\%$, $p = 0,581$; ДФО – $23,10 \pm 1,55\%$, $p = 0,987$. Снизилась активность выявления при раке трахеи, бронхов и легкого – 8,6%,

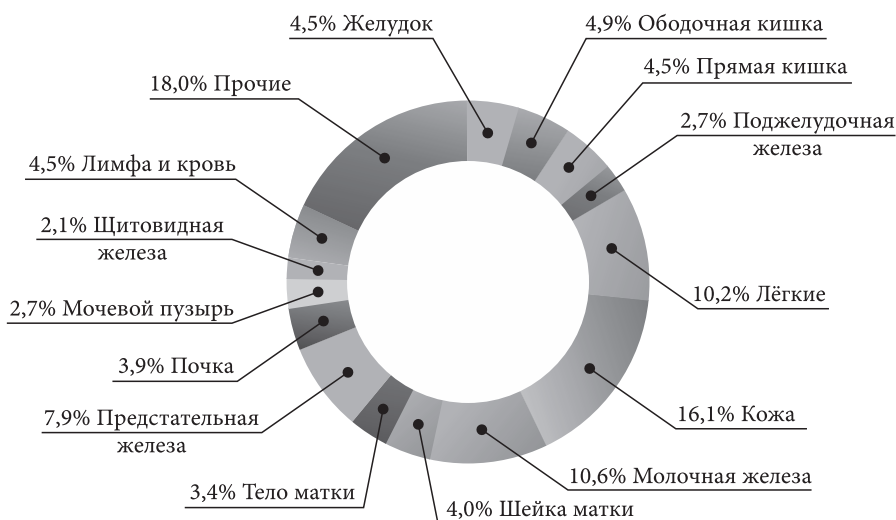


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями (оба пола) населения Амурской области в 2023 г. (%)

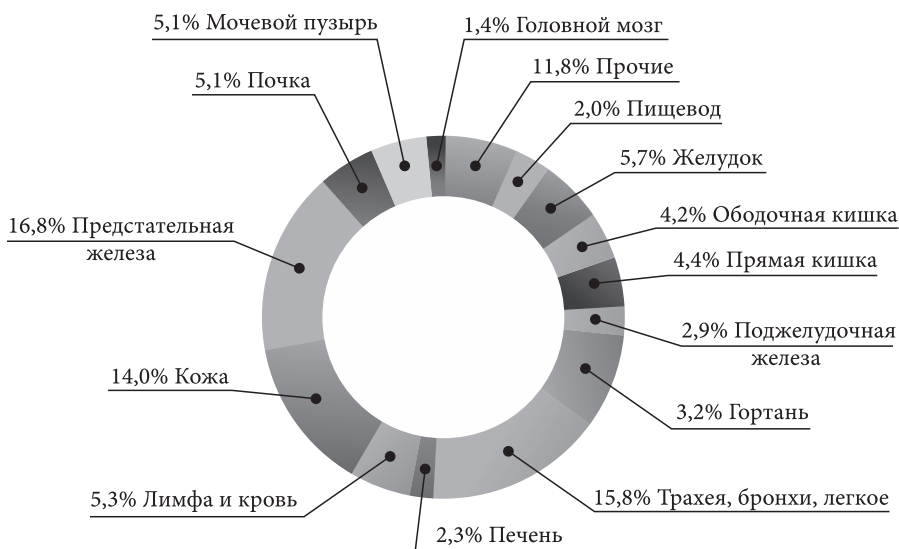


Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Амурской области в 2023 г. (%)

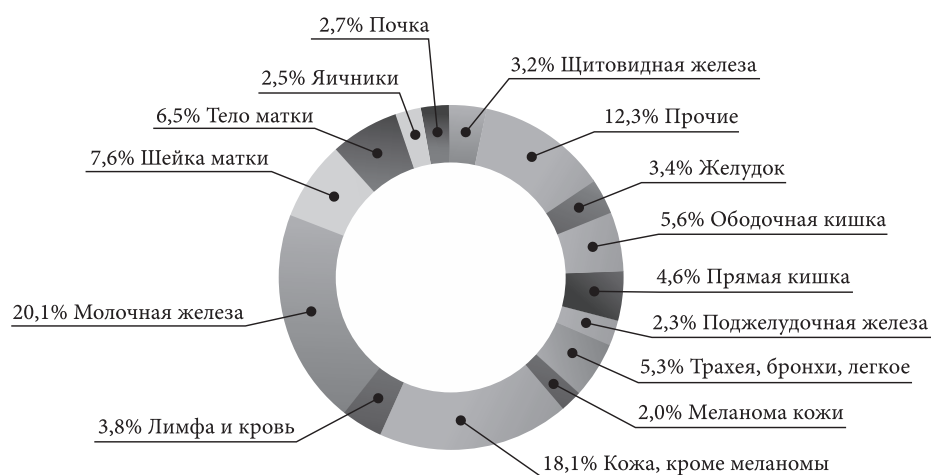


Рис. 3. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения Амурской области в 2023 г. (%).

ДФО – 19,0%, РФ – 22,6% (2014 г. – 31,1%), раке желудка – 2,5%, ДФО – 13,6%, РФ – 14,8% (2014 г. – 7,3%) и значительно повысилась при раке кожи – 64,9%, ДФО – 35,8%, РФ – 39,2% (2014 г. – 37,0%).

Из 3730 зарегистрированных больных со злокачественными новообразованиями в 2023 г. доля лиц с I–II стадиями болезни увеличилась с 52,0% (2014 г.) до 56,2%. Уменьшилось число пациентов с III – 14,8%, ДФО – 17,9% (2014 г. – 17,0%) и IV – 22,4%, ДФО – 19,9% (2014 г. – 25,3%) стадиями при увеличении количества больных с неустановленной стадией опухолевого процесса – до 6,6%, ДФО – 4,3% (2014 г. – 5,7%).

В конце 2023 г. на учете в Амурском областном онкологическом диспансере состояло 2683 человека (2014 г. – 1965 человек). За 10 лет данный контингент увеличился на 26,8% (ДФО – на 42,2%, РФ – на 25,7%). При этом индекс накопления контингентов (ИНК) на конец отчетного года составил 6,1, ДФО – 6,8, РФ – 7,4 (2014 г. – 5,9).

Пациентов, состоящих на учете 5 и более лет, в Амурской области было 11 178 человек, или 57,5% (2014 г. – 54,5%), что ниже показателей по ДФО (58,4%) и РФ (58,8%). Среди наблюдавшихся свыше пяти лет больший удельный вес имели пациенты с опухолями молочной железы (21,5%), кожи (9,5%), ректосигмоидного отдела кишечника (8,5%), тела матки (8,3%), шейки матки (6,9%), почки (6,0%), щитовидной железы (5,0%).

Доля злокачественных новообразований, подтвержденных морфологически, составила 95,2%, ДФО – 95,7%, РФ – 96,6% (2014 г. – 93,3%). При общем росте числа верифицированных диагнозов наименьшие цифровые значения этого показателя отмечены при ЗНО поджелудочной железы – 68,8%, печени – 86,4%, трахеи, бронхов и легкого – 90,3%, костей и суставных хрящей – 92,3%, пищевода – 93,3%.

За десятилетний период наблюдения средние значения статистического показателя смертности составили $127,55 \pm 1,80^{\circ}/_{0000}$, $p = 0,098$ (мужчины – $182,02 \pm 3,74^{\circ}/_{0000}$, $p = 0,242$; женщины – $92,61 \pm 1,03^{\circ}/_{0000}$, $p = 0,168$).

В структуре общей смертности населения Амурской области от злокачественных новообразований на первом месте находились опухоли трахеи, бронхов и легкого – 21,4% (ДФО – 20,1%), далее следовали ЗНО молочной железы – 7,0% (ДФО – 6,4%), ободочной кишки – 6,8% (ДФО – 7,2%), желудка – 6,6% (ДФО – 8,4%), поджелудочной железы – 5,9% (ДФО – 7,0%).

Занимая восьмое место среди одиннадцати территориальных образований Дальнего востока, Амурская область в отчетном году была единственной, где не произошло снижения стандартизованных показателей смертности за десятилетний период наблюдения – $123,25^{\circ}/_{0000}$ (2014 г. – $120,31^{\circ}/_{0000}$), тогда как за это же время смертность значительно уменьшилась в Камчатском крае – $88,85^{\circ}/_{0000}$ (2014 г. – $127,83^{\circ}/_{0000}$) и Республике Саха (Якутия) – $91,60^{\circ}/_{0000}$ (2014 г. – $111,60^{\circ}/_{0000}$).

Летальность на первом году с момента постановки диагноза снижалась на протяжении всего периода исследования – 24,2%, ДФО – 24,2% (2014 г. – 28,4%), что, возможно, объясняется повышением онкологической настороженности у врачей первичного звена здравоохранения в последние годы и активной пропагандой здорового образа жизни среди населения Амурской области.

Показатель отношения одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV ст.) предыдущего отчетного года, который в идеальных условиях должен стремиться к нулю, в Амурской области в 2023 г. составил $1,15 \pm 0,004^{\circ}/_{0000}$, $p = 0,138$ и ни разу в течение предыдущих десяти лет не опускался ниже единицы. Это способствовало тому, что по данному критерию область так же, как и Республика Саха ($1,16 \pm 0,08^{\circ}/_{0000}$, $p = 0,469$), оставались на двух последних местах рангового распределения среди регионов ДФО.

Обсуждение

В обозначенном регионе ДФО заболеваемость ЗНО в период 2014–2023 гг. характеризовалась постоянными

изменениями общего количества заболевающих – 315,95‰/0000 (2014 г. – 249,91‰/0000), подтвержденными стандартизованными показателями у мужчин – 374,11‰/0000 (2014 г. – 285,49‰/0000) и у женщин – 290,77‰/0000 (2014 г. – 235,61‰/0000). С 2014 г. число заболевших ЗНО увеличилось на 26,4% (ДФО – 7,0%). Результаты анализа интенсивных показателей заболеваемости на 100 000 населения на отдельных территориях Амурской области представлены на рисунке 4.

Стремление практического здравоохранения в последние годы повлиять на показатели медицинской помощи онкологическим больным Амурской области пока не имеет заметных позитивных тенденций. Лечебно-профилактическим учреждениям необходимо обратить пристальное внимание на работу с пациентами, имеющими фоновые или предраковые заболевания, для включения их в группы онкологического риска для постоянного диспансерного наблюдения.

Активное выявление онкологических больных предполагает выполнение основной задачи соответствующих служб – увеличение процента пациентов с ранними проявлениями болезни и тем самым – сокращение числа лиц с запущенными стадиями ЗНО.

Смертность от злокачественных новообразований за исследуемый период в отличие от десяти регионов Дальневосточного округа не снизилась – 123,25‰/0000 (2014 г. – 120,31‰/0000). На рисунке 5 представлено ранговое распределение значений смертности в территориальных образованиях Амурской области.

Качество медицинских услуг, предоставляемых онкологическим больным, характеризовалось рядом позитивных моментов, которые позволили увеличить число пациентов, состоящих на учете в конце календарного года, в 1,3 раза и подтверждались индексом накопления контингентов – 6,1, ДФО – 6,8, РФ – 7,4 (2014 г. – 5,9); повышением активности выявления больных на ранних стадиях заболевания – 23,9%, ДФО – 22,7%, РФ – 27,0% (2014 г. – 20,4%); снижением числа запущенных случаев – 22,4%, ДФО – 19,9%, РФ – 18,9% (2014 г. – 25,3%). Индекс достоверности учета ни разу за десятилетний период не выходил за рамки средних значений по стране (2023 г. – 0,40, ДФО – 0,44, РФ – 0,42).

Отношение однодневной летальности отчетного года к числу запущенных случаев ЗНО в предыдущем отчетном году ($1,15 \pm 0,04$ ‰/0000, $p = 0,138$, ДФО – $1,06 \pm 0,01$ ‰/0000, $p = 0,558$) настораживает в плане сравнения рекомендованных противораковых мероприятий с фактически полученными результатами, т. к. критической отметкой этого показателя считают общепринятый стандарт (1,0). Его превышение должно обратить на себя пристальное внимание руководства практическим здравоохранением.

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует о динамическом увеличении стандартизованных показателей заболеваемости и смертности онкологических больных на территории Амурской области в 2014–2023 гг.

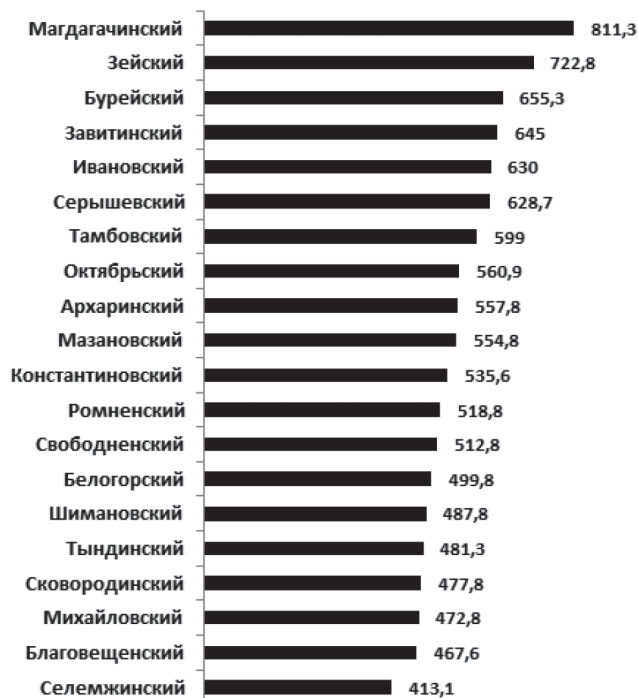


Рис. 4. Заболеваемость населения в регионах Амурской области злокачественными новообразованиями (С00-96) в 2023 г. (интенсивные показатели).



Рис. 5. Смертность населения в регионах Амурской области от злокачественных новообразований (С00-96) в 2023 г. (интенсивные показатели).

Средний статистический показатель заболеваемости ЗНО у лиц обоего пола составил $267,24 \pm 7,24^{0/0000}$, $p = 0,301$ (минимально-максимальные колебания цифровых значений у мужчин – 293,18–331,17, у женщин – 233,47–265,22).

Средние значения показателей смертности от ЗНО у лиц обоего пола составили $127,55 \pm 1,80^{0/0000}$, $p = 0,098$ (минимально-максимальный разброс 123,49–131,62).

Значительная протяженность территории Амурской области (361 908 км²) и малая плотность заселения (северные районы – 0,16 человека, южные – 5,9 человека на 1 км²) создают определенные трудности (к которым следует отнести и кадровый голод) в проведении эффективных противораковых мероприятий, что не улучшает качество профилактических осмотров и затрудняет выявление больных с ЗНО на ранних этапах их развития, а также ограничивает возможности первичного звена здравоохранения в формировании групп онкологического риска (больные с фоновыми и предраковыми заболеваниями) для обязательного диспансерного наблюдения, что не позволяет улучшать прогноз и качество жизни онкологических больных согласно требованиям времени. Решение этой трудной задачи может быть обеспечено только при активном участии региональных ветвей власти.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ГЕМ, БСА

Экспериментальные исследования – ГЕМ, БСА, ТОС, ТСС, СЛН

Статистическая обработка – ГЕМ, СЛН

Написание текста – ГЕМ, БСА, ТОС

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна Ф.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2024. 276 с. [*Malignant tumors in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*]. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO., Moscow; 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М., 2024. 262 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2023*]. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO., Moscow; 2024. 262 p. (In Russ.).
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2015. 250 с. [*Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality)*]. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV., Moscow; 2015. 250 p. (In Russ.).
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М. 2015. 235 с. [*Cancer care for the population of Russia in 2014*]. Ed. by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO., Moscow; 2015. 235 p. (In Russ.).
5. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Пикалова Л.В., Кононова Г.А. Распространенность онкологических заболеваний среди населения региона Сибири и Дальнего Востока. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2023;67(1):64–71. [Zhuikova LD, Choynzonov EL, Ananina OA, Pikalova LV, Kononova GA. The prevalence of oncological diseases among the population of the Siberia region and the Far East. *Health Care of the Russian Federation*. 2023;67(1):64–71. (In Russ.). doi: 10.47470/0044-197X-2023-67-1-64-71
6. Higginson J, Muir CS, Munoz N. *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999; 577 p.
7. Liu J, Gan T, Hu W, Li Y. Current status and perspectives in environmental oncology. *Chronic Dis Transl Med*. 2024;10(4):293–301. doi: 10.1002/cdt3.148
8. Kehm RD, Lloyd SE, Burke KR, Terry MB. Advancing environmental epidemiologic methods to confront the cancer burden. *Am J Epidemiol*. 2025;194(1):195–207. doi:10.1093/aje/kwae175
9. Fan Y, Hu C, Xie X, Weng Y, Chen C, Wang Z, He X, Jiang D, Huang S, Hu Z, Liu F. Effects of diets on risks of cancer and the mediating role of metabolites. *Nat Commun*. 2024;15(1):5903.
10. Caprara G, Pallavi R, Sanyal S, Pelicci PG. Dietary Restrictions and Cancer Prevention: State of the Art. *Nutrients*. 2025;17(3):503. doi: 10.3390/nu17030503
11. Эпидемиология рака в СССР и США. Под ред. Н.Н. Блохин, М.А. Шнейдерман, М., Медицина, 1979. 384 с. [*Cancer Epidemiology in the USSR and the USA*]. Ed. by Blokhin NN, Shneiderman MA, Moscow: Meditsina, 1979. 384 p. (In Russ.).
12. Российский статистический ежегодник. 2023. Росстат. М. 2023. 701 с. [*Russian Statistical Yearbook. 2023*]. Rosstat. M., 2023. 701 p. (In Russ.).
13. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. *Вопросы онкологии*. 2019;65(4):510–515. [Merabishvili VM. The Index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients. *Problems in Oncology*. 2019;65(4):510–515. (In Russ.).
14. Амурский статистический ежегодник 2023: статистический сборник. Благовещенск: Амурстат; 2023; 192 с. [*Amur Statistical Yearbook 2023: statistical collection*]. Blagoveshchensk: Amurstat; 2023; 192 p. (In Russ.).
15. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии. *Практические рекомендации*. М. 2014. 40 с. [Petrova GV, Gretzova OP, Kaprin AD, Starinsky VV. *Characteristics and calculation methods of medical and statistical indicators used in oncology. Practical recommendations*. Moscow; 2014; 40 p. (In Russ.).
16. Авдеев Ю.А. Дальний Восток: как остановить отток населения и сделать его привлекательным? (полемиические размышления). *Уровень жизни населения регионов России*. 2021;17(3):299–313. [Avdeev YuA. The Far East: How to Stop Population Outflow and Make it Attractive? (polemical reflections). *Living Standards of the Population in the Regions of Russia*. 2021;17(3):299–313. (In Russ.). doi: 10.1918/1Isprr.2021.17.3.1

УДК 617.741-004.1-031.81: -089.87

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-73-76



Функциональные результаты имплантации различных моделей интраокулярных линз у пациентов с катарактой, ранее перенесших сквозную кератопластику

Д.А. Хван^{1,2}, Г.А. Федяшев^{1,2}, М.П. Ручкин^{1,2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Цель: Провести сравнительный анализ функциональных результатов имплантации торической ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта при хирургической коррекции афакии у пациентов после СКП. **Материалы и методы.** В проспективное исследование включено 65 глаз (65 пациентов), прооперированных по поводу катаракты на глазах с ранее проведенной кератопластикой. В 1-й группе (34 пациента, 34 глаза) имплантирована монофокальная торическая ИОЛ AcrySof IQ Toric, во 2-й группе – торическая ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта AcrySof IQ Vivity (31 пациент, 31 глаз). **Результаты.** В 1-й группе средняя ошибка сферического эквивалента рефракции (SE) от ожидаемого результата составила $1,22 \pm 0,875$ в период наблюдения до 6 месяцев, у пациентов 2-й группы SE отмечается достоверно ($p = 0,015$) ниже: $0,76 \pm 0,582$. Статистически достоверной разницы между показателями средних значений субъективного цилиндрического компонента между двумя группами не выявлено. Во 2-й группе отмечен более плавный график кривой дефокусировки. **Заключение.** Благодаря конструктивным особенностям модель ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта позволяет получить достоверно меньшую ошибку сферического эквивалента рефракции, более точно выйти на приемлемую рефракцию цели и, соответственно, дать оптимальную некорригированную остроту зрения для пациента.

Ключевые слова: волновой фронт; катаракта; сквозная кератопластика; EDOF; кривая дефокусировки

Поступила в редакцию: 05.07.2025. Получена после доработки: 03.08.2025, 21.09.2025. Принята к публикации: 25.09.2025

Для цитирования: Хван Д.А., Федяшев Г.А., Ручкин М.П. Функциональные результаты имплантации различных моделей интраокулярных линз у пациентов с катарактой, ранее перенесших сквозную кератопластику. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:73–76. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-73-76

Для корреспонденции: Хван Дмитрий Артурович – аспирант кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); врач-офтальмолог ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» (690088, Владивосток, ул. Борисенко, 100е); ORCID: 0000-0003-2221-9145; e-mail: dr.khvandmitry@gmail.com

Functional implantation outcomes of different intraocular lens in cataract patients with a history of penetrating keratoplasty

D.A. Khvan^{1,2}, G.A. Fedyashev^{1,2}, M.P. Ruchkin^{1,2}¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorskii Center of Eye Microsurgery, Vladivostok, Russia

Objective. A comparative analysis of the functional outcomes of toric intraocular lens (IOL) implantation with the mechanism of wavefront formation during surgical correction of aphakia in patients after penetrating keratoplasty (PKP). **Materials and methods.** The prospective study included 65 eyes (65 patients) with a history of PKP who underwent cataract surgery. In group 1 (34 patients, 34 eyes), monofocal toric IOL AcrySof IQ Toric was implanted. In group 2, toric IOL with wave front formation mechanism AcrySof IQ Vivity (31 patients, 31 eyes) was implemented. **Results.** In group 2, during the follow-up period of up to 6 months, the mean error of the spherical equivalent refraction (SE) from the expected result was 1.22 ± 0.875 . In group 2, this value was significantly lower, 0.76 ± 0.582 . No statistically significant difference was found between the mean values of the subjective cylindrical component in both study groups. Patients in group 2 also demonstrated a smoother defocus curve. **Conclusion.** Due to its design features, IOL with the mechanism of wavefront formation enables the achievement of a reliably smaller spherical equivalent refraction, a more accurate target refraction, and, accordingly, an optimal uncorrected visual acuity.

Keywords: wavefront, cataract, penetrating keratoplasty, EDOF, defocus curve

Received 5 July 2025; Revised 3 August, 21 September 2025; Accepted 25 September 2025

For citation: Khvan D.A., Fedyashev G.A., Ruchkin M.P. Functional implantation outcomes of different intraocular lens in cataract patients with a history of penetrating keratoplasty. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:73–76. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-73-76

Corresponding author: Dmitry A. Khvan, Postgraduate Student, Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ophthalmologist of Primorskii Center of Eye Microsurgery (100e Borisenko str., Vladivostok, 690088, Russia); ORCID: 0000-0003-2221-9145; e-mail: dr.khvandmitry@gmail.com

Основная цель хирургии хрусталика у пациентов с перенесенной сквозной кератопластикой (СКП) – не только сохранение прозрачности трансплантата, но и точный расчет интраокулярной линзы (ИОЛ) для достижения оптимальной рефракции и высокой остроты зрения без коррекции [1, 2]. Неудовлетворенность результатами часто связана с остаточными рефракционными ошибками: сферическими (из-за неточного расчета ИОЛ) и цилиндрическими (неполная коррекция астигматизма) [2]. Современные методы, включая шеймпфлюг-кератотопографию (анализ передней и задней поверхностей роговицы) и специализированные формулы расчета ИОЛ, повысили точность прогнозирования рефракции. Однако у таких пациентов риск ошибки остается высоким: целевая рефракция $\pm 2,0$ D достигается лишь в 67–95% случаев [1–3].

Одним из решений может быть имплантация ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса (EDOF ИОЛ) с технологией X-Wave, обеспечивающей расширенный диапазон зрения и толерантность к небольшим отклонениям рефракции ($\pm 0,5$ дптр). Ее торический компонент также позволяет корригировать роговичный астигматизм.

Цель работы – сравнительный анализ функциональных результатов имплантации торической ИОЛ с механизмом формирования волнового фронта при хирургической коррекции афакии у пациентов после сквозной кератопластики.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 65 пациентов (65 глаз) после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Toric (1-я группа – 34 пациента, 34 глаза) и ИОЛ AcrySof IQ Vivity (2-я группа – 31 пациента, 31 глаз). Ранее у всех пациентов была проведена СКП. На момент проведения хирургии хрусталика средний срок после проведения СКП составил в 1-й группе: $54,62 \pm 16,69$ месяца, во 2-й группе: $49,74 \pm 18,37$ месяца, время после снятия роговичных швов составило не менее 6 месяцев, показатели кератометрии стабильны на протяжении как минимум 3 месяцев. Средний возраст составил $45,12 \pm 13,65$ года, 26 мужчин, 39 женщин.

Пред- и послеоперационное обследование включало: определение остроты зрения без коррекции (НКОЗ) и с максимальной коррекцией (МКОЗ), рефрактометрию, построение кривой дефокусировки, внутриглазное давление, кератотопографию роговицы (Oculyzer, Alcon, США), оптическую биометрию (IOL Master 700, Carl Zeiss, Германия). Для расчета ИОЛ в онлайн-формулы Barrett True K Toric и Kane (ascrs.org; www.iolformula.com) вносились параметры силы центральной (3,5 мм) зоны роговицы из кератотопографических сагитальных карт, а также данные оптической биометрии, полученные на аппарате IOL-Master 700 (Carl Zeiss, Германия). Расчет ИОЛ производился на целевую рефракцию – 0,5 дптр.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2013 и статистической программы SPSS Statistics 27 (IBM, США). В описательной статистике использовались среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для оценки значимости полученных результатов при сравнении выборок использовали t -критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, доверительный интервал 95%.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено на заседании Междисциплинарного комитета по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 19.12.2022 г.). От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Результаты исследований

В 1-й группе средняя ошибка сферического эквивалента (SE) составила $1,22 \pm 0,875$ дптр (до 6 мес.), во 2-й группе – достоверно ниже ($0,76 \pm 0,582$ дптр, $p = 0,015$). Послеоперационный субъективный астигматизм в 1-й группе был выше ($-2,85 \pm 1,46$ дптр vs. $-1,92 \pm 1,03$ дптр во 2-й), но статистически значимых различий в цилиндрическом компоненте не выявлено. Данные по планируемому и фактическому SE приведены в таблице 1.

При оценке графиков дефокусировки прооперированных глаз через 6 месяцев без предварительной

Таблица 1

Средние значения запланированного SE (сферического эквивалента рефракции) и фактического SE после операции в обеих группах к окончанию периода наблюдения

	1-я группа (AcrySof IQ Toric)	2-я группа (AcrySof IQ Vivity Toric)
Средний SE запланированный	$-0,37 \pm 0,137$	$-0,33 \pm 0,143$
Средний SE после операции (фактический)	$-1,60 \pm 0,863$	$-1,01 \pm 0,682$
Средняя ошибка SE от ожидаемого значения	$1,22 \pm 0,875$	$0,76 \pm 0,582$

коррекции в 1-й группе лучший результат был при дефокусе -0,5 дптр (0,24 Decimal, 0,62 logMAR), во 2-й – при 0 дптр (0,64 Decimal, 0,19 logMAR). На среднем расстоянии (-1,5 дптр, 66 см) острота зрения выше во 2-й группе (0,36 Decimal, 0,45 logMAR vs. 0,19 Decimal, 0,72 logMAR в 1-й). Вблизи (-2,5 дптр, 40 см) разница незначительна: 0,14 Decimal (0,85 logMAR) во 2-й группе и 0,08 Decimal (1,1 logMAR) в 1-й (рис. 1). При оценке кривых с предварительной коррекцией вдаль обе группы показали лучшие результаты при 0 дптр (1-я: 0,5 Decimal, 0,3 logMAR; 2-я: 0,84 Decimal, 0,08 logMAR). Во 2-й группе глубина фокуса была плавнее в диапазоне с -1,0 до -1,5 дптр (66 см): 0,46–0,42 Decimal (0,34–0,38 logMAR) vs. 0,15–0,12 Decimal (0,82–0,92 logMAR) в 1-й группе (рис. 2).

Обсуждение полученных результатов

В литературе отсутствуют развернутые исследования по имплантации EDOF-линз у пациентов после кератопластики. Однако D. Lockington и соавт. продемонстрировали эффективность торических монофокальных ИОЛ в коррекции сферического и цилиндрического компонентов рефракции у таких пациентов, что согласуется с нашими данными [3]. С. Gruenauer-Kloevekorн и соавт. также получили схожие результаты, отметив наименьшую ошибку послеоперационного SE при использовании актуальных параметров роговицы [4]. В нашем исследовании группа с EDOF-линзами (Vivity Toric) показала достоверно меньшую ошибку SE по сравнению с монофокальными торическими ИОЛ.



Рис. 1. Кривая дефокусировки прооперированных глаз без предварительной коррекции вдаль.

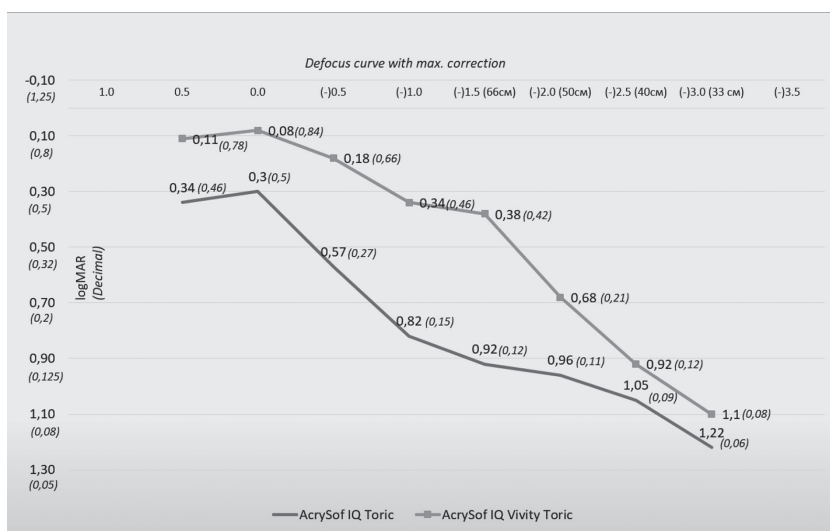


Рис. 2. Кривая дефокусировки прооперированных глаз с предварительной коррекцией вдаль.

Обе модели ИОЛ улучшили остроту зрения, но во второй группе (Vivity Toric) показатели зрения на близком и промежуточном расстояниях были выше. Более плавная кривая дефокусировки в этой группе, вероятно, связана как с особенностями конструкции EDOF-линзы, так и с большей точностью достижения целевой рефракции (ошибка SE: $0,76 \pm 0,582$ против $1,22 \pm 0,875$, $p = 0,015$).

Заключение

Имплантация торической интраокулярной линзы с механизмом формирования волнового фронта AcrySof IQ Vivity показала себя как эффективный метод коррекции афакии при хирургическом лечении катаракты у пациентов, ранее перенесших сквозную кератопластику. Благодаря конструктивным особенностям данная модель линзы позволяет получить достоверно меньшую ошибку сферического эквивалента рефракции, более точно выйти на приемлемую рефракцию цели и, соответственно, дать оптимальную некорригированную остроту зрения для пациента.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ДАХ, ГАФ, МПР

Сбор и обработка материала – ДАХ, МПР

Написание текста – ДАХ, ГАФ, МПР

Редактирование – ГАФ, ДАХ

Литература / References

1. Uzman SO, Akkaya ZY, Duzova E, Singar E, Burcu A. Corneal pathology and cataract: combined surgery or sequential surgery? *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2021;51(1):1–6. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.04382
2. Cung LX, Hang DT, Hiep NX, Quyet D, Thai TV, Nga VT, Bac ND, Nguyen DN. Evaluation of phacoemulsification cataract surgery outcomes after penetrating keratoplasty. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(24):4301–4305. doi: 10.3889/oamjms.2019.379
3. Lockington D, Wang EF, Patel DV, Moore SP, McGhee CNJ. Effectiveness of cataract phacoemulsification with toric intraocular lenses in addressing astigmatism after keratoplasty. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40(12):2044–2049. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.03.025
4. Gruenauer-Kloevekorn C, Kloevekorn-Norgall K, Duncker GI, Habermann A. Refractive error after triple and non-simultaneous procedures: is the application of a standard constant keratometry value in IOL power calculation advisable? *Acta ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84(5):679–683. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00705.x

УДК 616.37-006.6: 617.553

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-77-82



Эндоскопическое стентирование желчного и панкреатического протоков при раке головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой: клинический случай

Н.А. Сурков, О.М. Дондуп, Д.А. Рудковская

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Представлен клинический случай применения эндоскопического стентирования желчного и панкреатического протоков у пациента с раком головки поджелудочной железы, осложненным механической желтухой. Описаны анатомо-функциональные особенности гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны, определяющие единство эмбриогенеза, кровоснабжения, иннервации и лимфооттока ее органов. Освещены диагностические сложности, обусловленные отсутствием специфической симптоматики на ранних этапах роста опухоли головки поджелудочной железы. Подробно изложены этапы клинико-инструментального обследования и алгоритм малоинвазивного паллиативного вмешательства с установкой пластиковых стентов. Результаты лечения демонстрируют эффективность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии в восстановлении проходимости желчных и панкреатических протоков, снижении уровня билирубина и стабилизации общего состояния пациента. Отмечается значимость ранней инструментальной коррекции при обструкции билиарного тракта на фоне опухолей поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, механическая желтуха, холангиопанкреатография, билиарное стентирование, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Поступила в редакцию: 22.05.2025. Получена после доработки: 23.06.2025, 01.07.2025. Принята к публикации: 11.07.2025

Для цитирования: Сурков Н.А., Дондуп О.М., Рудковская Д.А. Эндоскопическое стентирование желчного и панкреатического протоков при раке головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой: клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-77-82

Для корреспонденции: Дондуп Ольга Михайловна – канд. мед. наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии имени академика Ю.М. Лопухина ИАМ, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6); ORCID: 0000-0002-4307-6246; тел.: +7 (985) 643-15-14; e-mail: odondup@gmail.com

Endoscopic stenting of bile and pancreatic ducts in pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice: A clinical case

N.A. Surkov, O.M. Dondup, D.A. Rudkovskaya

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

The article presents a clinical case of endoscopic stenting of the bile and pancreatic ducts in a patient with pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice. The anatomical and functional characteristics of the hepato-biliary-pancreatoduodenal area, which determine the shared embryological origin, blood supply, innervation, and lymphatic drainage of organs therein, are described. The diagnostic challenges associated with the absence of specific symptoms in the early stages of tumor growth in pancreatic head cancer are outlined. The pathophysiological mechanisms of biliary hypertension due to tumor compression of the distal common bile duct are discussed. The stages of clinical and instrumental evaluation and the algorithm of minimally invasive palliative intervention with plastic stent placement are detailed. The results confirm the effectiveness of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in restoring the patency of the bile and pancreatic ducts, reducing bilirubin levels, and stabilizing the patient's general condition. The case underscores the importance of early instrumental intervention in biliary tract obstruction associated with pancreatic tumors.

Keywords: pancreatic cancer, obstructive jaundice, cholangiopancreatography, biliary stenting, endoscopic papillotomy

Received 22 May 2025; Revised 23 June, 1 July 2025; Accepted 11 July 2025

For citation: Surkov N.A., Dondup O.M., Rudkovskaya D.A. Endoscopic stenting of bile and pancreatic ducts in pancreatic head cancer complicated by obstructive jaundice: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:77–82. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-77-82

Corresponding author: Olga M. Dondup, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery named after Academician Yu.M. Lopukhin of IAM, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (1, build. 6 Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia); ORCID: 0000-0002-4307-6246; tel.: +7 (985) 643-15-14; e-mail: odondup@gmail.com

Тесная топографо-анатомическая взаимосвязь печени, желчного пузыря, внутри- и внепеченочных желчных протоков, поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка и двенадцатиперстной кишки обособленно выделяется в отдельную гепатобилиопанкреатодуоденальную (ГБПДЗ) анатомо-функциональную зону. Органы здесь объединяет общность эмбрионального происхождения, кровоснабжения, иннервации и путей лимфо- и венозного оттока. Их тесная синтопия определяет сходство клинической симптоматики и необходимость использования унифицированных алгоритмов диагностики и лечения [1, 2].

В клинической практике заболевания органов ГБПДЗ проявляются полиморфной симптоматикой, наиболее частыми компонентами которой являются болевой абдоминальный синдром, диспепсические расстройства и признаки нарушения билиарного оттока [3, 4, 5]. Для комплексной оценки состояния органов ГБПДЗ применяется широкий спектр методов визуализации, включая трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) с холангиопанкреатографическим режимом (МРХПГ), эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС), эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), а при необходимости – прицельную тонкоигльную пункционную биопсию под контролем визуализации [6, 7, 8]. Одной из клинически значимых форм патологии ГБПДЗ является рак поджелудочной железы (РПЖ) – агрессивное злокачественное новообразование с крайне неблагоприятным прогнозом и высоким риском осложнений, в том числе обтурационной желтухи [9, 10, 11]. Наиболее часто желтуха развивается при опухолях головки поджелудочной железы, обуславливая сдавление дистальных отделов внепеченочных желчных протоков и острое нарушение желчеоттока в просвет двенадцатиперстной кишки [12].

При распространении РПЖ на соседние отделы пищеварительного тракта наблюдаются явления мальабсорбции, мальдигестии и кишечной непроходимости. Болевой синдром, как правило, обусловлен опухолевой инфильтрацией нервных сплетений, расположенных вокруг чревного ствола и верхней брыжеечной артерии; его локализация и характер зависят от анатомического типа роста опухоли.

Диагностика РПЖ на ранних стадиях представляет значительные трудности ввиду отсутствия патогномичных симптомов и преобладания неспецифических клинических проявлений, таких как астеновегетативный синдром, неустойчивая диспепсия и невыраженные абдоминальные боли [13, 14]. Часто опухоль выявляется лишь при развитии осложнений, в частности обтурационной желтухи, тромбоза воротной вены или прорастания в окружающие структуры.

Этиопатогенез РПЖ включает как модифицируемые факторы риска – ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, гиподинамию, избыточное

потребление мяса и животных жиров, – так и немодифицируемые: отягощенный семейный анамнез, наличие мутаций в генах BRCA2, CDKN2A, TP53, хронический панкреатит, муковисцидоз, синдром Пейтца – Егерса, а также инсулиннезависимый сахарный диабет 2-го типа.

Среди анатомических особенностей, затрудняющих раннюю визуализацию и диагностику опухолей поджелудочной железы, ключевое значение имеют ее ретроперитонеальное расположение, тесная топографическая связь с магистральными сосудистыми структурами (чревным стволом, верхней брыжеечной артерией, воротной и селезеночной венами), а также отсутствие капсулирующей серозной оболочки. Эти факторы способствуют латентному росту опухоли, раннему периневральному распространению, инвазии в окружающие ткани и сосуды, что существенно снижает эффективность как визуализирующих методов, так и хирургического радикализма на поздних стадиях.

Паллиативным стандартом при раке поджелудочной железы, осложненном обтурационной желтухой из-за стеноза дистального отдела общего желчного протока (ductus choledochus), считается выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с установкой стента – пластикового или саморасширяющегося металлического.

Это малоинвазивное вмешательство позволяет восстановить проходимость желчевыводящих путей, устранить гипербилирубинемия, уменьшить выраженность холестаза и улучшить общее состояние пациента.

ЭРХПГ может выполняться как экстренно, так и в отсроченном порядке. Она способствует стабилизации соматического статуса, снижению билиарной гипертензии и коррекции эндогенной интоксикации [15]. В результате становится возможным переход к специализированному лечению – системной химиотерапии, химиолучевой терапии или плановой панкреатодуоденальной резекции, при отсутствии признаков местной неоперабельности и отдаленных метастазов.

В настоящей работе представлен клинический случай успешного применения эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии с билиарным стентированием у пациента с раком головки поджелудочной железы, осложненным обтурационной желтухой.

Клиническое наблюдение

Пациент А., 48 лет, находясь на Кипре 27.05.2022 г., отметил внезапное появление желтушности кожных покровов, слабости, субфебрильной температуры, изменения цвета мочи (потемнение) и обесцвечивания кала. На следующий день обратился в местную клинику, где после первичного обследования было высказано предположение о наличии опухоли поджелудочной железы. 02.06.2022 г. пациент прибыл в ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ для верификации диагноза.

При поступлении состояние средней степени тяжести, пациент контактен, ориентирован. Температура тела – 36,7 °С. Индекс массы тела – 28,4 кг/м². Кожные покровы – желтушные. Дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах. Живот мягкий, безболезненный, печень выступает на 3 см из-под края реберной дуги. Кал светлый, моча темная.

Объективно: кожные покровы желтушные, периферических отеков нет. Частота дыхания – 16 в мин, сатурация O₂ – 98%. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 3 см ниже края реберной дуги, безболезненная, плотноэластичной консистенции. Пациент экстренно госпитализирован с клинической картиной механической желтухи. По результатам первичного обследования было заподозрено опухолевое поражение головки поджелудочной железы.

Клинический анализ крови (02.06.2022 г.): гемоглобин – 134 г/л; эритроциты – $3,88 \times 10^{12}$ /л; гематокрит – 37%; средний корпускулярный объем (MCV) – 95,4 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 34,5 пг; ширина распределения эритроцитов (RDW) – 16,1% (слабо выражен). Лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные – 55,9%; эозинофилы – 1,6% ($0,11 \times 10^9$ /л); лимфоциты – 31,9% ($2,16 \times 10^9$ /л); моноциты – 9,5% ($0,64 \times 10^9$ /л); базофилы – $0,01 \times 10^9$ /л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 50 мм/ч. Тромбоциты – 403×10^9 /л; средний объем тромбоцитов (MPV) – 10,4 фл; ширина распределения тромбоцитов (PDW) – 11,8%; количество гигантских тромбоцитов (P-LCR) – 26,7%.

Коагулограмма (02.06.2022 г.): протромбиновое время – 11,9 сек; протромбин – 132%; Международное нормализованное отношение (МНО) – 0,86; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 30,5 сек; фибриноген – 6,11 г/л. Биохимические показатели крови в первую неделю наблюдения демонстрировали стабильную тенденцию к снижению (табл.).

Общий анализ мочи (03.06.2022): прозрачность – умеренно снижена; относительная плотность – 1,015 г/см³;

pH – 5; белок – 0,19 г/л; глюкоза – 308,9 ммоль/л; уробилин – повышен; билирубин – слабоположительный; ацетоацетат – значительно повышен; лейкоциты – 0–2 в поле зрения; эритроциты – единичные; цилиндры, соли – не выявлены; эпителий уротелия – единичный; слизь – в скудном количестве.

Электрокардиография (ЭКГ) (02.06.2022 г.): синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 83 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, низкоамплитудная ЭКГ от конечностей.

Рентгенография органов грудной клетки (02.06.2022 г.): данных за патологию не получено.

МСКТ органов грудной клетки (03.06.2022 г.): частично солидное уплотнение в S1 правого легкого, вероятно – периферическое новообразование; очаги в S5, S9–S10 – фиброзного генеза.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (03.06.2022 г.): гипоехогенное аваскулярное образование в головке поджелудочной железы 19 × 18 мм, расширение вирсунгова протока до 6,7 мм, холедоха – до 13,6 мм; желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы и печени.

Эзофагогастродуоденоскопия (03.06.2022 г.): признаки экстраорганных сдавления головки поджелудочной железы, гастропатия, единичные эрозии, измененный большой дуоденальный сосочек с поступлением темной желчи.

МСКТ органов брюшной полости с контрастированием (03.06.2022 г.): гиповаскулярное образование головки поджелудочной железы до 16 мм; расширение холедоха, пузырного и Вирсунгова протоков (рис. 1); билиарная гипертензия.

Эндосонаграфия с тонкоигольной биопсией (04.06.2022 г.): гипоехогенное образование в головке поджелудочной железы 31,8 × 25,8 мм с участками анэхогенности; выполнено 2 прицельные пункции. Гистология: низкодифференцированная протоковая аденокарцинома с перстневидными клетками.

Таблица

Динамика биохимических показателей крови

Показатель	02.06.2022 г.	04.06.2022 г.	08.06.2022 г.
Общий билирубин, мкмоль/л	329,0	149,8	74,7
Прямой билирубин, мкмоль/л	169,1	72,1	32,9
Непрямой билирубин, мкмоль/л	159,9	77,7	41,8
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ед/л	311,3	133,7	36,6
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ед/л	340,6	271,9	75,8
Гамма-глутамилтрансфераза (гамма-ГТ), ед/л	3562,5	2855,8	1386,1
Щелочная фосфатаза, ед/л	713	572	296
Общий белок, г/л	62,7	54,6	62,5
Глюкоза, ммоль/л	14,39	11,6	8,87
Креатинин, мкмоль/л	78	74	59
Мочевина, ммоль/л	2,8	2,5	1,5

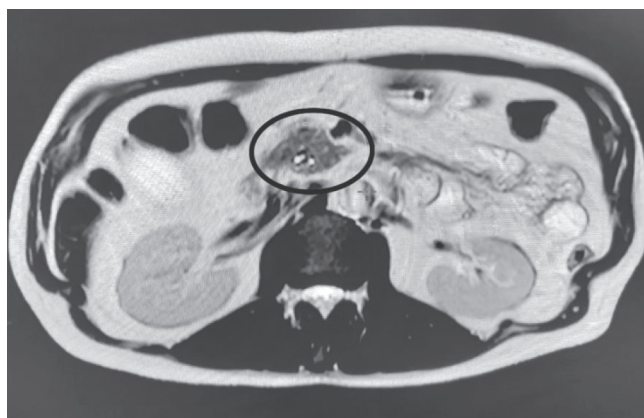


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием: гиповаскулярное образование головки поджелудочной железы (32×23×26 мм).

Цветное дуплексное сканирование вен нижних конечностей (09.06.2022 г.): острый тромбоз притока большой подкожной вены (БПВ) на голени справа; варикоз обеих нижних конечностей.

Ректосигмоколоноскопия (11.06.2022 г.): полипы 0–Is; эндоскопическая резекция слизистой (EMR); гистология – аденома с дисплазией низкой степени, гиперпластический полип.

МСКТ органов грудной клетки (21.06.2022 г.): положительная динамика очага в S1 правого легкого, регресс перифокального уплотнения.

С учетом выраженного холестаза, высокой концентрации сывороточного билирубина и прогрессирующей билиарной гипертензии пациенту 03.06.2022 г. было выполнено эндоскопическое вмешательство – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Выполнена канюляция большого дуоденального сосочка с последующим контрастированием желчных и панкреатического протоков. При визуализации установлены признаки стриктуры дистального отдела общего желчного протока (длиной 2,5–3,0 см) и вирсунгова протока (протяженностью до 1,5 см). Проксимальнее очагов стеноза выявлено резкое расширение внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков, а также главного панкреатического протока, что расценено как проявление билиарной и панкреатической гипертензии.

С лечебной целью выполнена эндоскопическая папиллосфинктеротомия длиной около 1,5 см. Через зоны стриктуры проведены и установлены пластиковые стенты в холедох и вирсунгов проток (рис. 2). По окончании манипуляции зарегистрирован отток застойной, темной желчи.

Полученная эндоскопическая картина соответствовала опухоли головки поджелудочной железы с развитием билиарной и панкреатической гипертензии, вторичным холангитом. Проведенное вмешательство позволило эффективно достичь декомпрессии желчевыводящих путей, стабилизировать

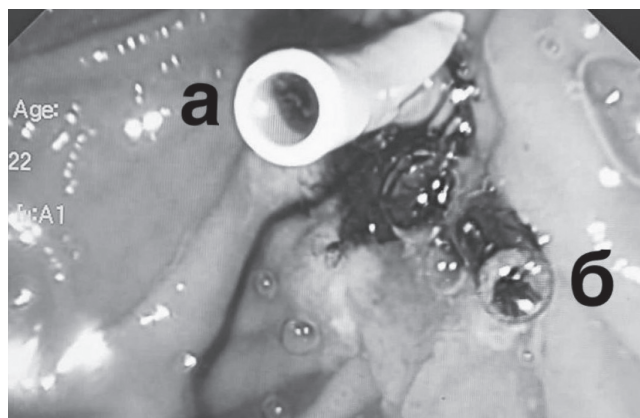


Рис. 2. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: а — стент в общем желчном протоке; б — стент в вирсунговом протоке.

клинико-биохимические показатели и создать условия для дальнейшего онкологического этапа лечения.

Консультации специалистов

Хирург (10.06.2022 г.): острый варикотромбофлебит притока БПВ справа. Назначено: парнапарин, диосмин, гепариновая мазь.

Пульмонолог/торакальный хирург: хронический бронхит, новообразование неуточненного характера. Контроль МСКТ через 3 мес.

Эндокринолог: сахарный диабет 2-го типа. Назначена инсулинотерапия (гларгин, ультракороткие формы), обучение расчету хлебных единиц.

По результатам проведенного обследования, лечения и консультаций смежных специалистов пациенту установлен окончательный клинический диагноз: Основное заболевание: C25.0 – рак головки поджелудочной железы, стадия T3NxM0 (протоковая аденокарцинома по данным гистологического исследования). Осложнение: механическая (обтурационная) желтуха, обусловленная стриктурой дистального отдела общего желчного протока на фоне опухолевого процесса.

Проведенное вмешательство: эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллосфинктеротомией и установкой пластиковых стентов в холедох и вирсунгов проток.

Сопутствующие патологии:

- острый тромбофлебит варикозно-расширенного притока большой подкожной вены правой нижней конечности;

- внебольничная очаговая пневмония;

- сахарный диабет 2-го типа.

Полипы сигмовидной кишки и ректосигмоидного перехода (удалены методом EMR). После эндоскопического вмешательства на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика лабораторных показателей: уровень общего билирубина снизился с 329,0 до 74,7 мкмоль/л, АЛТ – с 340,6 до 75,8 Ед/л, гамма-ГТ – с 3562,5 до 1386,1 Ед/л. Улучшилось общее

самочувствие, регрессировала желтушность кожных покровов, нормализовался цвет мочи и кала, стабилизировался уровень сахара крови. На 6-е сутки после вмешательства пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение онколога с рекомендациями по продолжению специализированного лечения.

Заключение

Клинический случай демонстрирует высокую диагностическую и терапевтическую значимость инструментальных методов в раннем выявлении осложненного течения опухолей головки поджелудочной железы. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с билиарным и панкреатическим стентированием позволила эффективно восстановить проходимость желчных и панкреатических протоков, снизить уровень билирубина, устранить явления билиарной гипертензии и стабилизировать общее состояние пациента.

Результаты лечения подтверждают, что раннее применение малоинвазивных эндоскопических технологий является важным этапом паллиативной помощи пациентам с опухолевыми поражениями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. Проведенное вмешательство обеспечило не только клиническое улучшение, но и позволило своевременно перейти к специализированному онкологическому лечению.

Клиническое наблюдение подчеркивает необходимость комплексного междисциплинарного подхода, включающего раннюю визуализацию, эндоскопическую диагностику и терапию, для повышения качества жизни и прогноза у данной категории пациентов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Лойт А.А., Звонарев Е.Г. Поджелудочная железа: связь анатомии, физиологии и патологии. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2013;16(3):48–53. [Loit AA, Zvonarev EG. Pancreas: anatomical, physiological, and pathological correlation. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2013;16(3):48–53 (In Russ.)].
2. Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., Безалтынних А.А. История развития хирургической анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2016;15(4):172–81. [Parkhisenko YuA, Vorontsov AK, Kalashnik RS, Bezalтынnykh AA. History of surgical anatomy of hepato-pancreato-biliary zone. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii*. 2016;15(4):172–81 (In Russ.)].
3. Bassi C., Malleo G. The unsolved mystery of Johann Georg Wirsung and the pancreatic duct. *Surgery*. 2011;149:153–5.
4. Абрамян В.В., Кокуева О.В., Новоселя Н.В., Кадышев А.С. Диагностическая характеристика клинко-морфологических и биохимических показателей у больных раком поджелудочной железы и хроническим панкреатитом. *Фундаментальные исследования*. 2013;(12–3):400–7. [Abramyan VV, Kokueva OV, Novoselya NV, Kadyshv AS. Diagnostic characteristics of clinical, morphological and biochemical indicators in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2013;(12–3):400–7 (In Russ.)].
5. Кудрявцева А.В. Возможности комплексного применения ультразвукового и эндосонографического исследований у пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. *Смоленский медицинский альманах*. 2017;(1):212–6. [Kudryavtseva AV. Possibilities of combined use of ultrasound and endosonographic examinations in patients with pancreatic diseases. *Smolensky Medical Almanac*. 2017;(1):212–6 (In Russ.)].
6. Лукашов М.М., Саломатина А.В. К вопросу о дифференциальной диагностике механической желтухи. *Innova*. 2022;3(28):24–30. [Lukashov MM, Salomatina AV. On the differential diagnosis of obstructive jaundice. *Innova*. 2022;3(28):24–30 (In Russ.)]. doi: 10.21626/innova/2022.3/04
7. Бердинских А.Ю. Опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение (литературный обзор). *Практическая онкология*. 2020;21(3):153–65. Berdinskikh AYU. Pancreatic tumors: diagnosis and treatment (literature review). *Practical Oncology*. 2020;21(3):153–65 (In Russ.)]. doi: 10.31917/2103153
8. Lu C, Xu CF, Wan XY, Zhu HT, Yu CH, Li YM. Screening for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(28):8678–86.
9. Борсук Г.А. Рак поджелудочной железы. *Справочник врача общей практики*. 2018;(11):44–56. [Borsuk GA. Pancreatic cancer. *Spravochnik Vracha Obshchei Praktiki*. 2018;(11):44–56 (In Russ.)].
10. Котовский А.Е., Бекбауов С.А., Глебов К.Г., Петрова Н.А. Атлас рентгеноэндоскопических диагностических и лечебных вмешательств при заболеваниях желчных протоков и поджелудочной железы. ООО ИД «Росса», 2012. 165 с. [Kotovskii AE, Bekbauov SA, Glebov KG, Petrova NA. Atlas of X-ray endoscopic diagnostic and therapeutic interventions in diseases of the bile ducts and pancreas. Rossa, 2012. 165 p. (In Russ.)].
11. Кабанов М.Ю., Соловьев И.А., Семенов К.В., Амбарцумян С.В., Яковлева Д.М. Рак поджелудочной железы – современные взгляды на проблему. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012;17(4):106–10. [Kabanov MYu, Solov'yev IA, Semenov KV, Ambartsumyan SV, Yakovleva DM. Pancreatic cancer: current views on the problem. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2012;17(4):106–10 (In Russ.)].
12. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Кучин Д.М., Лядов В.К., и др. Рак поджелудочной железы. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3S2 1):555–72. [Pokataev IA, Gladkov OA, Zagainov VE, Kudashkin NE, Kuchin DM, Lyadov VK, et al. Pancreatic cancer. *Malignant Tumors*. 2023;13(3S2 1):555–72 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-555-572
13. Алиев М.А., Меджидов Р.Т., Койчурев Р.А., Гаджакаева А.И. Трансдуоденальные эндоскопические вмешательства при билиарной патологии. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2007;(29):8–11. [Aliyev MA, Medzhidov RT, Koichuev RA, Gadzhakaeva AI. Transduodenal endoscopic interventions in biliary pathology. *Nauchno-Medicinskij Vestnik Central'nogo Chernozem'ya*. 2007;(29):8–11 (In Russ.)].
14. Борисов А.Е., Кубачев К.Г., Сергеев П.В. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография и папиллосфинктеротомия при остром билиарном панкреатите.

- Анналы хирургической гепатологии.* 2009;14(1):80–4. [Borisov AE, Kubachev KG, Sergeev PV. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillosphincterotomy in acute biliary pancreatitis. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2009;14(1):80–4 (In Russ.)].
15. Красильников Д.М., Сафин Р.Ш., Васильев Д.Ж., Захарова А.В., Миргасимова Д.М., Юсупова А.Ф., и др. Профилактика осложнений после эндоскопической ретроградной пакреатохолангиографии и папиллосфинктеротомии. *Казанский медицинский журнал.* 2012;93(4):597–601. [Krasilnikov DM, Safin RSh, Vasilev DZh, Zakharova AV, Mirgasimova DM, Yusupova AF, et al. Prevention of complications after endoscopic retrograde pancreatocholangiography and papillosphincterotomy. *Kazan Medical Journal.* 2012;93(4):597–601 (In Russ.)].

УДК 616.31-089.223:340.692

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-83-88



Демонстрация анализа дефектов оказания ортопедической стоматологической помощи по материалам комплексной судебно-медицинской экспертизы: клинический случай

Ю.В. Чижов¹, Н.В. Хлуднева¹, Т.В. Казанцева¹, И.И. Саргсян²¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия² Стоматологическая клиника ООО «Стоматология для Вас», Красноярск, Россия

Большое количество гражданских дел, возбужденных по искам о ненадлежащем оказании медицинской помощи по профилю «ортопедическая стоматология», обусловлено ростом числа осложнений, связанных со стоматологическим ортопедическим лечением, которое способно привести к возникновению конфликтных ситуаций, а также отрицательно повлиять на качество жизни больных, что влечет за собой наступление профессиональной ответственности медицинских работников. Рассмотрение и расследование данных гражданских дел по привлечению к ответственности стоматологов за ненадлежащее оказание медицинской помощи (услуг) по профилю «ортопедическая стоматология» представляет большие сложности. Одним из важных доказательств в расследовании является заключение комплексных судебно-медицинских экспертиз.

При проведении судебно-медицинской экспертизы по искам пациентов к врачам – стоматологам-ортопедам и стоматологическим учреждениям многие вопросы организации и производства до сих пор остаются неизученными. Нет разработанных и научнообоснованных объективных критериев оценки профессиональных ошибок и дефектов оказания стоматологической помощи, нет использования в судебно-медицинской практике эффективных методов и способов анализа лечебно-диагностического процесса, что затрудняет глубокий анализ конкретных клинических ситуаций.

В статье приводятся подробные сведения о клиническом состоянии имеющих зубы, несъемных и съемных зубных протезов, характеристика их положения в полости рта, дефекты фиксации и стабилизации зубных протезов. Проведен комплексный анализ возможного применения имеющих съемных и несъемных зубных конструкций для полноценной жевательной функции и их эстетического состояния. Выявлены значительные ошибки и недостатки в планировании, изготовлении и фиксации съемных и несъемных зубных протезов. Дана комплексная оценка с рекомендациями для проведения судебно-медицинской экспертизы по гражданскому делу.

Ключевые слова: стоматология ортопедическая, несъемные зубные протезы, съемные зубные протезы, дефекты оказания стоматологической ортопедической медицинской помощи, судебно-медицинская экспертиза

Поступила в редакцию: 12.03.2025. Получена после доработки: 28.03.2025, 13.04.2025, 03.07.2025.

Принята к публикации: 01.08.2025

Для цитирования: Чижов Ю.В., Хлуднева Н.В., Казанцева Т.В., Саргсян И.И. Демонстрация анализа дефектов оказания ортопедической стоматологической помощи по материалам комплексной судебно-медицинской экспертизы: клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:83–88. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-83-88

Для корреспонденции: Казанцева Тамара Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра ортопедической стоматологии, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация, Партизана Железняк д.1, г. Красноярск, 660022. e-mail: eea_vsit@mail.ru

Analysis of improper provision of orthopedic dental care based on the results of forensic medical examination: A clinical case

Y.V. Chizhov¹, N.V. Khludneva¹, T.V. Kazantseva¹, I.I. Sargsyan²¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia² Dental clinic LLC "Dentistry for You", Krasnoyarsk, Russia

The growing number of civil cases initiated on claims for improper provision of medical care in the field of orthopedic dentistry is associated with an increase in the number of complications, which can result in the development of serious pathologies. Such situations trigger conflict situations and negatively affect the quality of life of patients, thus entailing the onset of professional responsibility of medical specialists. Legal investigation of civil cases to hold dental practitioners accountable for improper provision of medical care (services) in the field of orthopedic dentistry is based on the results of forensic medical examinations.

Numerous issues related to legal investigation of patients' claims against dental institutions and dental practitioners remain unresolved. Thus, there is a lack of evidence-based, objective criteria for assessing professional errors and defects in dental care. In addition, there are no effective methods for analyzing the therapeutic and diagnostic process in forensic medical practice, which makes analysis of individual clinical cases rather problematic.

This article presents a clinical case with detailed information about the clinical condition of existing teeth, fixed and removable dentures, characteristics of their position in the oral cavity, defects in fixation and stabilization of dentures. A comprehensive

analysis of the possible use of existing removable and non-removable dental structures for full-fledged chewing function and their aesthetic condition is carried out. Significant errors and shortcomings in the planning, manufacturing, and fixation of removable and non-removable dentures are identified.

Keywords: *orthopedic dentistry, removable and non-removable dentures, improper medical care, comprehensive forensic medical examination*

Received 12 March 2025; Revised 28 March, 13 April, 3 July 2025; Accepted 01 August 2025

For citation: Chizhov Y.V., Khludneva N.V., Kazantseva T.V., Sargsyan I.I., Alyabyev F.V., Yusupova A.A. Analysis of improper provision of orthopedic dental care based on the results of forensic medical examination: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:83–88. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-83-88

Corresponding author: Tamara V. Kazantseva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation, Partizan-Zheleznyak d.1, Krasnoyarsk, 660022. e-mail: eea_vsit@mail.ru

Проблемы профессиональных ошибок и дефектов оказания стоматологической помощи являются актуальными и приобретают все большее значение. В последние годы отмечается ежегодный прирост экспертиз по делам о ненадлежащем исполнении медицинскими работниками профессиональных обязанностей.

Рассмотрение и расследование гражданских дел по привлечению к ответственности медицинских работников за ненадлежащее оказание медицинской помощи (услуг) по профилю «ортопедическая стоматология» представляет большие сложности. Поэтому судебно-медицинская экспертиза по врачевным делам проводится только комиссионно (с участием ведущих стоматологов-ортопедов, имеющих большой опыт и стаж практической работы) и относится к экспертизам по материалам дела, а ее производство имеет свои особенности. С одной стороны, для экспертной оценки качества и объема стоматологической помощи приемлемы критерии, предъявляемые к любому современному методу лечения, с другой – нельзя не учитывать специфичность стоматологических методов лечения, включающих в себя не только медицинские, но и технические аспекты, возникающие в практике ортопедической стоматологии [1–12].

Описание случая

В экспертной практике экспертно-правового центра ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ имел место случай проведения комплексной судебно-медицинской экспертизы по материалам гражданского дела и медицинским документам пациента, получившего ненадлежащую медицинскую помощь по профилю «ортопедическая стоматология».

При изучении медицинских документов и объективного осмотра подэкспертного произведена судебно-медицинская оценка качества и объема стоматологической помощи (услуги):

– оценка общего состояния пациента, состояния его зубочелюстной системы и полости рта до проведения стоматологического лечения;

– правильность обследования и установления диагноза;

– оценка плана лечения, адекватность и эффективность лечебных мероприятий;

– оценка полноты и правильности ведения медицинской документации;

– оценка конструкции зубного протеза и правильности клинического предортопедического ведения пациента;

– оценка правильности клинического ведения больного в периоде изготовления зубного протеза и курации пациента в периоде адаптации к зубному протезу;

– оценка правильности технического выполнения зубного протеза и качества использованных для изготовления протезов материалов.

Оценка качества оказания стоматологической помощи, рациональности изготовленной и установленной ортопедической конструкции проходит согласно клиническим рекомендациям: «Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления, локализованного пародонтита» (Частичное отсутствие зубов, частичная адентия)» (K08.1) стр. 14–40; «Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита (полное отсутствие зубов, полная вторичная адентия)» К 08.1 стр. 17–28.

Пациентка, 70 лет, диагноз по МКБ-10 «Потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления, локализованного пародонтита» (K08.1). Сроки ношения ортопедических конструкций в полости рта – 8 месяцев, с ноября 2022 по июнь 2023 года. Предэкспертная предъявляла жалобы на затрудненное пережевывание пищи, на плохую фиксацию съемных протезов на верхней и нижней челюсти; на косое расположение пластмассовых зубов верхней челюсти относительно центральной лицевой горизонтальной линии; на выпадение протезов из полости рта при максимальном открывании; несоответствие цвета имеющихся коронок и пластмассовых зубов; постоянный кислый вкус после фиксации несъемного протеза в полости рта. Объективный осмотр: при сомкнутых губах имеется снижение трети нижней части лица, явно выражены носогубные складки и складки в области углов рта (наличие явно выраженных признаков прогенического характера старческого типа лица). Открывание рта свободное, без наличия крепитации и смещения головок ВНЧС. Кожные покровы без видимых патологических изменений, пальпация кожных покровов в области верхней и нижней челюсти безболезненна. Прикус нефиксированный, прогенический.

Объективный осмотр

Внешний осмотр: при сомкнутых губах (без съемных протезов) имеется снижение нижней трети лица, явно выражены носогубные складки и складки в области углов рта. Открывание рта свободное, без наличия крепитации и смещения суставных головок височно-нижнечелюстных суставов. Кожные покровы без видимых патологических изменений. Пальпация кожных покровов в области верхней и нижней челюсти безболезненна. Прикус нефиксированный (без протезов), ортогнатический. При наличии имеющихся съемных протезов высота прикуса восстановлена на 4 мм (замеры расстояния между двумя точками на кожных покровах: одна в области носовой кости и другая в области наиболее выступающей части подбородка). Расстояние между этими точками без протезов равно 52 мм, с протезами – 56 мм. В то же время следует отметить, что складки в области углов полости рта остались на прежнем уровне, что свидетельствует о недостаточной высоте прикуса (по мнению пациентки, все время хочется ходить с более опущенной нижней челюстью).

Осмотр полости рта: зубная формула.

о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о	о
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28		
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38		
о	о	о	о	о	о	к	к	к	о	о	о	о	о	о	о	о	о

Имеется 100% потеря жевательной эффективности по Агапову (без протезов).

Описание зубов

Описание имеющихся зубов на нижней челюсти по соответствующим номерам зубной формулы. В области 31, 41, 42 имеется несъемный мостовидный протез из 3 коронок (по документам – из безметалловой керамики). В области всех коронок имеется воспаленная слизистая, тактильная, болевая чувствительность. При чистке зубов – болевая чувствительность и кровоточивость. С дистальной стороны коронки 31-го зуба имеется коронковый дефект (обнажение шейки корня на 3 мм вглубь вне коронки).

Описание альвеолярных отростков. На верхней челюсти альвеолярный отросток прекрасно сохранен без видимых атрофических процессов – 1-й класс по Шредеру, 1-й класс по Оксману. На нижней челюсти обширный дефект зубного ряда – 1-й класс по Кеннеди со значительной неравномерной атрофией в области альвеолярного отростка отсутствующих зубов.

Анализ имеющихся протезов вне полости рта

Верхняя челюсть. Полный съемный пластиночный протез из базисной акриловой пластмассы и стандартными акриловыми зубами. Особенностью данного протеза является расположение фронтальных зубов с диастемой и тремами (сделано по желанию пациентки). Каких-либо замечаний с точки зрения фиксации, шлифовки, полировки не выявлено.

Нижняя челюсть. Частичный съемный пластиночный протез из базисной акриловой пластмассы и со стандартными акриловыми зубами. Фиксирующих элементов в виде каких-либо гнутых кламмеров, прозрачных кламмеров из пластмассы, каких-либо внутренних фиксаторов не выявлено. Края базиса нижнего протеза во фронтальной области (в области 42-го и 31-го зубов) выступают на 3 мм в сторону шеек данных зубов (назвать это пилотами практически нельзя, так как фиксирующих возможностей у этих выступов нет).

Анализ протезов во рту

Фиксация полного съемного протеза на верхней челюсти плотная, болевые ощущения при жевании отсутствуют.

Протез на нижней челюсти, не имеющий фиксаторов, свободно смещается языком и причиняет большие неудобства пациентке при приеме пищи, разговоре, любых движениях нижней челюсти и языка. При плотной фиксации (руками врача) пластмассовые зубы нижнего съемного протеза на 3 мм ниже имеющихся несъемных коронок 42, 41, 31-го зубов. При сомкнутых протезах в полости рта между пластмассовыми зубами верхнего и нижнего протезов в боковых отделах имеется зазор 3 мм (из-за того, что коронки на нижней челюсти длиннее боковых зубов нижнего протеза на те же 3 мм).

Обсуждение

Анализируя исследуемые клинические, рентгенологические, ортопедические, зуботехнические показатели данного ортопедического стоматологического лечения, выявлено следующее:

- имеется недостаточно установленная высота к оптимальной высоте прикуса между протезами; сделан глубокий прикус (рис. 1);
- коронковый дефект (обнажение шейки корня на 3 мм с дистальной стороны 31-го зуба): в области всех коронок нижней челюсти имеется воспаленная слизистая оболочка, боли при прикосновении и чистке зубов;
- нижний частичный съемный пластинчатый протез лишен фиксирующих элементов и не держится в полости рта;
- зубы нижнего съемного пластинчатого протеза при полной пальпаторной фиксации данного протеза к альвеолярному отростку не менее чем на 2 мм ниже соседних коронок, что является грубым нарушением постановки искусственных зубов (рис. 2, 3);
- в сомкнутом состоянии с верхним съемным протезом в полости рта видна горизонтальная щель величиной 2 мм;
- между верхним и нижним протезом, а также сагиттальная щель между коронкой 42-го зуба и пластмассовым 43-го зубов съемного протеза (рис. 8).

Допущены следующие врачебные и зуботехнические ошибки:

– неправильно определена центральная окклюзия (занижена высота прикуса) между съемными протезами, в результате съемные протезы на верхней челюсти на нижней челюсти были изготовлены с низкими зубами (рис. 1);

– неправильно изготовлена коронка 31-го зуба (имеется дефект покрытия коронки 31-го зуба с дистальной стороны на 3 мм) (рис. 4);

– в связи с отечностью и гиперемией десневых сосочков (рис. 5, 6) вокруг всех имеющихся коронок на нижней челюсти в обл. 42, 41, 31-го зубов возможны 2 ошибки протезирования: чрезмерно длинные коронки, что является грубым нарушением; непереносимость к материалу коронки у пациентки, что не было проверено (или 1, или 2, или обе ошибки совместно);

– съемный частичный пластмассовый протез без фиксирующих элементов не только не должен быть в полости рта из-за своей непригодности (при жевании легко смещается в любую сторону и не жует), но и представляет угрозу (можно его сломать и обломки случайно проглотить!) (рис. 7).

Таким образом, стоматологические услуги, оказанные подэкспертной, не соответствуют медицинским стандартам и правилам, выполнены некачественно, с большим количеством допущенных ошибок.

При использовании в настоящее время изготовленных протезов существуют следующие риски ухудшения состояния здоровья подэкспертной:

– более низкая, чем необходимо, высота прикуса ведет к прогрессирующему артриту (воспалению) ВНЧС, к заедам в области углов рта, мацерации эпителия, болевым ощущениям;

– наличие дефекта коронки 31-го зуба может привести к его разрушению и, как правило, переделке протеза и удалению данного зуба;

– имеющийся воспалительный процесс десневых сосочков (гингивит) может привести к маргинальному периодонтиту, разрушению зубов и их удалению (42, 41, 31-го зубов);

– не фиксированный в полости рта съемный протез (без фиксаторов) при жевании может сместиться, прикусить губу, щеку, сломаться, повредить окружающие ткани, в худшем случае обломки могут быть проглочены с последующими опасными последствиями.

Заключение

Анализ клинического случая позволит предупредить возникновение подобных профессиональных ошибок и избежать неблагоприятных исходов, следовательно, уменьшить количество конфликтных ситуаций между врачами (или медицинскими учреждениями) и их пациентами.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

Участие авторов:

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией)

Демонстрация анализа клинического случая

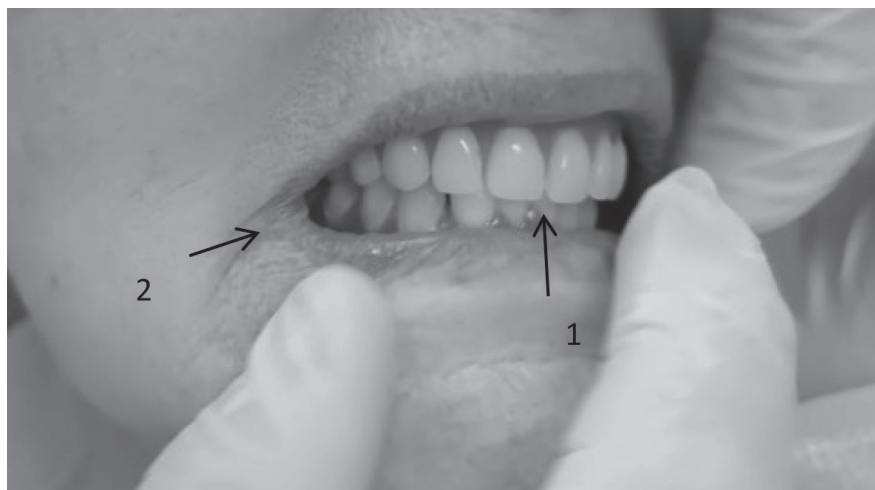


Рис. 1. В фиксированном состоянии сомкнутые зубы протеза верхней челюсти больше чем наполовину перекрывают зубы нижней челюсти (глубокий прикус) (1). В углах рта имеются заеды (2), что указывает на заниженный прикус.

Fig. 1. In a fixed state, the closed teeth of the upper jaw prosthesis overlap the teeth of the lower jaw by more than half (deep bite) (1). There are jams in the corners of the mouth (2), which indicates an underbite.

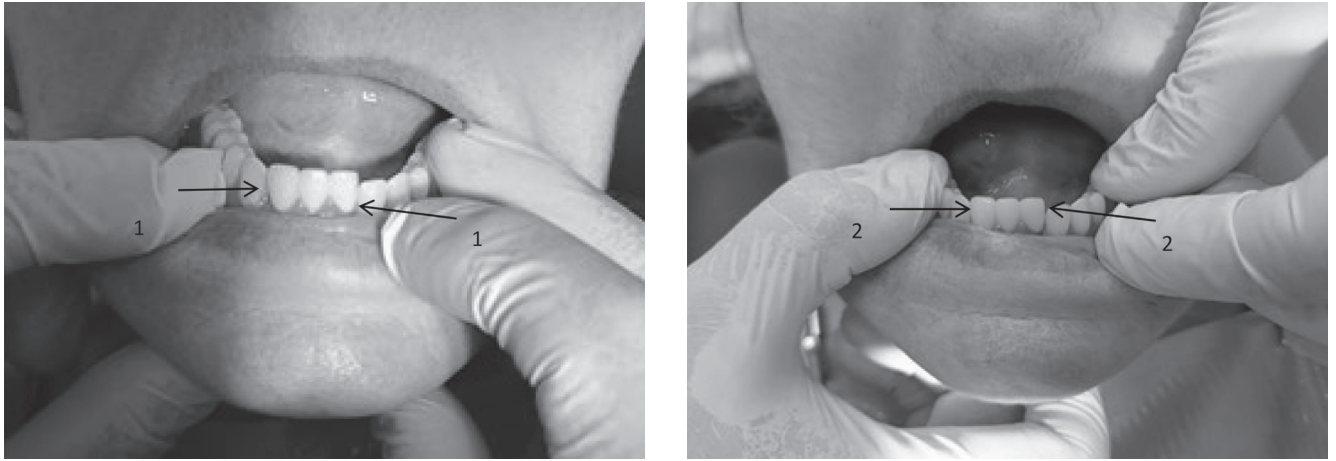


Рис. 2–3. При плотной пальпаторной фиксации нижнего съемного протеза к альвеолярному отростку зубы пластмассового протеза находятся значительно ниже имеющихся коронок (1, 2).

Fig. 2–3. With dense palpatory fixation of the lower removable prosthesis to the alveolar process, the teeth of the plastic prosthesis are significantly lower than the existing crowns (1, 2).

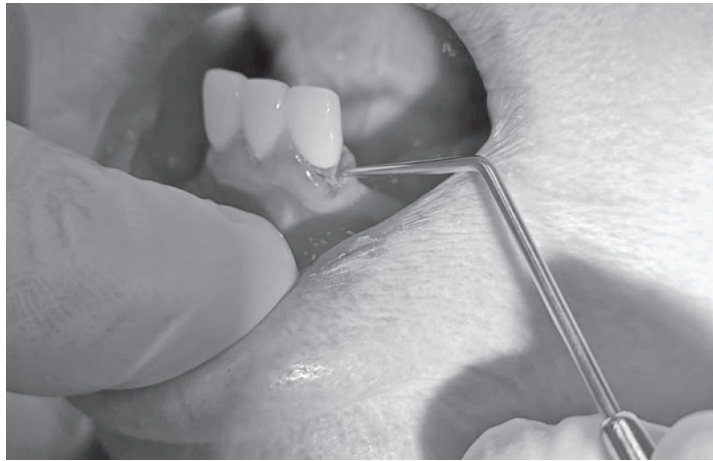


Рис. 4. Дефект искусственной коронки 31-го зуба с дистальной стороны (3 мм) (указано зондом).

Fig. 4. Defect of the artificial crown of 31 teeth from the distal side (3 mm) (indicated by the probe).



Рис. 5–6. Отечная и гиперемичная слизистая оболочка (1, 2) вокруг коронок нижних зубов (42, 41, 31).

Fig. 5–6. Edematous and hyperemic mucous membrane (1, 2) around the crowns of the lower teeth (42, 41, 31).

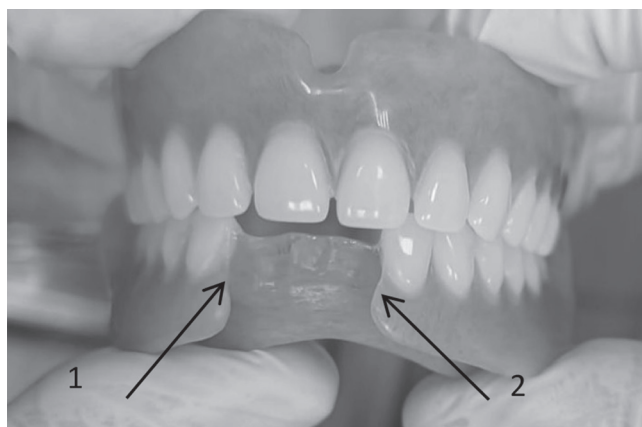


Рис. 7. Нижний съемный пластмассовый протез без фиксирующих элементов в положении центральной окклюзии с полным съемным протезом верхней челюсти (никаких фиксирующих элементов не обнаружено (1, 2)).
Fig. 7. Lower removable plastic prosthesis without fixing elements in the central occlusion position with a complete removable upper jaw prosthesis (no fixing elements were found (1, 2)).

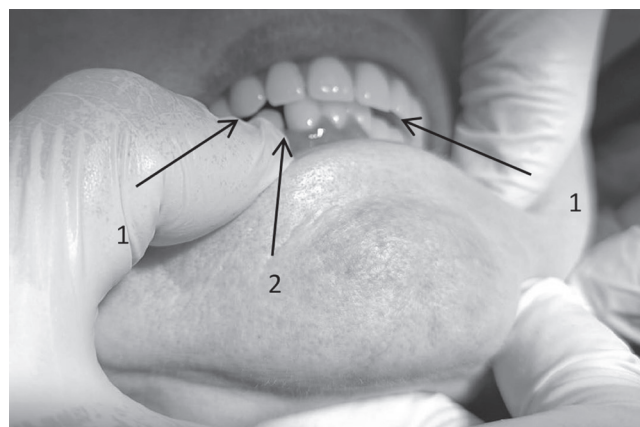


Рис. 8. Нижний съемный пластмассовый протез без фиксирующих элементов в положении центральной окклюзии с полным съемным протезом верхней челюсти (никаких фиксирующих элементов не обнаружено (1, 2)).
Fig. 8. Lower removable plastic prosthesis without fixing elements in the central occlusion position with a complete removable upper jaw prosthesis (no fixing elements were found (1, 2)).

Проведение и исследование клинического случая – ЧЮВ, ХНВ, КТВ, СИИ

Написание текста рукописи – ЧЮВ, ХНВ, АФВ

Информационное согласие на публикацию: авторы получили письменное согласие пациентки на публикацию медицинских данных и фотографий в журнале.

Литература / References

1. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Выявление дефектов оказания медицинской помощи в стоматологии. Правовые вопросы в здравоохранении. 2010;6:52–59. [Barinov EH, Romodanovskij PO. Identification of defects in the provision of medical care in dentistry. *Legal issues in healthcare*. 2010;(6):52–59. (In Russ.)].
2. Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. Судебно-медицинская экспертиза профессиональных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи в стоматологии (монография). М.: НП ИЦ «ЮрИнфоЗдрав», 2012. 204 с. [Barinov EH, Romodanovskij PO. Forensic medical examination of professional errors and defects in the provision of medical care in dentistry (a monograph). Moscow: YurInfoZdrav, 2012; 204. (In Russ.)].
3. Иорданашвили А.К., Толмачев И.А., Бобунов Д.Н., Горбатенко М.Е., Сагалатыи А.М. Алгоритм судебно-медицинской экспертизы при оказании стоматологического ортопедического лечения. Институт стоматологии, 2009. С. 10–13. [Iordanashvili AK, Tolmachev IA, Bobunov DN, Gorbatenko ME, Sagalatyi AM. Algorithm of forensic medical examination in the provision of dental orthopedic treatment. Dental Institute, 2009; 10–13. (In Russ.)].
4. Курляндский В.Ю. Аспекты судебно-медицинской экспертизы в ортопедической стоматологии: монография / В.Ю. Курляндский, Б.С. Свадковский. Москва: МГМСУ, 2001. 80 с. [Kurlyandsky VYu. Aspects of forensic medical examination in orthopedic dentistry: a monograph / VYu Kurlyandsky, BS Svadkovsky. Moscow: MGMSU, 2001; 80. (In Russ.)].
5. Мальный А.Ю. Медико-правовое обеспечение врачебных стандартов оказания медицинской помощи в клинике ортопедической стоматологии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. [Maly' j AYu Medical and legal support for medical standards of medical care in an orthopedic dentistry clinic: Dis. Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2001. (In Russ.)].
6. Пашинян Г.А. Руководство по судебной стоматологии / под редакцией Г.А. Пашиняна. Москва: Медицинское информационное агентство, 2009. 528 с. [Pashinyan GA. Handbook of Forensic Dentistry / Ed. by G. A. Pashinyan. Moscow: Medical Information Agency, 2009; 528. (In Russ.)].
7. Пашков К.А., Ромодановский П.О., Пашинян Г.А., Баринов Е.Х., Белолопоткова А.В., Борисенко К.А. Судебная стоматология. История развития. М.: МГМСУ, Эслан, 2009, 200 с. [Pashkov KA, Romodanovskij PO, Pashinyan GA, Barinov EH, Belolapotkova AV, Borisenko KA. Forensic dentistry. History of development. Moscow: MGMSU, Eslan, 2009; 200. (In Russ.)].
8. Попова Т.Г. О критериях экспертной оценки профессиональных ошибок в стоматологии. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2007;6:25–27. [Popova TG. On the criteria for expert assessment of professional errors in dentistry. *Forensic Medical Expertise*. 2007;6:25–27. (In Russ.)].
9. Попова Т.Г. Социологические исследования о причинах конфликтов между пациентом и врачом-стоматологом. Актуальные аспекты судебной медицины и экспертной практики. М., 2008. [Popova TG. A sociological study on the causes of conflicts between patients and dentists. Current aspects of forensic medicine and expert practice. Moscow, 2008. (In Russ.)].
10. Ромодановский П.О. Ситуационные задачи и тестовые задания по судебной медицине: учебное пособие / под редакцией П.О. Ромодановского, Е.Х. Баринова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 128 с. [Romodanovskij PO. Situational tasks and tests in forensic medicine: a Textbook. Ed. by PO Romodanovskij, EH Barinov. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 128. (In Russ.)].
11. Свадковский Б.С. Учебное пособие по судебной-медицинской стоматологии. Москва: Медицина, 1974. 176 с. [Svadkovsky BS. Textbook on forensic dentistry. Moscow: Medicina, 1974; 176. (In Russ.)].
12. Черкалина Е.Н., Баринов Е.Х., Ромодановский П.О. К вопросу о проведении комиссионных судебно-медицинских экспертиз связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи в стоматологии. *Медицинская экспертиза и право*. 2009;2:39–40. [Cherkalina EN, Barinov EK, Romodanovskij PO. On the issue of conducting forensic medical examinations related to improper provision of medical care in dentistry. *Medical examination and law*. 2009;2:39–40. (In Russ.)].

УДК 617.7-003.217

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-89-93



Хирургическое лечение вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен: клинический случай

Е.С. Макаревич^{1,2}, Г.А. Федяшев^{1,2}¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия² Приморский центр микрохирургии глаза, Владивосток, Россия

Представлен клинический случай молодой пациентки с вторичной открытоугольной глаукомой на фоне синдрома Радиуса – Маумани. На протяжении нескольких лет наблюдалась стабильность структурно-функциональных показателей на фоне комбинированной гипотензивной терапии, несмотря на сохраняющийся вариабельный уровень внутриглазного давления (ВГД). При плановом визите зафиксированы жалобы на снижение контрастной чувствительности и появление «пелены» перед глазом. По результатам дополнительных обследований выявлены признаки прогрессирования глаукомного процесса. Для достижения толерантного уровня ВГД и стабилизации глаукомной нейрооптики выполнена непроникающая глубокая склерэктомия. Описаны результаты динамического наблюдения после хирургического лечения вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен для выработки тактики долгосрочного ведения таких пациентов.

Ключевые слова: флебогипертензивная глаукома, эписклеральные вены, синдром Радиуса – Маумани, непроникающая глубокая склерэктомия

Поступила в редакцию: 09.07.2025. Получена после доработки: 27.07.2025. Принята к публикации: 08.09.2025

Для цитирования: Макаревич Е.С., Федяшев Г.А. Хирургическое лечение вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен: клинический случай. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:89–93 doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-89-93

Для корреспонденции: Макаревич Екатерина Сергеевна – аспирант кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2); ORCID: 0000-0002-0516-0068; e-mail: dr.makarevich@mail.ru

Surgical management of secondary glaucoma in the setting of idiopathic dilated episcleral veins: A clinical case

E.S. Makarevich^{1,2}, G.A. Fedyashev^{1,2}¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia² Primorskii center of eye microsurgery, Vladivostok, Russia

A clinical case of a young female patient with secondary open-angle glaucoma associated with the Radius–Maumenee syndrome is presented. Over several years, structural and functional parameters remained stable under combined hypotensive therapy, despite persistent variability in intraocular pressure (IOP). During a routine follow-up visit, the patient reported a decrease in contrast sensitivity and the appearance of a veil in front of the eye. Additional diagnostic examinations revealed signs of glaucoma progression, prompting the decision to perform a non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) to achieve a target IOP and stabilize optic neuropathy. In this article, we present our clinical experience in the observation and surgical management of secondary glaucoma in the setting of idiopathic dilated episcleral veins, thus contributing to the development of a feasible treatment algorithm for such patients.

Keywords: phlebohypertensive glaucoma, episcleral veins, Radius–Maumenee syndrome, non-penetrating deep sclerectomy

Received 9 July 2025; Revised 27 July 2025; Accepted 8 Sept 2025

For citation: Makarevich E.S., Fedyashev G.A. Surgical management of secondary glaucoma in the setting of idiopathic dilated episcleral veins: A clinical case. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:89–93. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-89-93

Corresponding author: Makarevich Ekaterina Sergeevna, Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Pacific State Medical University (2 Ostryakova ave., Vladivostok, 690002, Russia); ORCID: 0000-0002-0516-0068; e-mail: dr.makarevich@mail.ru

Синдром идиопатического повышения давления в эписклеральных венах (синдром Радиуса – Маумани) впервые описан в 1968 году как отдельный крайне редкий вид флебогипертензивной глаукомы, считается диагнозом исключения [1]. До настоящего времени в мировой

литературе имеется не более ста сообщений о специфике клинической картины этого синдрома [2, 3].

В 2023 году мы представили клинический случай синдрома Радиуса – Маумани у женщины 42 лет [4]. Пациентка с 27 лет отмечала расширение и извитость

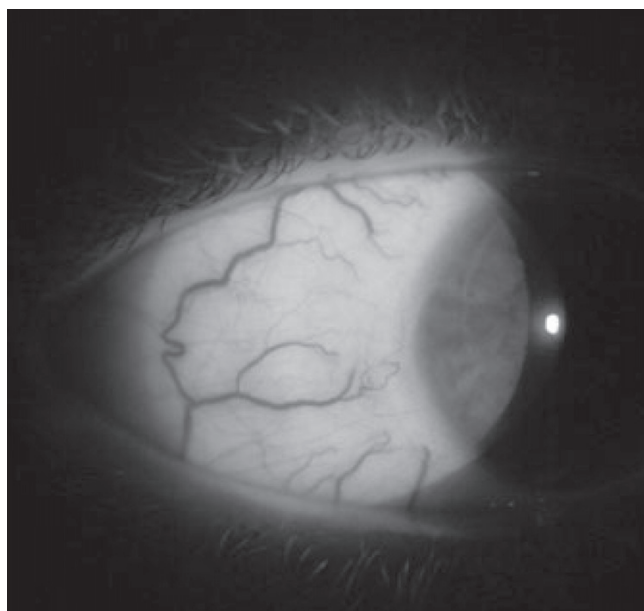


Рис. 1. Расширение эписклеральных сосудов правого глаза пациентки в 27 лет.

эписклеральных сосудов правого глаза (рис. 1). При первичном осмотре было выявлено повышение внутриглазного давления (ВГД) правого глаза до 29 мм рт. ст., изменение внешних характеристик диска зрительного нерва (ДЗН), признаки глаукомной нейрооптикопатии по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), глаукомные изменения поля зрения по данным компьютерной периметрии. На основании полученных данных поставлен диагноз: «Синдром идиопатического повышения давления в эписклеральных венах (Синдром Радиуса – Маумани); Вторичная открытоугольная флебогипертензивная II-V глаукома правого глаза».

На фоне максимальной гипотензивной медикаментозной терапии с применением ингибитора карбоангидразы (Sol. Dorzolamidi 2,0%) в комбинации с β -адреноблокатором (Sol. Timololi 0,5%) 2 раза в день; селективного α_2 -адреномиметика (Sol. Brimonidini 0,2%) 2 раза в день; аналога простагландина F2 α (Sol. Tafluprosti 0,0015%) 1 раз в день удалось снизить ВГД до 20 мм рт. ст. В течение следующих 6 месяцев отмечалась стабилизация показателей по данным ОКТ и компьютерной периметрии, однако уровень ВГД оставался пограничным, что поднимало вопрос о необходимости хирургического вмешательства для стабилизации глаукомного процесса.

В настоящей работе представлены результаты динамического наблюдения после хирургического лечения вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен для выработки тактики долгосрочного ведения таких пациентов. Информирование согласие пациентки на публикацию данных из истории болезни получено.

Наблюдение пациентки с синдромом Радиуса – Маумани проводилось в 2021–2025 гг. в медицинском центре ООО «Приморский центр микрохирургии глаза»

(г. Владивосток, Приморский край). В течение этого периода регулярно применялись базовые и специализированные методы офтальмологического обследования: оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография (ОКТ-А) макулярной области и области диска зрительного нерва (ДЗН) на приборах RTVue-100XR (Optovue, США) и в последующем на приборе SOLIX (Optovue, США) с применением программного модуля AngioAnalytics и компьютерная периметрия при помощи автоматического периметра AP-3000 (Tomey, Япония).

Компьютерная периметрия проведена по программе «Glaucoma» (220 / 500) методом скрининговой стратегии «белый объект на белом фоне», с размером предъявляемого стимула Goldman III. Для уточнения степени вовлеченности центрального поля зрения проводили периметрию по программе «Central 10-2», исследующую поле зрения в пределах 10 градусов от точки фиксации, методом Threshold BY – «синий объект на желтом фоне», с размером предъявляемого стимула Goldman III.

В течение нескольких лет динамического наблюдения показатели ОКТ и компьютерной периметрии правого глаза оставались стабильными, несмотря на вариабельность уровня ВГД в диапазоне от 21 до 25 мм рт. ст. Гипотензивный режим оставался прежним.

В 2024 году пациентка обратилась в Приморский центр микрохирургии глаза (Приморский край, г. Владивосток) для прохождения планового обследования с жалобами на постепенное снижение контрастной чувствительности, появление «пелены» перед правым глазом в течение 6 месяцев после предыдущего планового визита. Уровень ВГД, измеренный по Маклакову, составлял 18 мм рт. ст. По данным компьютерной периметрии в течение трех крайних визитов отмечалось увеличение значений периметрических индексов AD (с -4,91 до 5,48 dB) и PD (с 1,46 до 2,38 dB). По данным ОКТ отмечалось стабильное состояние (Ganglion cell complex, GCC, мкм): с 2021 г. скорость истончения GCC составляла 0,83 мкм/год ($p > 0,05$). Но выявлено достоверное увеличение скорости истончения RNFL – 2,55 мкм/год ($p < 0,05$).

Для уточнения состояния пациентке была назначена компьютерная периметрия по программе «Central 10-2» методом Threshold BY (рис. 2), что подтвердило вовлечение центрального поля зрения в патологический процесс.

Учитывая отсутствие стабилизации нейрооптикопатии на фоне медикаментозного снижения ВГД, решением стало проведение антиглаукомной операции типа непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ). Операция проведена по стандартной технологии (рис. 3). Постоперационный период и период реабилитации протекали без осложнений.

Спустя 10 месяцев после проведенного хирургического лечения пациентка сохраняет высокие зрительные функции (1,0 без корр.) и стабильный уровень

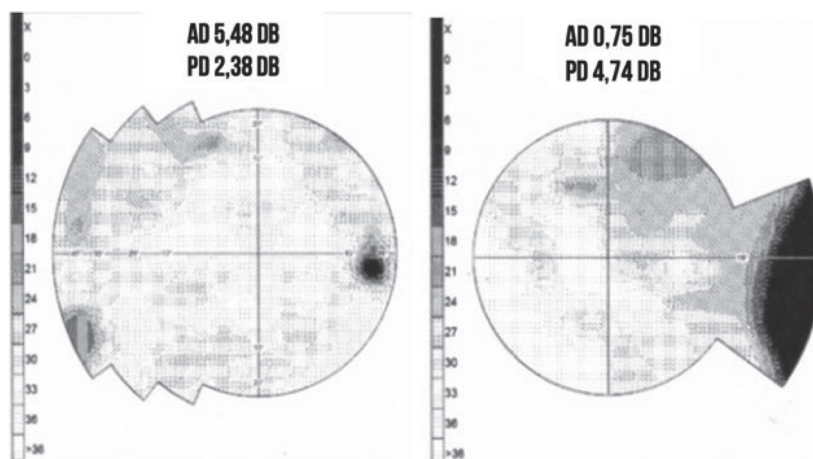


Рис. 2. Результаты компьютерной периметрии (AP-3000, Tomey, Япония) правого глаза по программе «Glaucoma» методом скрининговой стратегии (слева) и по программе «Central 10-2» методом Threshold BY (справа), выполненных на одном визите.

ВГД (15–17 мм рт. ст.) без применения гипотензивных препаратов. Жалобы на снижение контрастной чувствительности правого глаза уменьшились, что подтверждается результатами периметрии по программе «Central 10-2» методом Threshold BY (рис. 4). Показатели снижения толщины RNFL и GCC также остаются стабильными.

Пациентке рекомендовано продолжить динамическое наблюдение не реже 1 раза в 6 месяцев, с контролем ВГД каждые 3 месяца.

По данным предыдущих исследований, средняя скорость истончения RNFL при стабильном ВГД в пределах 24 мм рт. ст. у пациента 40 лет с глаукомой составляет 0,78 мкм/год [5]. Скорость потери RNFL считается быстрой, если истончение происходит более чем на 2,0 мкм/год. Для автоматизированной компьютерной периметрии изменение пороговых значений индекса MD считается быстрым при разнице значений более чем на 1,0 dB/год [6]. Также скорость потери GCC значительно выше в глазах с прогрессирующей нейрооптикопатией ($0,66 \pm 0,30$ мкм/год для развитой и далекозашедшей глаукомы), чем в глазах без прогрессирования ($0,31 \pm 0,50$ мкм/год для развитой и далекозашедшей глаукомы) [7].

Учитывая увеличение скорости истончения RNFL до 2,55 мкм/год ($p < 0,05$) и увеличение AD (с -4,91 до 5,48 dB) в течение трех последовательных визитов (т. е. в течение года наблюдения) у данной пациентки, мы можем говорить о быстрой скорости прогрессирования нейрооптикопатии, что и стало причиной снижения качества зрения.

В большинстве подобных случаев, описанных в литературе, пациентам требовалась максимальная медикаментозная гипотензивная терапия, при соблюдении которой лишь немногие сохраняли стабильное течение заболевания [8]. В случаях продолжающегося прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии хирургическое вмешательство представляется лучшим вариантом.

У пациентов, не реагирующих на местное лечение, хорошие результаты дают трабекулэктомия (ТЭ) и НГСЭ [9, 10]. ТЭ считается методом выбора при высоком ВГД, обеспечивая более выраженное его снижение по сравнению с непроникающими методами. Она снижает ВГД в среднем на 2,15 мм рт. ст. эффективнее, чем непроникающие вмешательства, однако сопровождается большей частотой осложнений [11]. Медленная декомпрессия ВГД во время и после антиглаукомных операций является критически важной мерой, направленной на предотвращение серьезных осложнений, способных привести к потере зрения (гипотоническая макулопатия, цилиохориоидальная отслойка, экспульсивная геморрагия). Клинические данные подчеркивают значимость контроля скорости снижения ВГД и поддержания его на минимально допустимом безопасном уровне в раннем послеоперационном периоде, чего трудно достичь при выполнении трабекулэктомии [12].

НГСЭ обеспечивает менее агрессивное снижение ВГД и отличается благоприятным профилем безопасности. В трехлетнем сравнительном исследовании было показано, что средний уровень ВГД после трабекулэктомии составил 13,4 мм рт. ст., а после НГСЭ – 15,4 мм рт. ст. при достоверной разнице в выраженности осложнений, которая была существенно ниже в группе НГСЭ [13]. Также существуют данные о меньшей выраженности послеоперационного воспалительного ответа и лучшей стабилизации морфологических параметров (в частности, RNFL) при длительном наблюдении [11, 12].

Заключение

У пациентов с вторичной открытоугольной глаукомой на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен, требующих назначения максимально возможной гипотензивной терапии при сохранении пограничных значений внутриглазного давления, целесообразно раннее рассмотрение вопроса

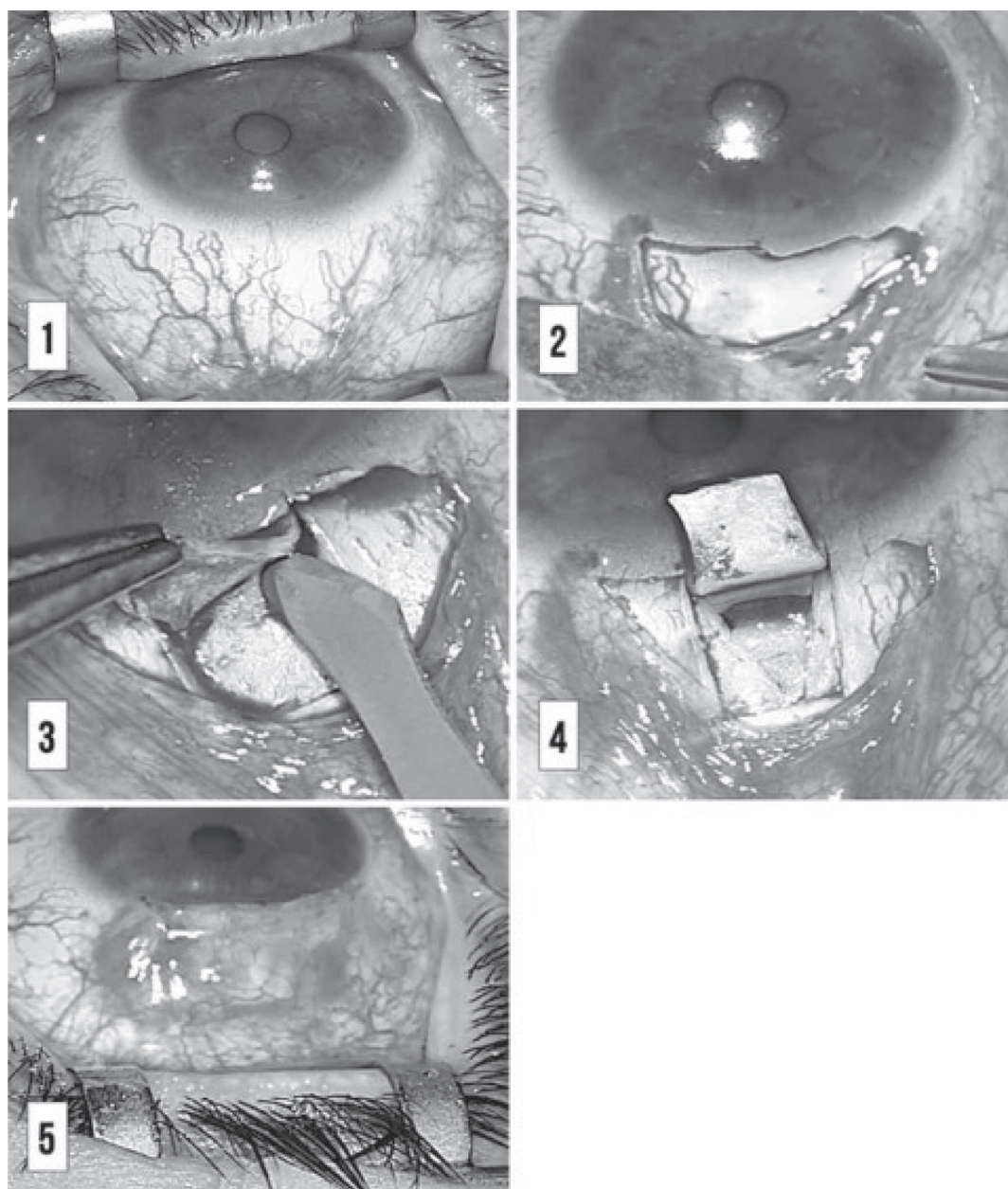


Рис. 3. Основные этапы хирургического лечения вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен методом НГСЭ (фото из личного архива Г.А. Федяшева): 1 – внешний вид глазного яблока до операции; 2 – этап подготовки операционной зоны. Выполнен разрез конъюнктивы у зоны лимба, проведена коагуляция эписклеральных сосудов; 3 – выкройка склерального лоскута; 4 – склеральный лоскут поднят, дренажная зона обнажена. Контроль фильтрационной функции *ad oculus* – положительно; 5 – внешний вид фильтрационной подушки сразу после завершения операции, наложены фиксирующие единичные швы на 11 и 1 часах условного циферблата.

о хирургическом вмешательстве – до появления явных признаков прогрессирования нейрооптикопатии. Выбор метода антиглаукомной операции должен основываться на комплексной оценке индивидуальных клинических характеристик, стадии глаукомного процесса и потенциальных рисков послеоперационных осложнений. Мы считаем, что проведение НГСЭ у таких пациентов – оптимальный вариант, обеспечивающий эффективное снижение уровня ВГД и обладающий благоприятным профилем безопасности.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании работы из собственных средств.

Участие авторов

Написание текста – МЕС, ФГА

Сбор и обработка материала – МЕС

Выполнение хирургического лечения, предоставление иллюстраций – ФГА

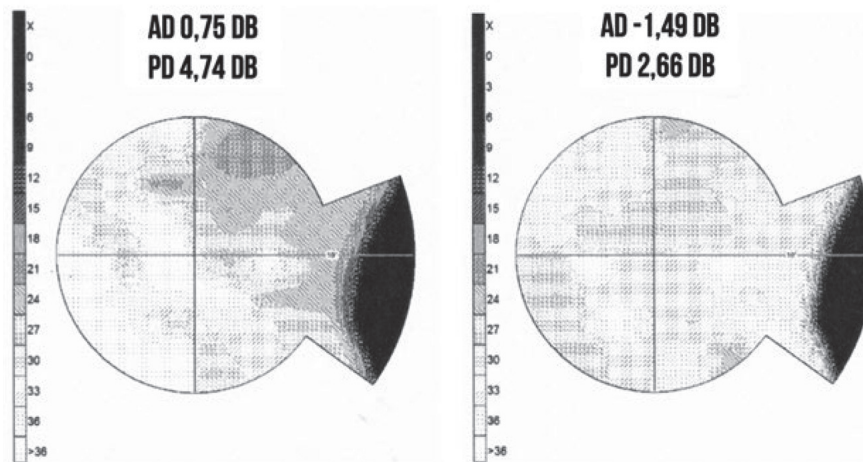


Рис. 4. Результаты компьютерной периметрии (AP-3000, Tomey, Япония) правого глаза по программе «Central 10-2» методом Threshold BY до хирургического лечения (слева) и после (справа): уменьшение значений периметрических индексов AD и PD.

Литература / References

1. Minas TF, Podos SM. Familial glaucoma associated with elevated episcleral venous pressure. *Arch Ophthalmol.* 1968;80(2):202–8. doi: 10.1001/archophth.1968.00980050204010
2. Marques SHM, Farinha C, Martins A, Faria P. Radius-Maumenee syndrome: a rare cause of glaucoma. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223255. doi: 10.1136/bcr-2017-223255
3. Estacia CT, Gameiro Filho AR, da Silveira IBE, Cas MED, Gameiro RR. Radius-Maumenee syndrome (idiopathic dilated episcleral vessels). *GMS Ophthalmol Cases.* 2024;14:Doc15. doi: 10.3205/oc000247
4. Макаревич Е.С., Федяшев Г.А., Елисеева Е.В., Поддубный Е.А. Развитие вторичной глаукомы на фоне идиопатического расширения эписклеральных вен (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2023;19(1):7–12. [Makarevich ES, Fedyashev GA, Eliseeva EV, Poddubny EA. Development of secondary glaucoma against the background of idiopathic dilation of the episcleral veins (clinical case). *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2023;19(1):7–12 (In Russ.)]. doi:10.15275/ssmj1901007
5. Jammal AA, Berchuck SI, Thompson AC, Costa VP, Medeiros FA. The Effect of Age on Increasing Susceptibility to Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(13):8. doi: 10.1167/iiov.61.13.8
6. Jammal AA, Thompson AC, Mariottoni EB, Urata CN, Estrela T, Berchuck SI, Tseng HC, Asrani S, Medeiros FA. Rates of glaucomatous structural and functional change from a large clinical population: The Duke Glaucoma Registry Study. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:238–47. doi: 10.1016/j.ajo.2020.05.019
7. Shin JW, Sung KR, Lee GC, Durbin MK, Cheng D. Ganglion cell-inner plexiform layer change detected by optical coherence tomography indicates progression in advanced glaucoma. *Ophthalmology.* 2017;124(10):1466–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.04.023
8. Sun CQ, Medert CM, Chang TC. Idiopathic elevated episcleral venous pressure in a teenager. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020;18:100712. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100712
9. Vandekerckhove G, Kestelyn P. Challenging cases of ocular injection and increased intraocular pressure. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):707–8. doi: 10.1111/aos.12336
10. Pradhan ZS, Kuruvilla A, Jacob P. Surgical management of glaucoma secondary to idiopathic elevated episcleral venous pressure. *Oman J Ophthalmol.* 2015;8(2):120–1. doi: 10.4103/0974-620X.159266
11. Rulli E, Biagioli E, Riva I, Gambirasio G, De Simone I, Floriani I, Quaranta L. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(12):1573–82. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5059
12. Karaca S, Oguz H, Hepocur M, Yilmaz OF. Evaluation of deep sclerectomy and trabeculectomy in the treatment of glaucoma. *Eur Eye Res.* 2024;4(2):109–14. doi: 10.14744/eur.2024.18480
13. Pfeiffer V, Gubser PA, Shang X, Lincke JB, Häner NU, Zinkernagel MS, Unterlauff JD. Functional and morphological outcomes after trabeculectomy and deep sclerectomy—results from a monocentric registry study. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(1):101. doi: 10.3390/diagnostics14010101

УДК 616-039.52: 617.7-001.37

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-3-94-99



Редкий клинический случай многофокусной вазопролиферативной опухоли сетчатки: диагностика, тактика лечения

И.З. Кравченко¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, О.В. Коленко^{1,2,3}¹ Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Хабаровск, Россия,² Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия³ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения, Хабаровск, Россия

Цель исследования – оценить демонстрация клинического случая выявления многофокусной вазопролиферативной опухоли (ВПО) сетчатки и ее успешного лечения. В марте 2020 г. в Хабаровский филиал «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» обратился мужчина, 28 лет с прогрессирующим ухудшением зрения на левом глазу. Vis = OD 1,0; OS = 0,1 н/к. Показатель переднезадней оси: OD = 23,11 мм, OS – 22,61 мм. Уровень внутриглазного давления (ВГД): OD = 18 мм рт. ст., OS = 16 мм рт. ст. На левом глазу в макулярной области определялся высокий отек сетчатки, единичные отложения твердых ретинальных экссудатов, на экваторе и периферии – сливные поля отложений твердых экссудатов с участками капиллярных сосудистых лакун с массивной экссудацией вокруг них. По данным оптической когерентной томографии выявлен высокий макулярный отек с отслойкой пигментного и нейроэпителия. При проведении В-сканирования витреальной полости новообразований сосудистой оболочки глаза не обнаружено. Выставлен диагноз: «Вазопролиферативная опухоль сетчатки». Пациенту был введен интравитреально имплант Озурдекс на левом глазу. Спустя месяц произошла умеренная редукция макулярного отека, слоя субретинальной жидкости. Вторым этапом была проведена неполная панретинальная лазеркоагуляция сетчатки. Через 2 недели был выполнен основной этап лечения – транспупиллярная термотерапия (ТТТ) зон локализации ВПО. Спустя месяц отмечена значительная редукция отека, формирование фиброзования ВПО. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) левого глаза значительно повысилась – до 0,9. Уровень ВГД – 19 мм рт. ст. Через 3 мес. после ТТТ показатель МКОЗ левого глаза составил 1,0. В макулярной зоне все участки ВПО подверглись фиброзированию, в парафовеальной зоне сохранялась плоская отслойка нейроэпителия, до 20 мкм, единичные твердые экссудаты, анатомическая структура макулярной области была восстановлена.

Ключевые слова: вазопролиферативная опухоль, сетчатка, транспупиллярная термотерапия

Поступила в редакцию: 27.06.2025. Получена после доработки: 14.07.2025, 14.08.2025. Принята к публикации: 8.09.2025

Для цитирования: Кравченко И.З., Сорокин Е.Л., Коленко О.В. Редкий клинический случай многофокусной вазопролиферативной опухоли сетчатки: диагностика, тактика лечения. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;3:94–99. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-94-99

Для корреспонденции: Кравченко Игорь Захарович – врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии Хабаровского филиала НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211); ORCID: 0000-0003-4715-4130; e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

A rare clinical case of multifocal retinal vasoproliferative tumor: Diagnosis and treatment tactics

I.Z. Kravchenko¹, E.L. Sorokin^{1,2}, O.V. Kolenko^{1,2,3}¹ Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation² Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation³ Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russian Federation

Objective. This article presents a clinical case of multifocal vasoproliferative tumor (VPT) of the retina and its successful treatment. In March 2020, a 28-year-old man with progressive deterioration of vision in the left eye referred to the Khabarovsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. Vis = OD 1.0; OS = 0.1 n/c. Anterior-posterior axis: OD = 23.11 mm, OS – 22.61 mm. Intraocular pressure (IOP): OD = 18 mm Hg, OS = 16 mm Hg. In the macular area of the left eye, high retinal edema and isolated deposits of hard retinal exudates were determined. In the equator and periphery, confluent fields of deposits of hard exudates with areas of capillary vascular lacunae with massive exudation were observed. Optical coherence tomography detected a high macular edema with detachment of the pigment and neuroepithelium. B-scanning of the vitreous cavity found no neoplasms of the eye choroid. The diagnosis of vasoproliferative tumor of the retina was established. An intravitreal Ozurdex implant was injected in the left eye. One month later, moderate reduction of macular edema and the subretinal fluid layer occurred. At the second stage, an incomplete panretinal laser coagulation of the retina was performed. Two weeks later, transpupillary thermotherapy (TTT) of the VPT localization zones was performed as the main treatment stage. One month later, a significant reduction in edema and the formation of fibrosis of the VPT were observed. The best-corrected visual acuity (BCVA) of the left eye increased significantly – to 0.9. The IOP level was 19 mm Hg. Three months after TTT, the BCVA of the left eye was 1.0. In the macular area, all VPT fragments were subject to fibrosis; in the parafoveal area, flat detachment of the neuroepithelium, up to 20 μm, and isolated hard exudates remained. Then anatomical structure of the macular area was restored.

Keywords: *vasoproliferative tumor, retina, transpupillary thermotherapy*

Received 27 June 2025; Revised 14 July, 14 August 2025; Accepted 8 September 2025

For citation: Kravchenko I.Z., Sorokin E.L., Kolenko O.V. A rare clinical case of multifocal retinal vasoproliferative tumor: Diagnosis and treatment tactics. *Pacific Medical Journal*. 2025;3:94–99. doi: 10.34215/1609-1175-2025-3-94-99

Corresponding author: Igor Z. Kravchenko, ophthalmologist of the Laser Surgery Department of the Khabarovsk branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (211 Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russia); ORCID: 0000-0003-4715-4130; e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

В последние годы все чаще появляются сведения о выявлении вазопротрофиеративных ретинальных новообразований. Вазопротрофиеративные опухоли (ВПО) являются редкой приобретенной патологией, выделенной P.S. Vaines и соавт. в 1982 г. в отдельную группу образований сетчатки [1]. Они обнаружили васкулярные образования на периферии сетчатки, характеризующиеся множественными, явно расширенными сосудами, расположенными в матриксе глиозно измененной ткани сетчатки.

Данным автором были описаны случаи сочетания периферических ретинальных телеангиоэктазий с фиброцитными мембранами.

В 1983 г. J.A. Shields и соавт. представили собственные случаи выявления сосудистых и глиальных приобретенных опухолей сетчатки, которые были ими охарактеризованы как приобретенная ретинальная гемангиома. Ими же была предложена клиническая классификация вазопротрофиеративных хориоретинальных опухолей, направленная на оценку сосудистых объемных образований сетчатки, не связанных ангиоматозами Гиппеля – Линдау. Она включает первичные (идиопатические) новообразования и вторичные, т. е. сформировавшиеся вследствие исходов различной патологии [2].

Соотносительная частота их встречаемости составляет соответственно 74 и 26%. Исследователями не было обнаружено каких-либо закономерностей частоты первичных ВПО в зависимости от половой принадлежности. Манифестация заболевания способна наступить в различных возрастных периодах, но чаще всего она происходит на четвертом десятилетии жизни. Предполагается, что пусковым фактором формирования ВПО является витреоретинальная пролиферация глиальных клеток и кровеносных сосудов неясного генеза [3, 4].

В большинстве описываемых случаев первичные ВПО представлены локальными, единичными участками (87%).

Ряд исследователей указывает, что ВПО формируются при тяжелых врожденных и приобретенных заболеваниях сетчатки: пигментный ретинит, болезнь Коатса, токсоплазмоз [5], пигментная абитрофия [6], ретинопатия недоношенных, увеиты, последствия тяжелых травм глаза, при отслойке сетчатки (ОС) [7]. В отличие от первичных ВПО для вторичных, напротив, характерны множественные фокусы на экваторе и периферии глазного дна, чаще опухолевые узлы формируются в нижневисочном квадранте (42%).

Зрительные функции у пациентов с ВПО страдают вторично вследствие ретинальных расстройств: формирования макулярного отека, неоваскуляризации сетчатки, гемофтальма. Интенсивность проявлений данных осложнений напрямую влияет на уровень снижения зрительных функций.

В последние годы в связи с появлением современных методов прижизненной визуализации структур глазного дна, обладающих высокой точностью, повысилась как качество выявляемости данной патологии, так и возможности ее дифференциальной диагностики от других заболеваний, таких как капиллярная гемангиома, меланома хориоидеи, периферический увеит.

Известно множество методов деструкции вазопротрофиеративных опухолей ВПО. Они выполняются с помощью различных методов: лазеркоагуляции [8], транспупиллярной термотерапии (ТТТ) [9], фотодинамической терапии (ФДТ) [10], брахитерапии [11], облучения протоновым лучом, криотерапии – в зависимости от стадии и распространенности процесса. Также выполняется интравитреальное введение ингибиторов VEGF, витректомию с коагуляцией кровеносных сосудов [12, 13].

В отдельных случаях тяжелых осложнений ВПО (при тотальной вторичной ОС и неоваскулярной глаукоме) и возникновению болевого синдрома прибегают к выполнению энуклеации. Наиболее малотравматичными методами лечения ВПО является лазеркоагуляция зон ее локализации, позволяющая не только сохранить глазное яблоко, но и в некоторых случаях улучшить остроту зрения при регрессе ВПО и уменьшении макулярного отека.

Поскольку данная ретинальная патология встречается достаточно редко в клинической практике, она представляет значительные трудности при ее диагностике и лечении.

В литературе последних лет мы нашли лишь несколько сообщений о случаях вазопротрофиеративных опухолей хориоидеи [14, 15].

Ввиду этого мы сочли целесообразным поделиться собственным наблюдением.

Целью работы явилась демонстрация собственного клинического случая выявления многофокусной ВПО сетчатки и ее успешного лечения.

Клинический случай

В марте 2020 г. в Хабаровский филиал НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза”» им. акад. С.Н. Федорова» обратился молодой мужчина, 28 лет. Его

беспокоило прогрессивное ухудшение зрения на левом глазу в течении последнего месяца. До этого зрительных жалоб у него не возникало. Со слов больного, какой-либо хронической системной патологии у него нет.

При офтальмологическом осмотре:

Vis = OD 1,0; OS = 0,1 н/к

Показатель переднезадней оси (ПЗО): OD = 23,11 мм, OS = 22,61 мм.

Уровень внутриглазного давления (ВГД): OD = 18 мм рт. ст., OS = 16 мм рт. ст.

При биомикроскопии: OU – передний отрезок без особенностей, оптические среды прозрачны. На глазном дне OD – диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, макула, периферические отделы сетчатки без особенностей, соотношение калибра ретинальных артериол и венул = 2:3.

OS – в макулярной области определялся высокий отек сетчатки, единичные отложения твердых ретинальных экссудатов. Кроме того, вдоль сосудистых аркад, в области ретроэкватора, экватора и периферии, в височном, в/височном и нижних квадрантах офтальмоскопируются сливные поля отложений твердых экссудатов. Ретинальные сосуды на экваторе и ретроэкваторе расширены, частично прикрыты зонами экссудации. В зонах экватора, ретроэкватора и периферии определяется множество отдельных участков пролиферации и капиллярных сосудистых лакун с массивной экссудацией вокруг них. Последние частично связаны с ретинальными сосудами, частично – отдельно от них и окружены участками твердых экссудатов. ДЗН бледно-розовый, контуры четкие, сосуды возле ДЗН не изменены (рис. 1).

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) выявлен высокий макулярный отек с отслойкой пигментного и нейроэпителия до 335 и 632 мкм соответственно, т. е. определяется поражение наружных и внутренних слоев сетчатки. Для исключения наличия новообразований дополнительно было выполнено ультразвуковое В-сканирование витреальной полости и заднего полюса глаза. Новообразований сосудистой оболочки глаза не обнаружено.

Учитывая прогрессивное ухудшение зрения на левом глазу в течение последнего месяца, наличие в зонах экватора и периферии нескольких капиллярных лакун, частично связанных с ретинальными сосудами, сопровождаемых ретинальной пролиферацией с массивной экссудацией, формированием отека макулы, нами был выставлен диагноз: многофокусная вазопролиферативная опухоль сетчатки левого глаза.

Были последовательно исключены: ретиноваскулит (отсутствие признаков воспаления): окклюзия ветвей центральной вены сетчатки, посттравматический ретинит.

Составлен план лечения: на первом этапе с целью редукции трансудативной ОС и уменьшения проницаемости капиллярной сети решено было выполнить интравитреальную инъекцию препаратом Озурдекс. Затем, через 1 месяц, при максимальном действии препарата импланта выполнить лазерную коагуляцию сетчатки (ЛКС).

Для редукции трансудативного отека и уменьшения проницаемости сосудов ВПО пациенту был введен интравитреально имплант Озурдекс на левом глазу. На следующий день офтальмологический статус соответствовал дню выписки. Рекомендован осмотр через 1 месяц, к периоду максимального лечебного действия препарата. Спустя месяц при офтальмоскопии и по данным ОКТ отмечена умеренная редукция макулярного отека, слоя субретинальной жидкости (рис. 2)

На этом фоне, учитывая снижение уровня трансудативной ОС после введения Озурдекса, вторым этапом была проведена неполная панретинальная ЛКС в качестве подготовки к основному этапу – выполнению ТТТ ВПО. Использована длина волны лазера 632 нм. Интенсивность коагулятов составляла 2–3 степени, диаметр пятна – 200–300 нм. Было выполнено до 900 коагулятов. Коагуляты были наложены паравазально, а также вокруг фокусов ВПО.

Спустя 2 недели на месте нанесенных коагулятов сформировались пигментированные очаги (рис. 3).

К этому сроку был выполнен следующий основной запланированный этап лечения – ТТТ зон локализации ВПО. Использовался инфракрасный лазер 810 нм,

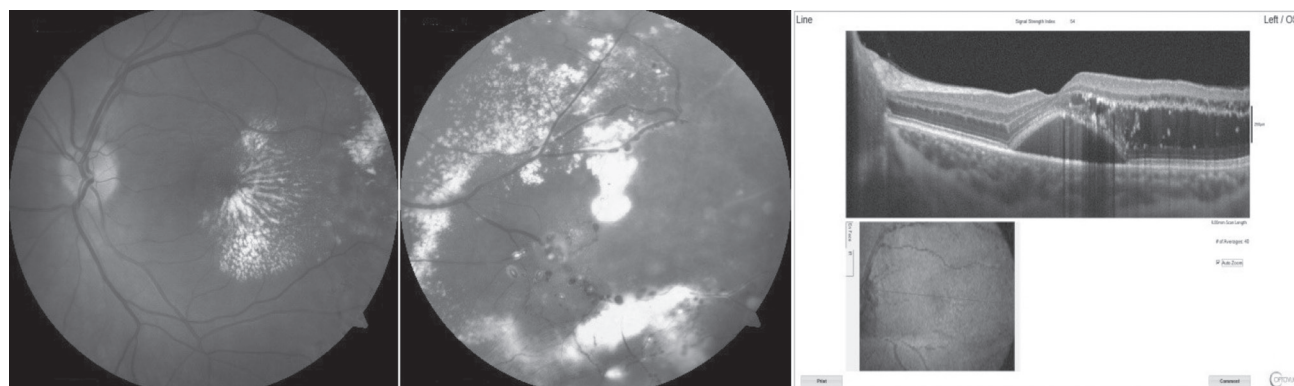


Рис. 1. Исходное состояние сетчатки обоих глаз при поступлении: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) OS = 0,1 н/к.

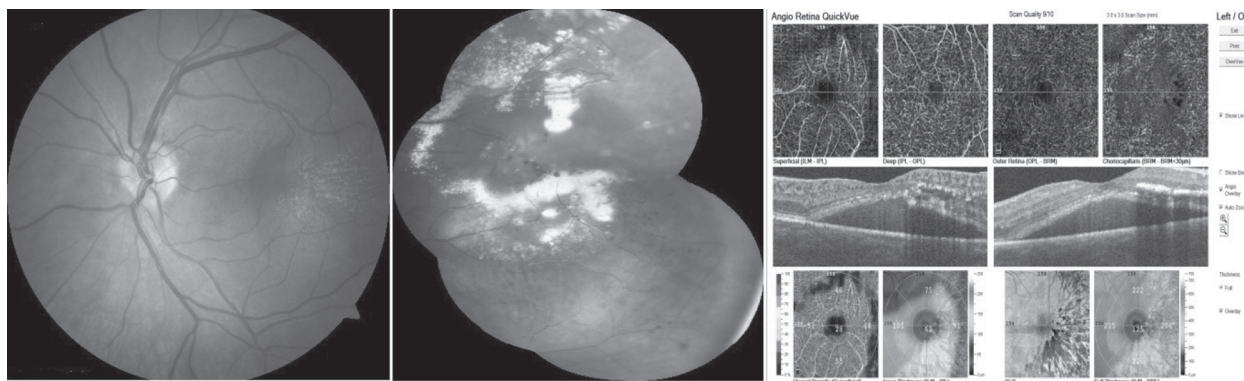


Рис. 2. Через 1 мес. после введения Озурдекса. Произошла частичная редукция отслойки пигментного и нейроэпителия, макулярного отека. Но еще сохраняются сливные поля твердых эксудатов и вазопролиферативные узлы.

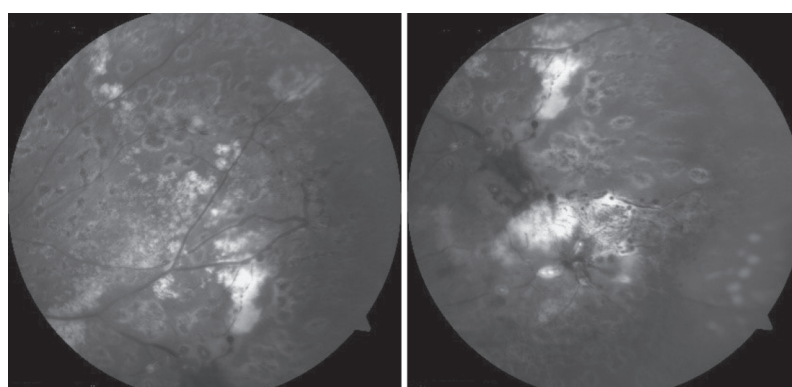


Рис. 3. Через 2 недели после проведенной лазеркоагуляции сетчатки (длина волны – 632 нм, диаметр пятна – 200–300 нм, до 900 коагулятов, интенсивность коагуляции – 2–3-я степень). Видны пигментированные следы лазерных коагулятов, располагающиеся паравазально вокруг фокусов гемангиомы.

диаметр пятна составлял 1,0 мм, мощность воздействия – 230–370 мДж. Было нанесено 17 коагулятов 1–2-й степени интенсивности. Интраоперационных осложнений не возникло.

В послеоперационном периоде пациенту были назначены стероидные (р-р дексаметазона 3 раза в день в течение 7 дней и нестероидные препараты (бромфеннак 1 раз в день в течение 1 месяца), противовоспалительная терапия.

Спустя месяц после выполнения ТТТ при офтальмоскопическом осмотре отмечена значительная редукция отека, формирование фиброзирования ВПО, но в макулярной области сохранялись единичные твердые эксудаты. По данным ОКТ макулы сохранялась плоская отслойка нейроэпителия до 70 мкм (рис. 4).

Соответственно МКОЗ левого глаза значительно повысилась, составив 0,9. Уровень ВГД составил 19 мм рт. ст. (рис. 5).

Через 3 мес. после ТТТ показатель МКОЗ левого глаза значительно повысился, составив 1,0. В макулярной зоне ОС все участки ВПО подверглись фиброзированию, хотя сохранялись зоны твердых эксудатов, но их площадь значительно уменьшилась. По данным ОКТ, в макуле сохранялась невысокая отслойка нейроэпителия в парафовеальной зоне, до 20 мкм,

единичные твердые эксудаты. Анатомическая структура макулярной области была восстановлена.

Обсуждение

В последние несколько лет появились данные о формировании ВПО сетчатки. Их выявлению способствует совершенствование диагностического оборудования, позволяющего не только обнаружить любую патологическую структуру в заднем отрезке глаза, но и оценить ее размеры, наличие внутритканевых включений, полостей, состояния ретинального пигментного и нейроэпителия. В большинстве случаев визуально ВПО сетчатки проявляется в виде узла или желтовато-красной, часто рыхлой массы с сосудами нормального или слегка увеличенного калибра с отложением эксудата вокруг опухоли. Первичные ВПО обычно небольшого размера, одиночные и располагаются в нижне-наружном или нижнем отделе глазного дна.

Представленный нами клинический случай следует назвать редким, вследствие многофокусного поражения сетчатки в ретроэкваториальной, экваториальной и периферических зонах. Примененная нами тактика лечения и его эффективность вполне соответствуют

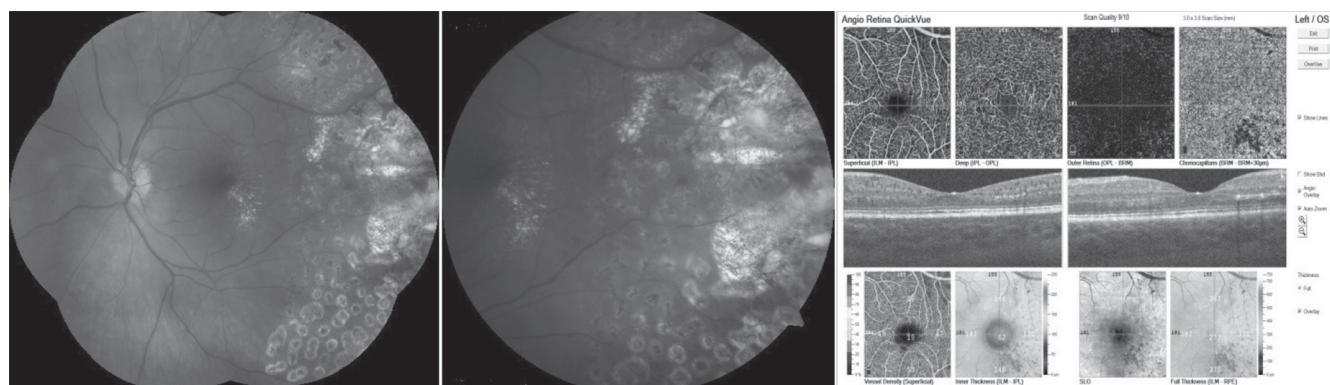


Рис. 4. Через 1 мес. после транспупиллярной термотерапии. МКОЗ левого глаза значительно повысилась, составив 0,9. Значительная редукция макулярного отека, формирование фиброза узлов гемангиомы, вокруг них в макулярной области сохраняются зоны твердых экссудатов. По ОКТ макулы – сохраняется плоская отслойка нейроэпителия до 70 мкм.

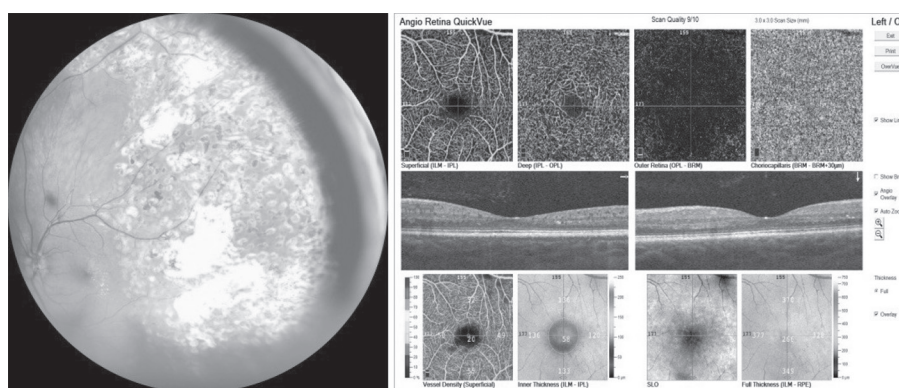


Рис. 5. Через 3 мес. после транспупиллярной термотерапии. МКОЗ левого глаза значительно повысилась, составив 1,0. Все узлы гемангиомы подверглись фиброзированию, сохраняются зоны твердых экссудатов, хотя их площадь уменьшилась. По ОКТ макулы – единичные твердые экссудаты и плоская отслойка нейроэпителия в парафовеальной зоне до 20 мкм. Восстановлена анатомическая структура макулярной области.

данным литературы. Так, за счет интраокулярного введения Озурдекса первоначально было достигнуто уменьшение порозности сосудистой стенки и протопевания жидкости в окружающие ткани, выполненная затем лазеркоагуляция и ТТТ позволила достичь деструкции зон вазопротиферативных участков сетчатки.

Заключение

Приведенная демонстрация клинического случая лечения атипичного многофокусного проявления ВПО у 28-летнего пациента на левом глазу показывает трудности ее диагностики. Но при адекватном, своевременно проведенном лечении удалось достичь регресса макулярного отека и стабильно высокой остроты зрения. Необходимо проявлять настороженность в плане выявления подобной патологии.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

- Baines PS, Hiscott PS, McLeod D. Posterior non-vascularized proliferative extraretinopathy and peripheral nodular retinal telangiectasis. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1982;102(Pt 4):487–91.
- Shields CL, Shields JA, Barrett J, De Potter P. Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(5):615–23. doi: 10.1001/archophth.1995.01100050083035
- Кравченко И.З., Худяков А.Ю., Сорокин Е.Л. Пятилетний опыт и эффективность лечения вазопротиферативных опухолей сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;(1):145–147. [Kravchenko IZ, Khudyakov AYu, Sorokin EL. Five-year experience and effectiveness of treatment of retinal vasoproliferative tumors. *Sovremennyye Tekhnologii Oftal'mologii*. 2017;(1):145–147 (In Russ.)].
- Нероев В.В., Киселева Т.Н., Новикова А.Ю., Рябина М.В., Илюхин П.А., Рамазанова К.А. Дифференциальная диагностика капиллярных гемангиом сетчатки и вазопротиферативных опухолей. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):39–47. [Neroev VV, Kiseleva TN, Novikova AYu, Ryabina MV, Ilyukhin PA, Ramazanova KA. Differential diagnosis of retinal capillary hemangiomas and vasoproliferative tumors. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(2):39–47 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-39-47
- Lando L, P Cialdini A, P Avila M. Retinal Vasoproliferative Tumor in Congenital Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(10):910. doi: 10.1016/j.oret.2019.05.011
- Manayath GJ, Namburi P, Periasamy S, Kale JA, Narendran

- V, Ganesh A. A novel mutation in the NR2E3 gene associated with Goldmann-Favre syndrome and vasoproliferative tumor of the retina. *Mol Vis*. 2014;20:724–31.
7. Uner OE, Rao P, Hubbard GB 3rd. Reactivation of Retinopathy of Prematurity in Adults and Adolescents. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(7):720–727. doi: 10.1016/j.oret.2020.02.001
 8. Магарамов Д.А., Володин П.Л., Логинов Р.А. Диагностика и лазерные методы лечения доброкачественных хориоретинальных новообразований глаз. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;(1):373–377. [Magaramov DA, Volodin PL, Loginov RA. Choroidal and retinal tumors: diagnostic and treatment modalities. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;(1):373–377 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-373-377
 9. Городецкая Ю.Б., Яровой А.А., Горшков И.М., Логинов Р.А. Вазопротиферативные опухоли сетчатки. Современный подход к лечению. *Офтальмохирургия*. 2021;(2):86–93. [Gorodetskaya YuB, Yarovoy AA, Gorshkov IM, Loginov RA. Vasoproliferative retinal tumors. Current approach to treatment. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2021;(2):86–93 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2021-2-86-93
 10. Hussain RN, Jmor F, Damato B, et al. Verteporfin photodynamic therapy for the treatment of retinal vasoproliferative tumors. *Ophthalmology*. 2015;122: 2361–2363. doi: 10.1097/OI.iae.0000238554.61165.fid
 11. Яровой А.А., Горшков И.М., Городецкая Ю.Б., Логинов Р.А. Брахиитерация в лечении вазопротиферативной опухоли сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2022;(2):15–19. [Yarovoy AA, Gorshkov IM, Gorodetskaya YuB, Loginov RA. Brachytherapy as a treatment of a vasoproliferative retinal tumor. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;(2):15–19 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2022-2-15-19
 12. Городецкая Ю.Б., Яровой А.А., Горшков И.М. Хирургическое лечение вазопротиферативной опухоли сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;(3):96–97. [Gorodetskaya YB, Yarovoy AA, Gorshkov IM. The surgical management of vasoproliferative tumour. *Sovremennye Tekhnologii Oftal'mologii*. 2020;(3):96–97 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2020-3-96-97
 13. Яровой А.А., Магарамов Д.А., Гаврилова Н.А., Логинов Р.А., Яровая В.А., Коробов Е.Н. Различные подходы к лечению вазопротиферативной опухоли и их результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(1):448–451. [Yarovoy AA, Magaramov DA, Gavrilova NA, Loginov RA, Yarovaya VA, Korobov EN. Various approaches to the treatment of vasoproliferative tumor and their results. *Sovremennye Tekhnologii Oftal'mologii*. 2018;(1):448–451 (In Russ.)].
 14. Walinjar JA, Sharma US, Rishi P, Rishi E, Gopal L, Sharma T. Clinical features and treatment outcomes of vasoproliferative tumors in Indian participants. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):246–251. doi: 10.4103/ijo.IJO_210_17
 15. Kumar V, Shaikh Md N. Refractile Deposits in Vasoproliferative Tumor after Ablation Therapy. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(4):424. doi: 10.1016/j.oret.2019.12.009

24 октября 2025 года
КАЦУК ЛЮДМИЛЕ НИКОЛАЕВНЕ,
кандидату медицинских наук, доценту кафедры анатомии человека
Тихоокеанского государственного медицинского университета,
исполняется 80 лет со дня рождения и 50 лет преподавательской деятельности

On October 24, 2025
LYUDMILA NIKOLAEVNA KATSUK,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Human Anatomy, Pacific State Medical
University, celebrates her 80th birthday and 50 years of teaching activity



Л.Н. Кацук окончила лечебный факультет Владивостокского государственного медицинского института в 1969 году, после чего поступила в аспирантуру при кафедре анатомии ВГМИ. В 1972 году на базе этого же института под руководством профессора Г.Ф. Малькова защитила кандидатскую диссертацию, посвященную изучению морфологии интрамуральных нервных аппаратов стенок кровеносных сосудов. Работала в должности ассистента, а с 1988 года – доцента кафедры анатомии человека ВГМУ.

Педагогическую деятельность Людмила Николаевна успешно совмещает с научно-исследовательской, учебно-методической и общественной работой. Ею опубликовано более 100 научных работ, 15 учебных пособий по анатомии человека, возрастной и спортивной анатомии, разработано и внедрено 75 электронных образовательных ресурсов (ЭОР) по всем разделам анатомии для студентов лечебного, педиатрического,

стоматологического факультетов, а также факультетов клинической психологии и медицинской биохимии.

На протяжении 40 лет Л.Н. Кацук выполняла обязанности завуча кафедры, с 1984 по 1988 год была ответственным секретарем приемной комиссии ВГМУ, активно участвовала в спортивной жизни вуза.

Людмила Николаевна заслуженно пользуется любовью, уважением и авторитетом среди студентов и коллег.

Глубокоуважаемая Людмила Николаевна! От всей души поздравляем Вас с юбилеем, желаем крепкого здоровья, успехов в работе и свершения всех намеченных планов!

*Ректорат Тихоокеанского государственного
медицинского университета,
коллектив кафедры анатомии человека
Редакция Тихоокеанского медицинского журнала
присоединяется к поздравлениям в связи с юбилеем
Людмилы Николаевны Кацук*

ISSN 1609-1175



9 771609 117000

