

ISSN 2542-1174



JOURNAL
of SIBERIAN
MEDICAL
SCIENCES

Vol. 10
2026

1

**OPEN
ACCESS**

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Том 10, № 1 (2026)

Выходит 4 раза в год
Издается с 2017 г.

Journal of Siberian Medical Sciences является преемником журнала «Медицина и образование в Сибири» (год издания 2006). Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационное свидетельство ПИ № ФС 77-72398 от 28 февраля 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ, зарегистрирован в CrossRef с 2018 г., все статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Редакция журнала соблюдает принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics — COPE).

Статьи, представленные к публикации в журнале, проходят независимое рецензирование и проверяются на оригинальность. При перепечатке материалов из журнала Journal of Siberian Medical Sciences ссылка на источник обязательна.

Журнал распространяется бесплатно. Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны. Электронная версия (аннотированное содержание) доступна по адресам: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

Маринкин И.О., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Поспелова Т.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по научной работе, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кузнецова В.Г., д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Захарова К.Л., редактор Издательско-полиграфического центра, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Воевода М.И., д-р мед. наук, проф., директор Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Громб С., д-р медицины, проф., руководитель департамента судебной медицины университета Сегален (Бордо, Франция)

Давидович И.М., д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Жданов В.В., д-р мед. наук, проф., директор НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН (Томск)

Локишин В.Н., д-р мед. наук, проф., академик НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии PERSONA (Казахстан, Алматы)

Пузырев В.П., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН, научный руководитель НИИ медицинской генетики, зав. кафедрой медицинской генетики Сибирского государственного медицинского университета (Томск)

Ружичка Т., д-р медицины, проф., руководитель департамента дерматологии и аллергологии Мюнхенского университета имени Людвига и Максимилиана (Мюнхен, Германия)

Семенов В.М., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Витебский государственный медицинский университет (Республика Беларусь, Витебск)

Федерико М., д-р медицины, проф., руководитель кафедры медицинской онкологии, отдел диагностической медицины, клиники и общественного здравоохранения, Университет Модены и Реджо-Эмилии (Италия, Модена)

Шкурупий В.А., д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. Тел./факс: +7 (383) 222-32-04.
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., 52. Тел./факс: +7 (383) 229-10-82.
E-mail: mos@ngmu.ru, Web: <http://jsms.ngmu.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

3.1. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Абрамович С.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой физиотерапии и курортологии, Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Биттер И., д-р медицины, проф. департамента психиатрии и психотерапии, Университет Земмельвейса (Венгрия, Будапешт)

Евстропов А.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Карбышева Н.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Коваленко А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, Кемеровский государственный медицинский университет (Кемерово)

Кулешов В.М., д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Курушина О.В., д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой неврологии, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Молчанова Е.Е., д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Амурская государственная медицинская академия (Благовещенск)

Момот А.П., д-р мед. наук, проф. кафедры сестринского дела, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Мордык А.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Нильсон П., д-р медицины, проф. департамента клинических наук, Лундский университет (Швеция, Лунд)

Охлопков В.А., д-р мед. наук, проф., ректор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (Москва)

Сагитова Г.Р., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань)

Самойлова Ю.Г., д-р мед. наук, проф., руководитель Центра клинических исследований, зав. кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Селятицкая В.Г., д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории эндокринологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

Сенькевич О.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой педиатрии, неонатологии и перинатологии с курсом неотложной медицины, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Смагина И.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Трофименко И.Н., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Иркутск)

Федоров И.А., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюринной, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Филинчук О.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хардинова С.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Хохлова З.А., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Новокузнецк)

Хрянин А.А., д-р мед. наук, проф. кафедры дерматологии и косметологии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Цхай В.Б., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Шапошник И.И., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Яхонтов Д.А., д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

3.3. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Алябьев Ф.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)

Казачков Е.Л., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск)

Логвинов С.В., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Надеев А.П., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой патологической анатомии, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Петрек М., д-р медицины, проф., руководитель департамента патологической физиологии Университета Полацкого (Чехия, Оломоуц)

Савченко С.В., д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Сазонова Е.Н., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии, проректор по научной работе, Дальневосточный государственный медицинский университет (Хабаровск)

Шевела А.И., д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

3.4. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Белоусов М.В., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармацевтического анализа, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Жариков А.Ю., д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии им. проф. В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул)

Каракулова Е.В., д-р фарм. наук, проф. кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Лаврентьева Л.И., д-р фарм. наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль)

Мадонов П.Г., д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет (Новосибирск)

Фоминых С.Г., д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, Омский государственный медицинский университет (Омск)

Шертаева К.Д., д-р фарм. наук, проф., зав. кафедрой организации и управления фармацевтического дела, Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Казахстан)

JOURNAL of SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

Vol. 10, No. 1 (2026)

Quarterly
Founded in 2017

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is a successor to the "Medicine and Education in Siberia" online media that has been published since 2006. By the decision of the Presidium of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, the journal is included in the List of periodicals recommended for the publication of works by applicants for scientific degrees.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is registered with the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Registration certificate PI No. FS 77-72398 dated Febr. 28, 2018.

The **Journal of Siberian Medical Sciences** is indexed in the RSCI, registered in CrossRef since 2018, all articles are indexed using a DOI digital identifier.

The editors of the journal observe the guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Articles submitted for publication in the journal are independently reviewed and checked for originality. When reprinting materials from the Journal of Siberian Medical Sciences, reference to the source is required.

The magazine is distributed free of charge. Distribution area: Russian Federation, CIS countries, foreign countries. The electronic version (annotated content) is available at: <http://jsms.ngmu.ru>, <https://elibrary.ru>

EDITORIAL COUNCIL

CHAIRMAN

Marinkin I.O., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EDITOR-IN-CHIEF

Pospelova T.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kuznetsova V.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

EXECUTIVE SECRETARY

Zakharova X.L., editor of the Publishing and Printing Center, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Voevoda M.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Gromb S., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Bordeaux Segalen University (France, Bordeaux)

Davidovich I.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Zhdanov V.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head, Scientific Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (RAS) (Tomsk)

Lokshin V.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, President of the Kazakhstan Association of Reproductive Medicine, General Director of International Clinical Center for Reproductology PERSONA (Kazakhstan, Almaty)

Puzyrev V.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Scientific Research Institute of Medical Genetics, Head of the Department of Medical Genetics (Tomsk)

Ruzicka Thomas, MD, PhD, Prof., Head of Department of Dermatology and Allergy, Ludwig-Maximilian University of Munich (Germany, Munich)

Semyonov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Medical University (Republic of Belarus)

Federico M., MD, PhD, Prof., Head of the Department of Medical Oncology, Department of Diagnostic Medicine, Clinical and Public Health Care of the University of Modena and Reggio Emilia (Italy, Modena)

Shkurupiy V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

FOUNDER

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 222-32-04
E-mail: rector@ngmu.ru, Web: www.ngmu.ru

EDITORIAL OFFICE AND PUBLISHER ADDRESS

Novosibirsk State Medical University:
52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
Tel./fax: +7 (383) 229-10-82.
e-mail: mos@ngmu.ru, web: <http://jsms.ngmu.ru>

EDITORIAL BOARD

3.1. CLINICAL MEDICINE

Abramovich S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Physiotherapy and Balneology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Bitter Istvan, MD, PhD, Prof., Chair Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis University (Hungary, Budapest)

Evtropov A.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Microbiology, Virusology and Immunology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Karbyшева N.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Kovalenko A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, Medical Genetics and Medical Rehabilitation, Kemerovo State Medical University (Kemerovo)

Kuleshov V.M., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Kurushina O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology, Volgograd State Medical University (Volgograd)

Molchanova E.E., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk)

Momot A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Nursing, Altai State Medical University (Barnaul)

Mordyk A.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University (Omsk)

Nilsson Peter M., MD, Prof., Department of Clinical Sciences, Lund University (Lund, Sweden)

Okhlopov V.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector of the Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology (Moscow)

Sagitova G.R., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Pediatrics with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University (Astrakhan)

Samoilova J.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Pediatrics with a course of Endocrinology, Prof. of the Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Selyatitskaya V.G., MD, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Chief Researcher, Laboratory of Endocrinology,

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk)

Senkevich O.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatology with the Course of Emergency Medicine, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Smagina I.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery with a Postgraduate Education Course, Altai State Medical University (Barnaul)

Trofimenko I.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Clinical Allergy and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Irkutsk)

Fedorov I.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Filyuk O.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khaidikova S.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Khokhlova Z.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Novokuznetsk State Institute for Advanced Medical Education – Branch of the Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education (Novokuznetsk)

Khryanin A.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Tskhay V.B., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Shaposhnik I.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Yahontov D.A., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

3.3. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

Alyabev F.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk)

Kazachkov E.L., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological

Anatomy and Forensic Medicine named after prof. V.L. Kovalenko, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Logvinov S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Vice Rector for Study, Head of the Department of Histology, Fetology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk)

Nadeev A.P., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Petrek Martin, MD, PhD, Prof., Head of the Department of Pathological Physiology, Palacký University of Olomouc (Czech Republic, Olomouc)

Savchenko S.V., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Sazonova E.N., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Vice-Rector for Research, Far Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Shevela A.I., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk)

3.4. PHARMACEUTICAL SCIENCES

Belousov M.V., MD, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University (Tomsk)

Zharikov A.Yu., Dr. Sci. (Biol.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology named after professor V.M. Bryukhanov, Vice-Rector for Research and Innovation, Altai State Medical University (Barnaul)

Karakulova E.V., Dr. Sci. (Pharm.), Prof. of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University (Tomsk)

Lavrenteva L.I., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Prof., Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy, Dean of the Faculty of Pharmacy, Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl)

Madonov P.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk)

Fominykh S.G., MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Prof., Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University (Omsk)

Shertaeva K.D., Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Head of the Department of Organization and Management of Pharmaceutical Affairs, South Kazakhstan Medical Academy (Kazakhstan, Shymkent)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Воропаева Е.Н., Кузнецова И.А., Нестерец А.М., Минних С.В., Нечунаева И.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И.** Спектр мутаций при впервые диагностированных острых миелоидных лейкозах в г. Новосибирске. 7
- Метр В.Н., Кильдюшов Е.М., Лихачева С.Н., Крылов А.Ю.** Установление прижизненности повреждений кожных покровов иммуногистохимическим методом с использованием маркера TNF- α 21
- Малаева Е.Г., Стома И.О.** Инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени 32
- Соколов Д.В., Пирогова Л.А.** Адаптированный комплекс нейромоторных упражнений в реабилитации постинсультных пациентов: оценка влияния на двигательную функцию верхней конечности 45
- Буланов Д.В., Коломыцев Ф.П.** Синовиальная саркома: клинико-морфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-биологическая характеристика в прогнозировании исходов 56
- Альрухаие Р., Суслина С.Н.** Исследование возможности получения твердых дисперсий триметазида дигидрохлорида пролонгированного высвобождения 73
- Джупарова И.А., Харина И.А., Джупаров А.С., Гербер А.А.** Разработка модели проектирования социально ориентированных технологий лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом 2 типа. . . 85
- Изигина Е.Э., Якушева Е.Н., Артемьева Г.Б., Титов Д.С., Бокова Д.П.** Фармакоэкономическое исследование каптоприла, эналаприла и лизиноприла, выполненное с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цена. 102
- Панина К.А., Игнатова Т.Н., Михайловский А.М., Тен М.Б.** Противотуберкулезная иммунизация и ее осложнения у детей Оренбургской области 126
- Моор Ю.В., Поспелова Т.И.** Новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология». 143

ОБЗОРЫ

- Карпович Г.С., Андреев С.С., Куимова И.В., Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Залялов В.Ф.** Иммунопатогенез нейровоспаления – современная концепция (обзор литературы) 157

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

- Voropaeva E.N., Kuznetsova I.A., Nesterets A.M., Minnikh S.V., Nechunaeva I.N., Maksimov V.N., Pospelova T.I.** Spectrum of mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemias in Novosibirsk 7
- Metr V.N., Kildyushov E.M., Likhacheva S.N., Krylov A.Yu.** Estimation of vitality of skin injuries by immunohistochemistry using TNF- α 21
- Malaeva E.G., Stoma I.O.** Urinary tract infections in liver cirrhosis 32
- Sokolov D.V., Pirogova L.A.** An adapted sequence of neuromotor exercises in the rehabilitation of post-stroke patients: evaluation of the impact on the upper extremity motor function 45
- Bulanov D.V., Kolomytsev F.P.** Synovial sarcoma: clinical, morphological, immunohistochemical, and molecular-biological characteristics in outcome prediction. 56
- Alrouhayyah R., Suslina S.N.** Investigation of the possibility of obtaining prolonged-release solid dispersions of trimetazidine dihydrochloride 73
- Dzhuparova I.A., Kharina I.A., Dzhuparov A.S., Gerber A.A.** Development of a model for designing community-focused technologies of drug provision for patients with type 2 diabetes mellitus 85
- Izigina E.E., Yakusheva E.N., Artemyeva G.B., Titov D.S., Bokova D.P.** A pharmacoeconomic study of captopril, enalapril, and lisinopril using data from the State Register of Maximum Selling Prices 102
- Panina K.A., Ignatova T.N., Mikhajlovsky A.M., Ten M.B.** Vaccination against tuberculosis and its complications in children of the Orenburg region 126
- Moor Yu.V., Pospelova T.I.** A new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology 143

REVIEWS

- Karpovich G.S., Andreev S.S., Kuimova I.V., Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Zalyalov V.F.** Immunopathogenesis of neuroinflammation – a modern concept (literature review) 157

Спектр мутаций при впервые диагностированных острых миелоидных лейкозах в г. Новосибирске

Е.Н. Воропаева¹⁻³, И.А. Кузнецова⁴, А.М. Нестерец^{1,3}, С.В. Минних^{1,3}, И.Н. Нечунаева⁴,
В.Н. Максимов^{2,3}, Т.И. Поспелова²

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

⁴ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Различия в частоте и спектре мутаций при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) могут быть связаны с региональными особенностями воздействия факторов окружающей среды (ионизирующего излучения или химических мутагенов) и генетической предрасположенностью населения, при этом данные по российской популяции ограничены и представлены единичными публикациями с «узкой» географией и небольшим размером обследованных выборок.

Ц е л ь . Комплексный анализ мутаций в «горячих» точках генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* у больных ОМЛ, проживающих в г. Новосибирске.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Изучалась геномная ДНК, выделенная из костного мозга 128 больных с *de novo* ОМЛ. Скрининг мутаций p.W288Cfs*12 генов *NPM1* и *FLT3*-ITD проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами; мутаций p.R882 гена *DNMT3A*, p.D835 гена *FLT3*, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2* – методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Точную верификацию мутации выполняли прямым капиллярным секвенированием по Сэнгеру.

Р е з у л ь т а т ы . В группе исследования 42,2 % пациентов имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки. Суммарно у 22,6 % пациентов группы исследования выявлены мутации в «горячих» точках генов эпигенетической регуляции генома: *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*. При этом в половине случаев (51,9 %) с находками имели место мутации в двух и более проанализированных генах. Частота мутаций в группе исследования составила для p.R882 гена *DNMT3A* – 9,3 %, p.W288Cfs*12 гена *NPM1* – 14,8, *FLT3*-TKD и *FLT3*-ITD – 18,0, p.R132 гена *IDH1* – 5,5 и p.R140 гена *IDH2* – 10,2%, что соответствовало данным платформы cBioPortal for Cancer Genomics ($p > 0,05$). В изолированном варианте мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* была выявлена у 7 из 19 (36,8 %) пациентов с этой мутацией.

З а к л ю ч е н и е . Впервые получена комплексная картина спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3* и *NPM1* при *de novo* ОМЛ у пациентов, проживающих в Сибирском регионе. Более чем в трети случаев заболевания анализ «горячих» точек изучаемых генов позволяет предоставить информацию, важную для принятия клинически значимых решений.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *NPM1*, мутации, секвенирование, прогноз, таргетная терапия, минимальная остаточная болезнь.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Кузнецова И.А., Нестерец А.М., Минних С.В., Нечунаева И.Н., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Спектр мутаций при впервые диагностированных острых миелоидных лейкозах в г. Новосибирске // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-7-20

Поступила в редакцию 20.10.2025
Прошла рецензирование 04.12.2025
Принята к публикации 15.01.2026

Автор, ответственный за переписку
Воропаева Елена Николаевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: vena.81@mail.ru

Received 20.10.2025
Revised 04.12.2025
Accepted 15.01.2026

Corresponding author
Elena N. Voropaeva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: vena.81@mail.ru

Spectrum of mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemias in Novosibirsk

E.N. Voropaeva¹⁻³, I.A. Kuznetsova⁴, A.M. Nesterets^{1,3}, S.V. Minnikh^{1,3}, I.N. Nechunaeva⁴, V.N. Maksimov^{2,3}, T.I. Pospelova²

¹Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

⁴City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Differences in the frequency and spectrum of mutations in acute myeloid leukemia (AML) may be related to regional environmental factors (ionizing radiation or chemical mutagens) and the genetic predisposition of the population, while data on the Russian population are limited and presented in isolated publications with a “narrow” geography and a small sample size.

Aim. Comprehensive analysis of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* and *IDH2* genes in AML patients living in Novosibirsk.

Materials and methods. Genomic DNA isolated from the bone marrow of 128 patients with newly diagnosed AML was studied. p.W288Cfs*12 mutations of the *NPM1* and *FLT3*-ITD genes were screened by polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers; screening for the p.R882 mutation of the *DNMT3A* gene, p.D835 of the *FLT3* gene, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* gene was performed by PCR with analysis of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Exact verification of the mutation was carried out by direct capillary sequencing according Sanger.

Results. In the study group, in 42,2% of cases revealed some clinically, prognostically, and therapeutically significant findings. In total, 22,6% of the patients in the study group had mutations in the hot spots of the genes of epigenetic genome regulation: *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A*. At the same time, mutations in two or more analyzed genes occurred in half of the cases (51,9%) with findings. In the study group, the mutation rate was 9,3% for p.R882 of the *DNMT3A* gene, 14,8% for p.W288Cfs*12 in the *NPM1* gene, 18,0% for *FLT3*-TKD and *FLT3*-ITD, 5,5% for p.R132 of the *IDH1* gene, and 10,2% for p.R140 in the *IDH2* gene, which corresponded to data from the cBioPortal for Cancer Genomics ($p > 0,05$). In an isolated variant, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene was detected in 7 out of 19 (36,8%) patients with this mutation.

Conclusion. For the first time, a comprehensive picture of the spectrum of mutations in the analyzed hot spots of the *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, and *NPM1* genes was obtained in *de novo* AML in patients living in the Siberian region. In more than a third of cases, the analysis of the hot spots of the studied genes provides information important for making clinically significant decisions.

Keywords: acute myeloid leukemia, *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *NPM1*, mutations, sequencing, prognosis, targeted therapy, minimal residual disease.

Citation example: Voropaeva E.N., Kuznetsova I.A., Nesterets A.M., Minnikh S.V., Nechunaeva I.N., Maksimov V.N., Pospelova T.I. Spectrum of mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemias in Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):7-20. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-7-20

ВВЕДЕНИЕ

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) характеризуются клональной экспансией лейкозных недифференцированных кроветворных клеток в периферической крови, костном мозге и других органах и являются гетерогенными заболеваниями, связанными различными цито- и молекулярно-генетическими аномалиями. Критическую роль в возникновении и прогрессировании

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemias (AML) are characterized by clonal expansion of undifferentiated leukemic hematopoietic cells into the peripheral blood, bone marrow, and other organs, and are heterogeneous diseases associated with various cytogenetic and molecular genetic abnormalities. Epigenetic alterations in the genome of leukemic cells play a critical role in the initiation and progression of these hematologic malignancies [1].

данных гемобластозов играют нарушения эпигенетической регуляции работы генома лейкозных клеток [1].

За последние десятилетия развитие технологий позволило провести полногеномный анализ паттернов метилирования ДНК в гемопоэтических клетках. Установлены определяющая роль в процессах дифференцировки кроветворных элементов динамики метилирования и значительные изменения метилома при трансформации здоровых клеток в лейкозные [2]. Аберрантное метилирование ДНК рассматривается как отличительный признак ОМЛ, который считается мощным эпигенетическим маркером для ранней диагностики и прогнозирования исхода заболевания. В отличие от генетических изменений, обратимая природа эпигенетических модификаций является терапевтически привлекательной мишенью для лечения ОМЛ [3].

Метилирование ДНК – это динамическая эпигенетическая модификация, которая регулирует экспрессию генов. Метилирование ДНК катализируется тремя консервативными ДНК-метилтрансферазами (DNMTs). DNMT1 может точно воспроизводить ранее существовавший паттерн метилирования в родительской цепи ДНК на вновь синтезированную дочернюю цепь во время репликации ДНК, тогда как DNMT3A и DNMT3B отвечают за *de novo* метилирование неизменной ДНК-матрицы [2]. Мутации в *DNMT3A* имеют высокую распространенность у пациентов с лейкозом, составляя 20–25 % при первичном ОМЛ и 10 % при миелодиспластическом синдроме. При этом роль мутаций в *DNMT3B* в лейкогенезе менее существенна [4].

В настоящее время известны десятки генов, ассоциируемых с развитием ОМЛ. Однако среди них выделяют группу генов, характеризующихся наличием рекуррентных (повторяющихся) клинически значимых мутаций, которые влияют на прогноз заболевания, определяют эффективность лечения, являются мишенями для терапии и служат маркерами для отслеживания минимальной остаточной болезни (МОБ) [5]. К таковым относятся p.R882 гена *DNMT3A* (Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <https://www.omim.org/entry/602769>), p.W288Cfs*12 гена *NPM1* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/164040>), p.D835 генов *FLT3* и *FLT3-ITD* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/136351>), p.R132 гена *IDH1* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147700>), p.R140 гена *IDH2* (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147650>).

Сообщалось, что клональный гемопоэз, который является мощным фактором риска развития

Over the past decades, technological advancements have enabled genome-wide analysis of DNA methylation patterns in hematopoietic cells. The pivotal role of methylation dynamics in hematopoietic cell differentiation and the significant changes in DNA methylome during the transformation of healthy cells into leukemic ones have been established [2]. Aberrant DNA methylation is considered as a hallmark of AML, which is a powerful epigenetic marker for early diagnosis and prediction of the disease. Unlike genetic alterations, the reversible nature of epigenetic modifications represents an attractive target for AML treatment [3].

DNA methylation is a dynamic epigenetic modification that regulates gene expression. DNA methylation is catalyzed by three conserved DNA methyltransferases (DNMTs). DNMT1 can faithfully propagate the pre-existed methylation pattern in the parental DNA strand to the newly synthesized daughter strand during DNA replication, while DNMT3A and DNMT3B are responsible for *de novo* methylation at the unmodified DNA template [2]. Mutations in *DNMT3A* are highly prevalent in leukemia patients, accounting for 20–25% in *de novo* AML and 10% in myelodysplastic syndrome. At the same time, the role of mutations in the *DNMT3B* in leukemogenesis is less significant [4].

Currently, dozens of genes associated with the development of AML are known. However, among them, there is a group of genes characterized by the presence of recurrent clinically significant mutations that influence the disease prognosis, treatment efficacy, and serve as targets for therapy and markers for minimal residual disease (MRD) [5]. These include p.R882 of the *DNMT3A* gene (Mendelian Inheritance in Man (OMIM), <https://www.omim.org/entry/602769>), p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/164040>), p.D835 of the *FLT3* and *FLT3-ITD* genes (OMIM, <https://www.omim.org/entry/136351>), p.R132 of the *IDH1* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147700>), p.R140 of the *IDH2* gene (OMIM, <https://www.omim.org/entry/147650>).

It has been reported that clonal hematopoiesis, which is a strong risk factor for development of AML in the future, is often associated with somatic mutations in *DNMT3A*. Hematopoietic stem cells with mutations in this gene are in a preleukemic state and are prone to malignant transformation by acquiring additional genetic alterations, namely mutations in *FLT3*, *NPM1*, and *IDH1/2* [6, 7].

Although the mutational spectrum of AML has been extensively studied, the mutation rate may vary

в последующем ОМЛ, часто связан с соматическими мутациями в *DNMT3A*. Стволовые кроветворные клетки с мутациями в данном гене находятся в предлейкозном состоянии и легко подвергаются злокачественной трансформации, приобретая дополнительные генетические изменения, а именно мутации в *FLT3*, *NPM1* и *IDH1/2* [6, 7].

Несмотря на то, что мутационный спектр ОМЛ широко изучается, частота мутаций в разных регионах мира может быть различна [3], а данные по российской популяции ограничены. В доступной литературе найдены несколько отечественных исследований мутационного спектра в *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2* и *DNMT3A*, выполненных во взрослой когорте пациентов с ОМЛ. Публикаций, описывающих мутационный спектр в анализируемых генах при ОМЛ у пациентов, проживающих за Уралом, в доступной литературе не найдено. Помимо «узкой» географии представленных работ, обращает на себя внимание гетерогенность и небольшой размер обследованных выборок, а также широкий разброс получаемых частот. Например, частота выявления инсерций в 12-м экзоне, по данным отечественных работ, составила 10,7–33,3 % [8–11]. Частота миссенс-замен в «горячей» точке гена *DNMT3A* – кодоне 882 – от 7,1 до 12,2 % [9, 12, 13]. Изучение мутаций в *FLT3* проводилось наиболее активно. Частота мутаций типа *FLT3*-ITD, по данным авторов, варьировала от 13,8 до 25,0 % [9, 13, 14], тогда как мутаций типа *FLT3*-TKD – от 5,5 до 13,6 % [11–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести комплексный анализ мутаций в «горячих» точках генов *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* у больных ОМЛ, проживающих в крупном сибирском мегаполисе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы костного мозга были получены от 128 пациентов городского гематологического центра г. Новосибирска с впервые диагностированными ОМЛ. Диагноз ОМЛ был поставлен в соответствии с текущими критериями Классификации Всемирной организации здравоохранения [16, 17]. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике Новосибирского государственного медицинского университета. Работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association) 2000 г. и Протоколом Конвенции о правах человека и биомедицине (Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine)

across different regions of the world [3], and data on the Russian population remain limited. Several domestic studies on the mutation spectrum in *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2*, and *DNMT3A* in adult patients with AML have been found in the available literature. There are no publications in the available literature describing the mutation spectrum in the analyzed genes in AML patients living beyond the Urals. In addition to the “narrow” geography of these studies, attention is drawn to the heterogeneity and a small size of the cohorts, as well as the wide range in frequencies reported. For example, the incidence of insertions in exon 12, according to domestic studies, ranged from 10,7% to 33,3% [8–11]. The incidence of missense substitutions in codon 882, the hot spot of the *DNMT3A* gene, ranged from 7,1% to 12,2% [9, 12, 13]. Mutations in *FLT3* were studied most actively. The incidence of *FLT3*-ITD mutations, according to the authors, varied from 13,8% to 25,0% [9, 13, 14], while the incidence of *FLT3*-TKD mutations ranged from 5,5 to 13,6% [11–15].

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comprehensive analysis of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *NPM1*, *FLT3*, *IDH1*, and *IDH2* genes in AML patients residing in a major Siberian metropolis.

MATERIALS AND METHODS

Bone marrow samples were taken from 128 patients of City Hematological Center (Novosibirsk) with newly diagnosed AML. The diagnosis of AML was made in accordance with the current classification criteria of the World Health Organization [16, 17]. The study was approved by the Bioethics Committee of Novosibirsk State Medical University. The study was carried out in accordance with the World Medical Association's Helsinki Declaration of 2000 and the Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine of 1999. All patients signed a voluntary informed consent to participate in the study.

Genomic DNA was isolated using a magnetic particle kit (Biolabmix, Russia), according to the manufacturer's protocol, and then quantified using an Epoch spectrophotometer (BioTek, USA). Then, the DNA obtained was used as a template for amplification of the fragment of interest in genes studied.

Primers specially selected using Vector NTI software (Thermo Fisher, USA) for detecting mutations p.R882 of the *DNMT3A* gene, p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 of the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* genes (their sequences are given in Table 1) were synthesized by Biosynthesis LLC (Russia).

Таблица 1. Последовательности праймеров, температуры отжига и длины продуктов реакции
Table 1. Primer sequences, annealing temperatures, and product lengths

Тип мутации Type of mutation	Последовательность праймеров Primer sequences	Tm (°C)	Длина ПЦР продукта (п.н.)* PCR product length (b.p.)*	Эндонуклеаза рестрикции Restriction endonuclease
p.R882 <i>DNMT3A</i>	5'-ggcagaactaagcaggcgt-3' 5'-gcagtctctgcctcgcaat-3'	66	232	HinfI
p.W288Cfs*12 <i>NPM1</i>	5'-tttttccaggctattcaag-3' 5'-ctgttacagaaatgaataagacgg-3'	52	107 и более 107 and more	–
<i>FLT3</i> -TKD	5'-ctatattcactttgtttgttcacatcatcatgg-3' 5'-tgcccctgacaacatagttggaatcactcatggaat-3'	56	293	HinfI
<i>FLT3</i> -ITD	5'-cctctatctgcagaactgcc-3' 5'-cattttgacggcaacctg-3'	66	375 и более 375 and more	–
p.R132 <i>IDH1</i>	5'-caaattgtccactatcactc-3' 5'-ttgatcccataagcatgt-3'	59	202	TaqI
p.R140 <i>IDH2</i>	5'-aattctggttgaaagatggc-3' 5'-agagacaagaggatggctag-3'	64	289	HpaII

* п.н. – пар нуклеотидов.

* b.p. – base pairs.

1999 г. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Геномная ДНК выделялась с помощью набора на магнитных частицах (Biolabmix, Россия), согласно протоколу производителя, и затем количественно определялась с помощью спектрофотометра Epoch (BioTek). В дальнейшем полученную ДНК использовали в качестве матрицы для амплификации нужного фрагмента исследуемых генов.

Специально подобранные в программе Vector NTI (Thermo Fisher, США) праймеры для детекции мутаций p.R882 гена *DNMT3A*, p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2*, последовательности которых приведены в табл. 1, синтезированы ООО «Биосинтез» (Россия). Амплификацию проводили на термоциклере «Терцик» («ДНК-Технология», Россия).

Наличие мутаций p.W288Cfs*12 генов *NPM1* и *FLT3*-ITD, которые отличаются значительным разнообразием как по своей локализации, так и по величине вставок нуклеотидов, выявляли при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с фланкирующими праймерами [18]. Детекция p.R882 гена *DNMT3A*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2* проводилась методом ПЦР с анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Для точной верификации мутации образцы секвенированы на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3500

Amplification was performed using a thermocycler Thercyc (DNA Technology, Russia).

The presence of p.W288Cfs*12 mutations of the *NPM1* and *FLT3*-ITD genes, which are characterized by significant diversity both in their localization and in the size of nucleotide insertions, was detected using polymerase chain reaction (PCR) with flanking primers [18]. Such mutations as p.R882 in the *DNMT3A* gene, p.D835 in the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 in the *IDH1* gene, and p.R140 in the *IDH2* gene were detected using PCR with restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). For exact verification of mutations, the samples were sequenced on an Applied Biosystems 3500 automated sequencer (USA) according to the manufacturer's protocol, using the same primers as for the stage of screening.

A visualization of the spectrum of mutations in the hot spots of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, and *DNMT3A* genes for each AML case was achieved using the Oncoprinter tool [19].

RESULTS

A set of oligodeoxyribonucleotide primers designed for rapid screening and subsequent exact identification of the recurrent mutations p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 in the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 in the *IDH1* gene, and p.R140 in the *IDH2* gene in AML demonstrated high specificity and diagnostic accuracy (Fig. 1).

In 9,3% of all patients from our cohort, single nucleotide substitutions in p.R882 of the *DNMT3A* gene were detected, including p.R882H in 8 cases

(США) по протоколу фирмы-изготовителя с применением тех же праймеров, что и на этапе скрининга.

Визуальное представление спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* в каждом из случаев ОМЛ получено с применением сервиса Oncoprinter [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработанный набор олигонуклеотидных праймеров для быстрого скрининга и последующей точной идентификации рекуррентных мутаций p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, p.D835 генов *FLT3* и *FLT3*-ITD, p.R132 гена *IDH1*, p.R140 гена *IDH2* при ОМЛ показал высокую специфичность и точность диагностики (рис. 1).

У 9,3 % лиц группы исследования были выявлены однонуклеотидные замены в p.R882 гена *DNMT3A*, в том числе p.R882H в восьми и p.R882P в одном случае, а также три синонимичные замены.

У 14,8 % больных выявлена мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, из них 16 человек с инсерцией типа А, один человек с инсерцией типа В и два человека с новыми ранее не описанными вставками.

Суммарно частота мутаций *FLT3*-TKD и *FLT3*-ITD составила 18,0 %. У 3,9 % пациентов обнаружена мутация p.D835 гена *FLT3*, из них по два случая p.D835H и p.D835Y, а также один случай p.D835N. Еще 14,1% больных имели *FLT3*-ITD различной протяженности и локализации, а именно: c.563_564ins18b.p., c.574_575ins56b.p.fs11X, c.594ins36b.p., c.597_598ins48b.p., c.600ins12b.p., c.601ins18b.p., c.601_602ins36b.p., c.602_603ins18b.p., c.605_606ins18b.p., c.606_607ins137b.p., c.612+1ins48b.p., c.612ins70b.p., c.613ins63b.p., c.613_614ins45b.p., c.612-613ins60b.p., c.613_614ins63b.p., c.612-613ins84b.p., c.613_614ins167b.p.

У 5,5 % пациентов обнаружена мутация p.R132 гена *IDH1*, из них три человека с p.R132H, два – с p.R132C и по одному – с p.R132S и p.R132L соответственно.

У 10,2 % больных выявлена мутация p.R140 гена *IDH2*, из них одиннадцать случаев p.R140Q и один случай p.R140W.

В целом в обследованной группе пациентов частоты мутаций соответствовали данным платформы cBioPortal for Cancer Genomics для пациентов с ОМЛ (табл. 2): для мутации *DNMT3A* p.R882 – 11,0 %, *NPM1* p.W288Cfs*12 – 18,1, *FLT3*-ITD – 16,1, *FLT3*-TKD – 5,8, *IDH1* p.R132 – 7,8 и *IDH2* – 9,8 % пациентов [20].

and p.R882P in one case, as well as three synonymous substitutions.

In 14,8% of patients, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene was detected; among them, 16 individuals had insertion type A, one individual had insertion type B, and two individuals had novel, previously undescribed insertions.

The overall rate of mutations of *FLT3*-TKD and *FLT3*-ITD genes was 18,0%. In 3,9% of patients, the p.D835 mutation of the *FLT3* gene was found (among them by two cases of p.D835H and p.D835Y), as well as one case of p.D835N. Also, 14,1% of patients had *FLT3*-ITD of varying lengths and localization, namely: c.563_564ins18b.p., c.574_575ins56b.p.fs11X, c.594ins36b.p., c.597_598ins48b.p., c.600ins12b.p., c.601ins18b.p., c.601_602ins36b.p., c.602_603ins18b.p., c.605_606ins18b.p., c.606_607ins137b.p., c.612+1ins48b.p., c.612ins70b.p., c.613ins63b.p., c.613_614ins45b.p., c.612-613ins60b.p., c.613_614ins63b.p., c.612-613ins84b.p., c.613_614ins167b.p.

In 5,5% of patients, the p.R132 mutation of the *IDH1* gene was detected. Among them, three individuals had p.R132H, two had p.R132C, and one each had p.R132S and p.R132L, respectively.

In 10,2% of patients, the p.R140 mutation of the *IDH2* gene was found. Among them, 11 cases of p.R140Q and one case of p.R140W were registered.

In general, in the cohort examined, the mutation rate corresponded to data from the cBioPortal for Cancer Genomics for AML patients (Table 2): for the *DNMT3A* p.R882 mutation – 11,0%, *NPM1* p.W288Cfs*12 – 18,1%, *FLT3*-ITD – 16,1%, *FLT3*-TKD – 5,8%, *IDH1* p.R132 – 7,8%, and *IDH2* – 9,8% of patients [20].

Fig. 2 presents a co-mutation pattern in the hot spots of the genes analyzed. As can be seen from the figure, 42,2% (54/128) of patients had various clinically, prognostically, and therapeutically significant findings.

DISCUSSION

It has been established that without a study of the molecular genetic characteristics of AML, performed in a short time frame at the onset of the disease, the modern adequate and effective treatment of this disease is not possible.

This study has, for the first time, provided a comprehensive pattern of the spectrum of mutations in the hot spots of the *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, and *NPM1* genes analyzed in patients with newly diagnosed AML residing in Novosibirsk, which is of significant practical importance. A total of 29/128 (22,6%) patients from the cohort studied have mutations in the hot spots of the genes that are responsible for epigenetic regulation of genome: *IDH1*, *IDH2*, and

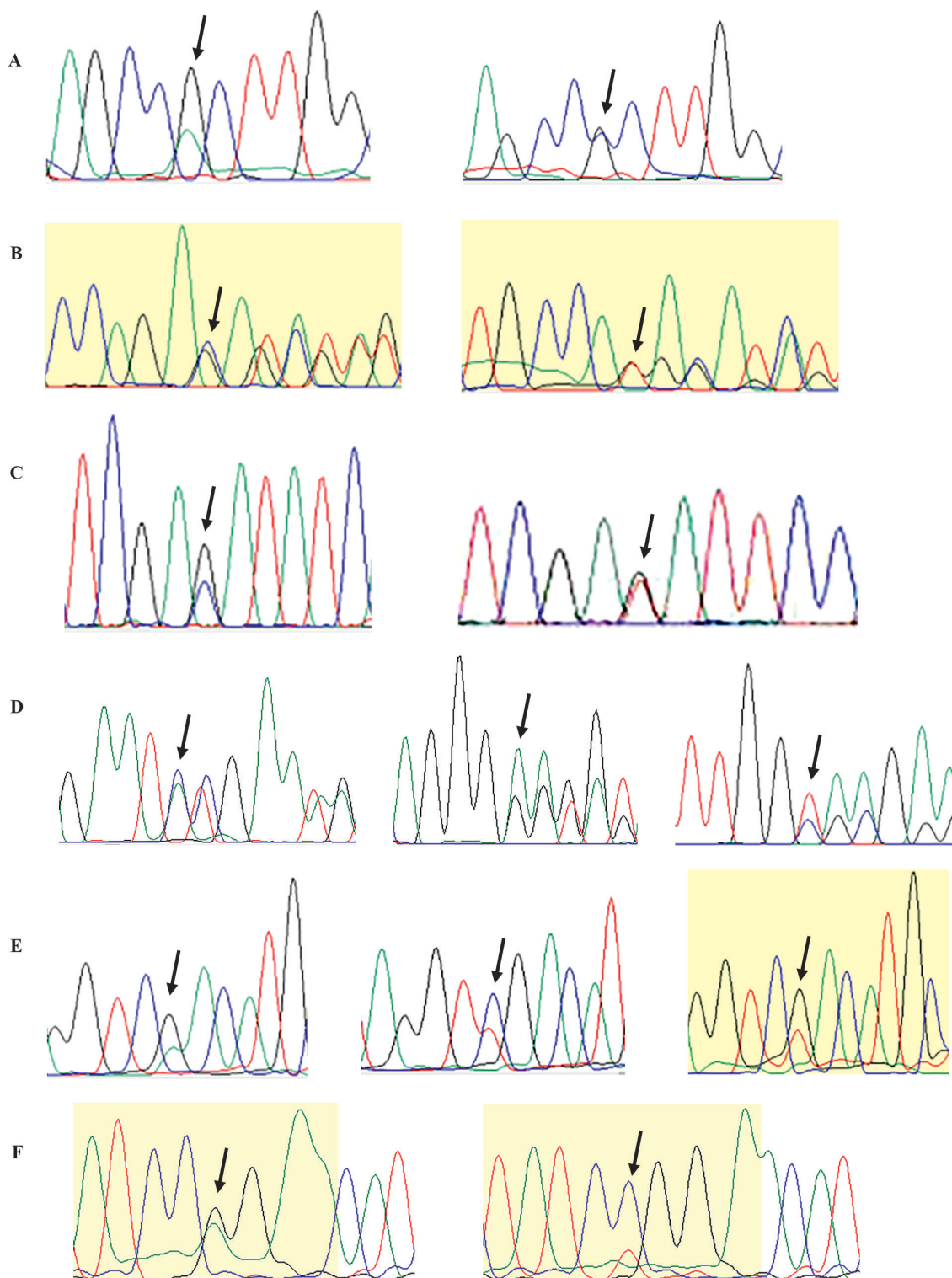


Рис. 1. Фрагменты хроматограмм секвенсов образцов ДНК, содержащих мутации:

A – p.R882H (слева) и p.R882P (справа) гена *DNMT3A*; **B** – p.W288Cfs*12 гена *NPM1* (вставка типа A (слева) и типа B (справа));

C – p.D835H (слева) и p.D835Y (справа) гена *FLT3*; **D** – c.597_598ins48b.p. (слева), c.613_614ins167b.p. (по центру) и c.612+1ins48b.p. (справа) гена *FLT3*; **E** – p.R132H (слева), p.R132C (по центру) и p.R132L (справа) гена *IDH1*;

F – p.R140Q (слева) и p.R140W (справа) гена *IDH2*

Fig. 1. The fragments of DNA sequence chromatograms of the samples with following mutations:

A – p.R882H (left) and p.R882P (right) of the *DNMT3A* gene; **B** – p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene (insertion type A (left) and insertion type B (right)); **C** – p.D835H (left) and p.D835Y (right) of the *FLT3* gene; **D** – c.597_598ins48b.p. (left), c.613_614ins167b.p. (center) and c.612+1ins48b.p. (right) of the *FLT3* gene; **E** – p.R132H (left), p.R132C (center) and p.R132L (right) of the *IDH1* gene;

F – p.R140Q (left) and p.R140W (right) of the *IDH2* gene

Таблица 2. Сравнение частот мутаций в «горячих» точках анализируемых генов в собственной группе исследования и выборке базы данных cBioPortal for Cancer Genomics**Table 2.** Comparison of mutation rate in hot spots of genes analyzed between our study group and the sample from the cBioPortal for Cancer Genomics

Мутации Mutations	Собственная выборка Our study (n = 128)	Выборка cBioPortal for Cancer Genomics cBioPortal for Cancer Genomics' Sample (n = 1567)	p
<i>DNMT3A</i> p.R882	12	173	0,393
<i>NPM1</i> p.W288Cfs*12	19	283	0,316
<i>FLT3</i> -ITD	5	253	0,537
<i>FLT3</i> -TKD	18	91	0,371
<i>IDH1</i> p.R132	7	122	0,343
<i>IDH2</i> p.R140	12	154	0,905

На рис. 2 представлена картина сочетанности мутаций в анализируемых «горячих» точках генов. Как видно из рисунка, 42,2 % (54/128) пациентов группы исследования имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что без исследования молекулярно-генетических характеристик ОМЛ, выполненного в сжатые сроки в дебюте заболевания, современное адекватное и эффективное лечение данного заболевания не представляется возможным.

В ходе данного исследования впервые получена комплексная картина спектра мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2*, *FLT3* и *NPM1* при *de novo* ОМЛ у пациентов, проживающих в г. Новосибирске, что имеет большое практическое значение. Суммарно 29/128 (22,6 %) пациентов группы исследования имеют мутации в «горячих» точках генов эпигенетической регуляции генома: *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A*. Эти данные подтверждают важность нарушения метилирования ДНК в патогенезе ОМЛ. При этом у 28/54 (51,85 %) обследованных выявляются мутации в 2 и более проанализированных генах, что отражает процессы накопления генетических нарушений в ходе эволюции опухолевого клона от этапа клонального кроветворения в клинически манифестный ОМЛ [21].

Установлено, что более чем в трети случаев заболевания (42,2 %) анализ «горячих» точек изучаемых генов позволяет предоставить информацию, важную для принятия клинических решений. Персонализированный подход, основанный на знании мутационного спектра лейкоза у конкретного пациента, позволяет в боль-

DNMT3A. These data confirm the significance of DNA methylation abnormalities in the pathogenesis of AML. At the same time, mutations in 2 or more genes were detected in 28/54 (51,85%) patients, which reflects accumulation of genetic mutations during the evolution of the tumor clone from the stage of clonal hematopoiesis to clinically manifest AML [21].

It was found that in more than a third of cases (42,2%), the analysis of the hot spots of the genes studied allows to provide important information for making clinical decisions. A tailored approach, based on knowledge of the spectrum of mutations in a specific AML patient, allows for achieving remission in a higher percentage of cases, increasing its duration, and enabling early pre-clinical diagnosis of disease relapse.

Thus, the presence of the mutations analyzed significantly influences the management tactics, prognosis, and choice of a therapy regimen. For example, isolated p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene was detected in 7/19 (36,8%) patients from our cohort, which is prognostically favorable regardless of the patient's age, and shows the absence of indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation during the first complete remission. At the same time, co-mutations in other genes (*FLT3*, *IDH1*, and *IDH2*) occurring in the rest 12/19 (63,2%) patients offset the favorable prognostic value of p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene.

No less important is the fact that, provided the mutation type is accurately identified, mutations can be used for minimal residual disease (MRD) monitoring in AML patients. Thus, in every seventh patient from the studied group, the p.W288Cfs*12 mutation of the *NPM1* gene can serve as an independent target for the molecular assessment of MRD, whereas mutations in the *FLT3*, *IDH1*, and *IDH2* genes are only complementary to other markers [18].

All patients with mutations in the *FLT3* gene – which, as it was shown in the study, accounts for



Рис. 2. Спектр мутаций в анализируемых «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* в каждом из проанализированных случаев острого миелоидного лейкоза
Fig. 2. The spectrum of mutations in the hot spots of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes for each analyzed case of acute myeloid leukemia

шем проценте случаев добиться ремиссии, увеличить ее продолжительность, а также проводить раннюю доклиническую диагностику рецидива заболевания.

Так, наличие анализируемых нами мутаций существенно влияет на тактику ведения пациента, его прогноз и выбор терапии заболевания. Например, в изолированном варианте мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* была выявлена у 7/19 (36,8 %) пациентов группы исследования, что имеет благоприятное прогностическое значение вне зависимости от возраста больного и свидетельствует об отсутствии показаний к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в течение первой полной ремиссии. В то же время сочетанные мутации в других генах (*FLT3*, *IDH1* и *IDH2*), имеющие место быть у оставшихся 12/19 (63,2 %) пациентов, нивелируют благоприятное прогностическое значение p.W288Cfs*12 гена *NPM1*.

Не менее важен тот факт, что при условии точной идентификации типа мутации могут использоваться для отслеживания минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов с ОМЛ. Так, у каждого седьмого пациента из группы исследования мутация p.W288Cfs*12 гена *NPM1* может служить самостоятельной мишенью для молекулярной оценки МОБ, тогда как мутации в генах *FLT3*, *IDH1* и *IDH2* – только в дополнение к другим маркерам [18].

Все пациенты с мутациями в гене *FLT3*, а это, как показало данное исследование, каждый пятый пациент с ОМЛ нашей выборки, получают терапию таргетными препаратами – ингибиторами *FLT3*. Для них в перечень оцениваемых мишеней МОБ обязательно должны быть включены *FLT3*-ITD и/или p.D835 гена *FLT3* в зависимости от типа выявленной мутации [20].

В настоящее время ингибиторы изоцитратдегидрогеназ, такие как ивосидениб и энзалутамид, не входят в протоколы терапии пациентов с ОМЛ, согласно Российским клиническим рекомендациям [22]. Однако рекомендации European LeukemiaNet свидетельствуют о необходимости включения в перечень оцениваемых мишеней МОБ мутаций в генах *IDH1* и *IDH2* у больных, получающих терапию данными таргетными препаратами [5, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди десятков генов, мутации в которых приводят к развитию ОМЛ, часть характеризуется наличием рекуррентных клинически значимых мутаций, которые влияют на прогноз

every fifth AML patient from our cohort – receive targeted *FLT3* inhibitor therapy. For these patients, *FLT3*-ITD and/or p.D835 of the *FLT3* gene must necessarily be included in the panel of evaluated MRD targets, depending on the type of mutation identified [20].

Currently, isocitrate dehydrogenase inhibitors, such as ivosidenib and enzalutamide, are not included in the treatment regimens for AML patients according to the Russian Clinical Guidelines [22]. However, the European LeukemiaNet Guidelines indicate the necessity of including mutations in the *IDH1* and *IDH2* genes into the panel of MRD actionable targets for patients receiving therapy with these targeted drugs [5, 23].

CONCLUSION

Among dozens of genes whose mutations lead to developing AML, some are characterized by the presence of recurrent clinically significant mutations. These mutations influence the disease prognosis, determine treatment efficacy, and serve as therapeutic targets and as markers for MRD monitoring. As part of this study, a set of oligodeoxyribonucleotide primers was developed for rapid screening and subsequent exact identification of a number of several mutations by direct capillary sequencing: p.R882 of the *DNMT3A* gene, p.W288Cfs*12 of the *NPM1* gene, p.D835 of the *FLT3* and *FLT3*-ITD genes, p.R132 of the *IDH1* gene, and p.R140 of the *IDH2* gene. The mutation rate obtained during the study corresponded to data on studies of AML patients using next-generation sequencing from the cBioPortal for Cancer Genomics. A comprehensive analysis of tumor tissue DNA from 128 AML patients showed that in the examined group, 42,2% of patients had some clinically, prognostically, and therapeutically significant findings. Thus, the study of the proposed panel of gene mutations during the diagnosis carrying out in specialized medical institutions may enable a tailored approach to management of AML patients, based on knowledge of the spectrum of mutations of leukemia, leading to achieving remission in a higher percentage of cases, increasing its duration, and facilitating early pre-clinical diagnosis of disease relapse.

Research funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 25-25-20030) and the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk region (Agreement No. 30-2025-000978).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

заболевания, определяют эффективность лечения, являются мишенями для терапии и служат маркерами для отслеживания МОБ. В рамках данного исследования разработан набор олигонуклеотидных праймеров для быстрого скрининга и последующей точной идентификации ряда таких мутаций методом прямого капиллярного секвенирования: p.R882 гена *DNMT3A*, p.W288Cfs*12 гена *NPM1*, p.D835 гена *FLT3* и *FLT3-ITD*, p.R132 гена *IDH1* и p.R140 гена *IDH2*. Полученные частоты мутаций соответствовали данным исследования пациентов с ОМЛ методами секвенирования нового поколения, представленным в cBioportal for Cancer Genomics. Комплексный анализ ДНК опухолевой ткани 128 больных ОМЛ показал, что в обследованной группе 42,2 % пациентов имели те или иные клинически, прогностически и терапевтически значимые находки. Таким обра-

зом, исследование предложенной панели генных мутаций в диагностической практике специализированных лечебных учреждений может позволить осуществлять персонализированный подход к ведению больных ОМЛ, основанный на знании мутационного спектра лейкоза, в большем проценте случаев добиться ремиссии, увеличить ее продолжительность, а также проводить раннюю доклиническую диагностику рецидива заболевания.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 25-25-20030) и Министерства науки и инновационной политики Новосибирской области (№ 30-2025-000978).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chakraborty S., Park C.Y. Pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(11):1522-1534. DOI: 10.1007/s11864-022-01021-8.
2. Yang X., Wong M.P.M., Ng R.K. Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia and its clinical implications // *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4576. DOI: 10.3390/ijms20184576.
3. Sirirat T., Chuncharunee S., Nipaluk P. et al. Mutation analysis of isocitrate dehydrogenase (IDH1/2) and DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) in Thai patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(2):413-420. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.2.413.
4. Schmutz M., Zucknick M., Schlenk R.F. et al. Predictive value of DNA methylation patterns in AML patients treated with an azacytidine containing induction regimen // *Clin. Epigenetics.* 2023;15(1):171. DOI: 10.1186/s13148-023-01580-z.
5. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN // *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
6. Loberg M.A., Bell R.K., Goodwin L.O. et al. Sequentially inducible mouse models reveal that *Npm1* mutation causes malignant transformation of *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis // *Leukemia.* 2019;33(7):1635-1649. DOI: 10.1038/s41375-018-0368-6.
7. Chow R.D., Velu P., Deihimi S. et al. Early drivers of clonal hematopoiesis shape the evolutionary trajectories of *de novo* acute myeloid leukemia // *medRxiv.* 2024:2024.08.31.24312756. DOI: 10.1101/2024.08.31.24312756.
8. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р. и др. Сравнительный анализ результатов типирования молекулярных повреждений гена *NPM1* при острых миелоидных лейкозах с использованием прямого автоматического секвенирования и иммуногисто-

REFERENCES

1. Chakraborty S., Park C.Y. Pathogenic mechanisms in acute myeloid leukemia. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2022;23(11):1522-1534. DOI: 10.1007/s11864-022-01021-8.
2. Yang X., Wong M.P.M., Ng R.K. Aberrant DNA methylation in acute myeloid leukemia and its clinical implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4576. DOI: 10.3390/ijms20184576.
3. Sirirat T., Chuncharunee S., Nipaluk P. et al. Mutation analysis of isocitrate dehydrogenase (IDH1/2) and DNA methyltransferase 3A (DNMT3A) in Thai patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017;18(2):413-420. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.2.413.
4. Schmutz M., Zucknick M., Schlenk R.F. et al. Predictive value of DNA methylation patterns in AML patients treated with an azacytidine containing induction regimen. *Clin. Epigenetics.* 2023;15(1):171. DOI: 10.1186/s13148-023-01580-z.
5. Döhner H., Wei A.H., Appelbaum F.R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022;140(12):1345-1377. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
6. Loberg M.A., Bell R.K., Goodwin L.O. et al. Sequentially inducible mouse models reveal that *Npm1* mutation causes malignant transformation of *Dnmt3a*-mutant clonal hematopoiesis. *Leukemia.* 2019;33(7):1635-1649. DOI: 10.1038/s41375-018-0368-6.
7. Chow R.D., Velu P., Deihimi S. et al. Early drivers of clonal hematopoiesis shape the evolutionary trajectories of *de novo* acute myeloid leukemia. *medRxiv.* 2024:2024.08.31.24312756. DOI: 10.1101/2024.08.31.24312756.
8. Vinogradov A.V., Rezaikin A.V., Salakhov D.R. et al. Comparative analysis of *NPM1* gene mutations detection results using sequencing and immunohistochemical technique. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2013; 4(46):124-127. (In Russ.)

- химического метода // Вестник Уральской медицинской академической науки 2013; 4(46):124-127.
9. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Сазонов С.В., Сергеев А.Г. Клинико-патогенетическая характеристика мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* и *WT1* у больных острыми миелоидными лейкозами в возрастной группе 15–45 лет // Гены и клетки. 2018; 13(3):70-74. DOI: 10.23868/201811036.
 10. Виноградов А.В., Резайкин А.В., Салахов Д.Р. и др. Детекция мутаций генов *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* и *WT1* при острых миелоидных лейкозах с нормальным кариотипом бластных клеток // Вестник уральской медицинской академической науки. 2016;2(57):89-101.
 11. Петрова Е.В., Мартынкевич И.С., Полушкина Л.Б. и др. Клинические, гематологические и молекулярно-генетические особенности острых миелоидных лейкозов с мутациями в генах *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* и *NPM1* // Гематология и трансфузиология. 2016;61(2):72-80. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80.
 12. Кашлакова А.И., Паровичникова Е.Н., Бидерман Б.В. и др. Определение молекулярно-генетического профиля у взрослых больных острыми миелоидными лейкозами методом секвенирования нового поколения // Гематология и трансфузиология. 2020;65(4):444-459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459.
 13. Белоцерковская Е.В., Зайкова Е.К., Петухов А.В. и др. Выявление мутаций генов эпигенетической регуляции генома *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* и их сочетания с мутациями *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами // Клиническая онкогематология. 2021;14(1):13-21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21.
 14. Раджабова А.М., Волошин С.В., Мартынкевич И.С. и др. Роль мутаций гена *FLT3* при острых миелоидных лейкозах: влияние на течение заболевания и результаты терапии // Гены и клетки. 2019; 14(1):55-61. DOI: 10.23868/201903007.
 15. Зайкова Е.К., Белоцерковская Е.В., Зайцев Д.В. и др. Молекулярная диагностика мутаций гена *FLT3* у пациентов с острыми миелоидными лейкозами // Клиническая онкогематология. 2020;13(2):150-160. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160.
 16. Huber S., Baer C., Hutter S. et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages // *Leukemia*. 2023;37(7):1413-1420. DOI: 10.1038/s41375-023-01909-w.
 17. Salman H. Comparative analysis of AML Classification Systems: Evaluating the WHO, ICC, and ELN frameworks and their distinctions // *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2915. DOI: 10.3390/cancers16162915.
 18. Воропаева Е.Н., Бурундукова М.В., Кузнецова И.А. и др. Частота и спектр инсерций в 12-м экзоне гена *NPM1* у пациентов с *de novo* острым миелоидным лейкозом, проживающих в крупном сибирском мегаполисе // Сибирский научный медицинский журнал. 2025;45(4):171-180. DOI: 10.18699/SSMJ20250418.
 19. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles
 9. Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Sazonov S.V., Sergeev A.G. Clinical and pathological features *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *NPM1*, *NRAS*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia patients aged 15–45 years old. *Genes and Cells*. 2018; 13(3):70-74. DOI: 10.23868/201811036. (In Russ.)
 10. Vinogradov A.V., Rezaykin A.V., Salakhov D.R. et al. *DNMT3A*, *FLT3*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NPM1*, *TP53* and *WT1* genes mutations detection in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2016;2(57):89-101. (In Russ.)
 11. Petrova E.V., Martynkevich I.S., Polushkina L.B. et al. Clinical, hematological and molecular-genetic features of acute myeloid leukemia with mutations in *FLT3*, *CKIT*, *NRAS* and *NPM1*. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):72-80. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-72-80. (In Russ.)
 12. Kashlakova A.I., Parovichnikova E.N., Biderman B.V. et al. Next-generation sequencing-based molecular genetic profiling in adults with acute myeloid leukaemia. *Hematology and Transfusiology*. 2020;65(4):444-459. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-444-459. (In Russ.)
 13. Belotserkovskaya E.V., Zaikova E.K., Petukhov A.V. et al. Identification of mutations in *IDH1/2*, *DNMT3A*, *ASXL1* genes of genome epigenetic regulation and their co-occurrence with *FLT3*, *NPM1*, *RUNX1* mutations in acute myeloid leukemia. *Clinical Oncohematology*. 2021;14(1):13-21. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-1-13-21. (In Russ.)
 14. Radzhabova A.M., Voloshin S.V., Martynkevich I.S. et al. Role of *FLT3* gene mutations in acute myeloid leukemia: effect on course of disease and results of therapy. *Genes and Cells*. 2019; 14(1):55-61. DOI: 10.23868/201903007. (In Russ.)
 15. Zaikova E.K., Belotserkovskaya E.V., Zaytsev D.V. et al. Molecular diagnosis of *FLT3* mutations in acute myeloid leukemia patients. *Clinical Oncohematology*. 2020;13(2):150-160. DOI: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-150-160. (In Russ.)
 16. Huber S., Baer C., Hutter S. et al. AML classification in the year 2023: How to avoid a Babylonian confusion of languages. *Leukemia*. 2023;37(7):1413-1420. DOI: 10.1038/s41375-023-01909-w.
 17. Salman H. Comparative analysis of AML Classification Systems: Evaluating the WHO, ICC, and ELN frameworks and their distinctions. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2915. DOI: 10.3390/cancers16162915.
 18. Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Kuznetsova I.A. et al. Frequency and spectrum of insertions in the *NPM1* gene exon 12 in patients with *de novo* acute myeloid leukemia living in a large Siberian metropolis. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):171-180. DOI: 10.18699/SSMJ20250418. (In Russ.)
 19. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U. et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal*. 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
 20. Voropaeva E.N., Burundukova M.V., Lyzlova A.A. et al. Mutations in the “hot spots” of the *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* and *DNMT3A* genes in acute myeloid leukemia. *Siberian Journal of Oncology*. 2025;24(1):125-141.

- using the cBioPortal // Sci. Signal. 2013;6(269):pl1. DOI: 10.1126/scisignal.2004088.
20. Ворopaева Е.Н., Бурундукова М.В., Лызлова А.А. и др. Мутации в «горячих» точках генов *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2* и *DNMT3A* при остром миелоидном лейкозе // Сибирский онкологический журнал. 2025;24(1):125-141. DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141.
 21. Dunn W.G., McLoughlin M.A., Vassiliou G.S. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy // J. Clin. Invest. 2024;134(19):e180065. DOI: 10.1172/JCI180065.
 22. Клинические рекомендации: Острые миелоидные лейкозы. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2 (дата обращения: 16.12.2025).
 23. Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S. et al. Leukocyte telomere length as an aging marker and risk factor for human age-related diseases // Advances in Gerontology. 2017;7(2):101-106. DOI: 10.1134/S2079057017020102.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ворopaева Елена Николаевна – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Кузнецова Ирина Андреевна – врач – лабораторный генетик ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

Нестерец Алина Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Минних Софья Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; младший научный сотрудник лабо-

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-1-125-141. (In Russ.)

21. Dunn W.G., McLoughlin M.A., Vassiliou G.S. Clonal hematopoiesis and hematological malignancy. *J. Clin. Invest.* 2024;134(19):e180065. DOI: 10.1172/JCI180065.
22. Clinical recommendations: Acute myeloid leukemia. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/131_2 (accessed 16.12.2025).
23. Maximov V.N., Malyutina S.K., Orlov P.S. et al. Leukocyte telomere length as an aging marker and risk factor for human age-related diseases. *Advances in Gerontology.* 2017;7(2):101-106. DOI: 10.1134/S2079057017020102.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Irina A. Kuznetsova – Clinical Geneticist, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

Alina M. Nesterets – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1432-0473.

Sofia V. Minnikh – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Acute Myeloid Leukemias, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0009-4015-4358.

Irina N. Nechunaeva – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Hematology, City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Vladimir N. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Medical Genetics and Biology, Novosibirsk State Medical University; Head, Laboratory of Molecular Genetic Research and Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – the Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of

ратории молекулярно-генетических исследований острых миелоидных лейкозов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0009-4015-4358.

Нечунаева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, заведующий отделением гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Установление прижизненности повреждений кожных покровов иммуногистохимическим методом с использованием маркера TNF- α

В.Н. Метр¹, Е.М. Кильдюшов², С.Н. Лихачева³, А.Ю. Крылов⁴

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³Управление судебно-гистологических экспертиз главного управления судебно-медицинских экспертиз центрального аппарата Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

⁴ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Установление прижизненности повреждений представляет собой одну из наиболее сложных и актуальных задач судебной медицины, имеющую неоспоримую значимость. Традиционные гистологические методы, основанные на оценке элементов воспалительной реакции, часто недостаточно чувствительны для диагностики повреждений, возникших незадолго до наступления смерти. Разработка и внедрение высокочувствительных молекулярно-морфологических методов является важным направлением развития экспертной практики. **Ц е л ь .** Оценка диагностической ценности такого иммуногистохимического маркера, как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), и метода количественного цифрового анализа для объективного установления прижизненного происхождения повреждений кожи, причиненных тупыми предметами.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено исследование образцов кожи от 14 трупов с документально подтвержденными прижизненными повреждениями (всего 28 срезов, 140 полей зрения). Изъятие образцов осуществлялось из области наружного повреждения, также изымался контрольный образец тканей из неповрежденной области. Парафиновые срезы окрашивались моноклональными антителами к TNF- α . Цифровые изображения анализировались с помощью программного обеспечения Fiji с применением цветовой деконволюции для выделения DAB-окраски и последующего определения площади экспрессии маркера в эпидермисе и дерме отдельно.

Р е з у л ь т а т ы . Обнаружено статистически значимое увеличение площади экспрессии TNF- α в зоне повреждения по сравнению с интактной кожей контрольных образцов. В эпидермисе разница по медианам составила –16,66 % ($p = 0,0002$), в дерме –7,93 % ($p = 0,0072$).

З а к л ю ч е н и е . Иммуногистохимическое выявление TNF- α в сочетании с количественным анализом цифровых изображений является высокоинформативным и объективным методом для установления прижизненности повреждений кожных покровов, который позволяет выявлять ранние молекулярные признаки альтерации, предшествующие морфологическим изменениям, и минимизирует субъективный фактор при интерпретации результатов, что повышает доказательственную ценность судебно-медицинского заключения.

Ключевые слова: прижизненность образования повреждений, иммуногистохимия.

Образец цитирования: Метр В.Н., Кильдюшов Е.М., Лихачева С.Н., Крылов А.Ю. Установление прижизненности повреждений кожных покровов иммуногистохимическим методом с использованием маркера TNF- α // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-21-31

Поступила в редакцию 17.12.2025
Прошла рецензирование 22.01.2026
Принята к публикации 04.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Метр Виталий Николаевич: УО «Гомельский государственный медицинский университет». 246000, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
E-mail: v.metr@mail.ru

Received 17.12.2025
Revised 22.01.2026
Accepted 04.02.2026

Corresponding author
Vitaliy N. Metr: Gomel State Medical University, 5, Lange str., Gomel, 246000, Republic of Belarus.
E-mail: v.metr@mail.ru

Estimation of vitality of skin injuries by immunohistochemistry using TNF- α

V.N. Metr¹, E.M. Kildyushov², S.N. Likhacheva³, A.Yu. Krylov⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Department of Forensic Histological Examinations, Directorate General of Forensic Medical Examinations, Central Office of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁴Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel, State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Estimation of wound vitality is one of the most challenging and urgent tasks in forensic medicine, having undeniable significance. Conventional histological methods, based on the assessment of inflammatory response elements, are often insufficiently sensitive for diagnosing injuries inflicted shortly before death. The development and implementation of highly sensitive molecular morphological methods is an important direction for advancing expert practice.

A i m . To evaluate the diagnostic value of such immunohistochemical marker as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and the method of quantitative digital analysis for the objective determination of the vitality of skin blunt force injuries.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Skin samples from 14 cadavers with documented antemortem injuries (28 sections, 140 fields of view) were analyzed. Samples were taken from the area of external injury, and a control tissue sample was also taken from an undamaged area. Paraffin-embedded sections were stained with monoclonal antibodies to TNF- α . Digital images were analyzed using Fiji software using color deconvolution to isolate DAB staining and subsequently determine the area of marker expression in the epidermis and dermis separately.

R e s u l t s . A statistically significant increase in the area of TNF- α expression was found in the damaged area compared to intact skin in control samples. In the epidermis, the difference in medians was -16,66% ($p = 0,0002$), and in the dermis -7,93% ($p = 0,0072$).

C o n c l u s i o n . Immunohistochemical detection of TNF- α in combination with quantitative analysis of digital image is highly informative and objective method for ascertaining the skin wound vitality. This approach allows for the identification of early molecular signs of alteration preceding morphological changes and minimizes the subjective factor during the interpretation of results, which increases the evidentiary value of the forensic medical report.

Keywords: wound vitality, immunohistochemistry.

Citation example: Metr V.N., Kildyushov E.M., Likhacheva S.N., Krylov A.Yu. Estimation of vitality of skin injuries by immunohistochemistry using TNF- α . *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):21-31. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-21-31

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика прижизненности образования повреждений является одним из важнейших вопросов судебной медицины, который имеет прямое юридическое значение, поскольку непосредственно предопределяет часть правовой оценки события.

Определение прижизненности происхождения повреждений – важнейший аспект судебно-медицинского исследования трупа, от научной обоснованности которого зависят не только выводы заключения эксперта, но и нередко дальнейший ход судебного разбирательства.

Совершенствование методов определения прижизненного происхождения повреждений

INTRODUCTION

Estimation of the wound vitality is one of the most important issues in forensic medicine that is legally valid, as it directly determines part of the legal evaluation of the event. Determination of wound vitality is a crucial aspect of forensic postmortem examination. On the medical scientific validity of this determination not only the conclusions of the expert's report, but also the subsequent course of legal proceedings often depend.

Improving methods for determining the antemortem origin of injuries remains a forensic medicine key area of development[1–3]. Current methods of forensic diagnostics of wound vitality, based

продолжает оставаться ключевым направлением развития судебной медицины [1–3]. Современные методы судебно-медицинской диагностики прижизненности повреждений, базирующиеся на анализе стадий воспалительно-репаративного процесса, обладают существенными ограничениями. Их главный недостаток – низкая эффективность при оценке повреждений, полученных в агональном периоде, непосредственно предшествующем наступлению смерти. Это связано с невозможностью достоверно подтвердить или опровергнуть прижизненное происхождение травм из-за недостаточной чувствительности методик. В частности, они не позволяют выявлять молекулярные маркеры, включая ключевые медиаторы воспаления [4, 5].

Макроскопические признаки прижизненного происхождения повреждений находят свое подтверждение на микроскопическом уровне. Такие морфологические маркеры, как кровоизлияния и динамика воспалительно-репаративных процессов, составляют основу традиционной диагностики прижизненных травм.

Современные научные достижения предоставляют экспертам комплексный диагностический инструментарий для установления прижизненного характера повреждений, включающий морфологический анализ, цитологические исследования и методы молекулярной биологии [6, 7]. Иммуногистохимические методы исследования обеспечивают достоверную диагностику прижизненности повреждений в тех случаях, когда традиционная световая микроскопия сосудисто-стромальных реакций оказывается недостаточно информативной – в частности, при смерти, наступившей до развития выраженной воспалительной реакции [8].

Традиционная визуальная оценка иммуногистохимических реакций, основанная на субъективной интерпретации степени экспрессии (отсутствует/слабая/умеренная/сильная), вносит элемент субъективности в диагностику прижизненных повреждений. Современные цифровые методы анализа, использующие количественные параметры (площадь окрашивания, оптическая плотность), позволяют минимизировать этот фактор, обеспечивая объективную верификацию результатов [9].

Данное исследование основано на оценке экспрессии маркера TNF- α (tumor necrosis factor) – воспалительного цитокина, вырабатываемого макрофагами/моноцитами в периоде острого воспаления, который отвечает за широкий спектр сигнальных событий внутри клеток, приводящих

on the analysis of the phases of the inflammatory-reparative response, have significant limitations. Their main drawback is their low effectiveness in assessing wounds inflicted during the agonal period immediately before death, which is associated with the inability to reliably confirm or refute the antemortem origin of injuries due to the insufficient sensitivity of these methods. In particular, they do not allow the identification of molecular markers, including key inflammatory mediators [4, 5].

Signs of wound vitality revealed during gross examination are confirmed by microscopy. Morphological markers such as hemorrhages and the dynamics of inflammatory-reparative response form the basis of traditional diagnosis of antemortem injuries.

Modern scientific advances provide experts with a comprehensive range of tools for estimating the antemortem origin of injury, including morphological analysis, cytological studies, and molecular biology methods [6, 7]. Immunohistochemical methods provide reliable diagnosis of wound vitality in cases when conventional light microscopy of vascular and stromal response is less informative, particularly in cases of death occurring before the development of a pronounced inflammatory response [8].

Traditional visual assessment of immunohistochemical reactions, based on subjective interpretation of the grade of expression (absent/weak/moderate/strong), introduces an element of subjectivity into the diagnosis of antemortem injuries. Modern digital methods using quantitative parameters (staining area, optical density) minimize this factor, ensuring objective verification of results [9].

This study is based on the assessment of the expression of TNF- α (tumor necrosis factor alpha), an inflammatory cytokine produced by macrophages/monocytes during acute inflammation, which is responsible for a wide range of signaling events within cells leading to necrosis or apoptosis [10]. Activated macrophages are the main, but not the only source of TNF- α , since many other cell types, such as helper T cells, natural killer cells, neutrophils, mast cells, eosinophils, and neurons, can also produce it [11, 12].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the diagnostic value of such marker as TNF- α in estimation of vitality of skin blunt force injuries (abrasions, wounds), using software for analyzing digital images.

к некрозу или апоптозу [10]. Активированные макрофаги являются основным, но не единственным источником TNF- α , поскольку многие другие типы клеток, такие как Т-хелперы, естественные клетки-киллеры, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и нейроны, также могут его продуцировать [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить диагностическую ценность маркера TNF- α при установлении прижизненности образования повреждений кожи (ссадин, ран), возникших от действия тупых предметов, с использованием программного обеспечения для анализа цифровых изображений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы результаты иммуногистохимических исследований, проведенных в 2023 г. отделом судебно-гистологических экспертиз центрального аппарата Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь.

Материал для исследования отбирали от трупов, соответствующих следующим критериям: давность смерти не превышала 24 ч – труп находился при комнатной температуре или 72 ч – труп находился в холодильной камере (+4...+10 °C). Все повреждения имели документально подтвержденное прижизненное происхождение. Критерий исключения: любые визуальные признаки гнилостных изменений, независимо от давности наступления смерти (гнилостная венозная сеть, трупная эмфизема, гнилостные пузыри).

Материал был получен от 14 умерших. Всего исследовано 28 срезов в 140 полях зрения. Изъятие образцов осуществлялось из области наружного повреждения, также изымался контрольный образец тканей из неповрежденной области на расстоянии не менее 15 см от повреждения или с контралатеральной стороны тела. Размеры фрагментов кожи не превышали 1,5–2,0 см в длину, 1,0–1,5 см в ширину и 0,5–0,8 см в толщину, материал изымался по периферии повреждения с захватом неповрежденной ткани. Материал забирали в 10% раствор нейтрального забуференного формалина, препараты маркировались. В емкость с фиксирующей жидкостью помещался объем материала не более чем на 1/3 объема жидкости. Полученные образцы тканей немедленно (или не позднее 15–20 мин после забора) помещали в фиксирующий раствор. Фиксация материала проводилась в течение 24–48 ч.

MATERIALS AND METHODS

In our study, the results of immunohistochemical examinations performed in 2023 by the Department of Forensic Histological Examinations of the Central Office of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus were used.

Samples for the study were taken from cadavers that met the following criteria: death within 24 h (the cadavers were kept at room temperature) or 72 h (the cadavers were kept in a refrigerated chamber (+4...+10°C)). All injuries were evidenced ante-mortem. Exclusion criteria: any visual signs of putrefactive changes, regardless of the time of death (putrefactive venous network, cadaveric emphysema, putrefactive blisters).

Skin tissue samples were taken from 14 cadavers. A total of 28 sections in 140 fields of view were examined. Samples were taken from the area of external skin lesion; also, a control sample was taken from an intact area at least 15 cm away from the lesion or from the contralateral side of the body. Skin samples did not exceed 1,5–2,0 cm in length, 1,0–1,5 cm in width, and 0,5–0,8 cm in thickness, and were taken on the periphery of the lesion including intact tissue. Samples were placed into 10% neutral buffered formalin and then labeled. A volume of the material no more than 1/3 of the volume of the liquid was placed in a container with fixative. The skin tissue samples obtained were immediately (or no later than 15–20 min after taking) placed in a fixative solution. The samples were fixed for 24–48 h. For subsequent histological examination, paraffin blocks were prepared at a paraffin temperature not exceeding 60°C. Then, 5- μ m-thick serial sections were obtained from each paraffin block, which were used for immunohistochemical analysis.

The analysis was performed using specific antibodies to TNF- α , which allowed for the detection and localization of the biomarkers of interest in the studied tissues. When the histological sections have been prepared, sequential specimen processing was performed. First, specimens were washed twice in phosphate buffer (pH 7,3) at an exposure of 5 min for each step. Then, primary antibodies to TNF- α (Abcam, UK) were applied at a dilution of 1:50, followed by incubation in a controlled-humidity chamber for 60 min at room temperature. After repeated two-fold washes in phosphate buffer (5 min each), secondary antibodies from a Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (Micro-polymer) with a 30-min incubation in controlled-humidity chamber were applied. The final step included last two washes in buffer solution and

Для последующего гистологического исследования изготавливали парафиновые блоки при температуре парафина, не превышающей +60 °С. Из каждого парафинового блока получали серийные срезы толщиной 5 мкм, которые затем использовали для проведения иммуногистохимического исследования.

Анализ проводили с применением специфических антител к TNF- α , что позволяло выявить и локализовать интересующие биомаркеры в исследуемых тканях. После подготовки гистологических срезов проводили последовательную обработку препаратов. Сначала выполняли двукратное промывание в фосфатном буфере (pH 7,3) с экспозицией 5 мин для каждого этапа. Затем наносили первичные антитела к TNF- α (Abcam, Великобритания) в разведении 1:50 с последующей инкубацией во влажной камере в течение 60 минут при комнатной температуре. После повторного двукратного промывания в фосфатном буфере (по 5 мин) проводили обработку вторичными антителами системы визуализации Mouse and Rabbit Specific HRP/DAB IHC Detection Kit (Micro-polymer) с 30-минутной инкубацией во влажной камере. Завершающий этап включал финальное двукратное промывание в буферном растворе и монтирование препаратов под покровные стекла с использованием монтажной среды Biomount (BioOptica, Италия). Проводился негативный контроль иммуногистохимического исследования [13].

Изготовленные срезы предварительно исследовали под световым микроскопом, после чего с использованием системы Motic EasyScan (Motic China Group Co., Ltd., КНР) делали цифровые сканы полученных срезов, которые затем изучались с применением программного обеспечения Motic VM 3.0 – Motic Digital Slide Assistant (Motic China Group Co., Ltd., КНР) при увеличении $\times 400$. В каждом отсканированном срезе исследовалось не менее пяти полей зрения, с последующим их фотографированием. После стандартной подготовки гистологических срезов проводили их предварительную оценку с использованием светового микроскопа. В рамках исследования каждого сканированного образца анализировали минимум пять репрезентативных полей зрения с обязательной их цифровой документацией (рис. 1). Полученные цифровые изображения открывались при помощи программного обеспечения Fiji [14]. Данное программное обеспечение распространяется с открытым исходным кодом (свободная лицензия GNU General Public License).

mounting the specimens under coverslips using a Biomount mounting medium (BioOptica, Italy). During immunohistochemical study negative control was used [13].

The sections were preliminarily examined under a light microscope; thereafter, digital scans of the sections were made using a Motic EasyScan scanner (Motic China Group Co., Ltd., PRC); then the sections were studied using the Motic VM 3.0 – Motic Digital Slide Assistant software (Motic China Group Co., Ltd., PRC) at a magnification of 400. In each section scanned, at least five fields of view were examined and their photographs were taken. After standard processing of histological sections, they were preliminarily assessed using light microscope. As part of the study of each scanned specimen, at least five representative fields of view were analyzed under mandatory digital documentation (Fig. 1). The digital images obtained were opened using Fiji software [14]. This software is distributed as open source (free license GNU General Public License).

Modern digital devices use RGB technology to render color, in which any hue is created by combining three essential colors – red, green, and blue. This combination determines the color of an individual pixel, which is the smallest element of a digital image. Consequently, the combination of all these pixels forms the complete image we see on the screen.

The color of immunohistochemical staining was extracted from the general color set of digital photographs using the Color Deconvolution function, which allows separating the colors present in the image with known RGB parameters of the pixels, one of which (Colour [2]) determines the color of the marker (chromogen – 3,3'-diaminobenzidine (DAB)): Colour [2]: R2: 0,268 G2: 0,57 B2: 0,776. As a result of applying the color deconvolution function, an “isolated” color was obtained from the original digital photograph, corresponding to the DAB chromogen (Fig. 2).

The images obtained during color deconvolution had clear negative staining, which was leveled out by adjusting the maximum and minimum threshold values for DAB staining before calculations were performed (Fig. 3).

Next, the analyzed area of the image was manually selected, avoiding obvious artifacts (section folds, dye grains, etc.), the stratum corneum, and, if possible, skin appendages and large vessels. For each digital photograph, two separate areas were analyzed: one for the epidermis and one for the dermis, respectively. The border of the epidermis area was

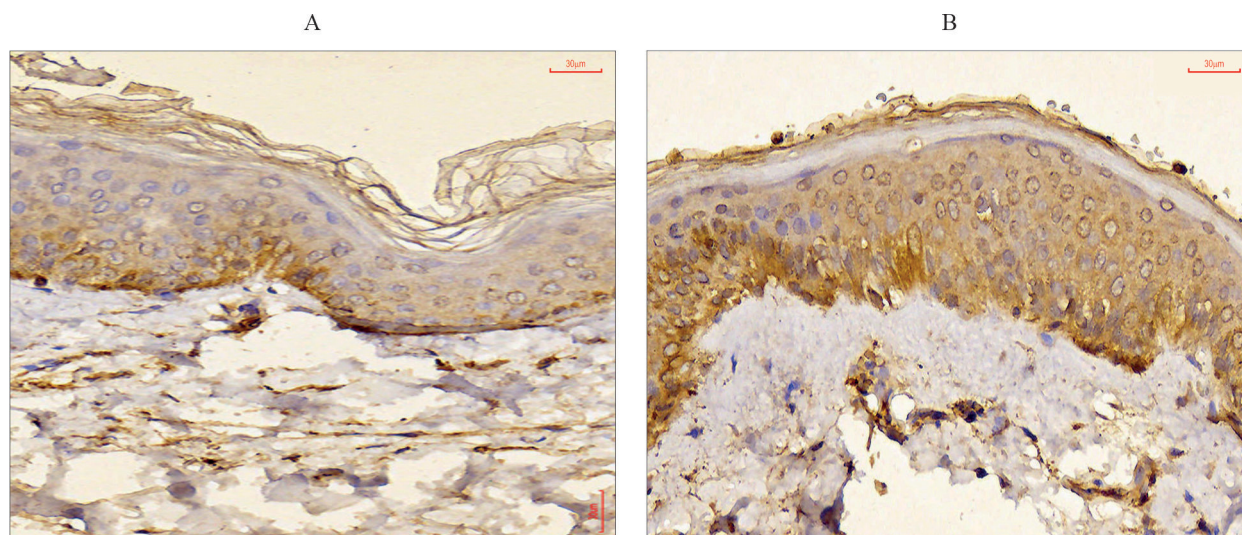


Рис. 1. Цифровые фотографии образцов (А – контрольный; В – из области повреждения) с экспрессией TNF- α .
Окрашивание – гематоксилин Майера. Увеличение $\times 400$
Fig. 1. Digital photographs of samples (A – from the control area; B – from the area of lesion) with TNF- α expression.
Stained with Mayer's hematoxylin. Magnification $\times 400$

Современные цифровые устройства используют технологию RGB для передачи цвета, в которой любой оттенок создается путем комбинации трех основных цветов – красного, зеленого и синего. Именно их сочетание определяет цвет отдельного пикселя, который является минимальным элементом цифрового изображения. В результате совокупность всех этих пикселей формирует целостную картинку, которую мы видим на экране.

Цвет иммуногистохимической окраски выделялся из общего пула цветов на цифровой фотографии при помощи функции Color Deconvolution (цветовая деконволюция), которая позволяет разделять имеющиеся цвета на изображениях с известными RGB параметрами пикселей и один из них (Colour [2]) определяет цвет маркера (хромоген – 3,3'-диаминобензидин (DAB)): Colour [2]: R2: 0,268 G2: 0,57 B2: 0,776. В результате применения функции цветовой деконволюции получали «изолированный» цвет из исходной цифровой фотографии, соответствующий DAB хромогену (рис. 2).

Полученные в результате цветовой деконволюции изображения имели очевидное фоновое окрашивание, которое перед проведением расчетов нивелировалось путем регулировки максимального и минимального пороговых значений для окрашивания DAB (рис. 3).

Далее в ручном режиме осуществлялось выделение области анализа изображения, при этом не допускалось попадания в нее явных артефактов

the basement membrane and the stratum lucidum. The dermis was examined from the basement membrane down to the subcutaneous fat, if present. Each area was analyzed separately using Fiji software. The expression area was detected, which represents objective data obtained by calculating the DAB (antigen expression area) staining area as a percentage of the selected area.

Similar measurements were done for each digital photograph (field of view), and the data obtained were then transferred in a Microsoft Excel spreadsheet. The spreadsheet included the number of analysis, number of image, as well as parameters for both the epidermis and dermis – both in the injured area and in the control area.

Statistical analysis of the data obtained was performed using GraphPad Prism 10 software. For normal distributed data, the Shapiro-Wilk test was used separately for values of the epidermis and dermis in both the damaged and control areas. The analysis revealed non-normally distributed data, which prompted the use of the non-parametric Mann-Whitney test (Mann-Whitney *U*-test or Wilcoxon signed-rank test).

RESULTS AND DISCUSSION

When evaluating the data obtained, it was found that the formation of abrasions and contused wounds due to blunt force trauma is accompanied by the expression of TNF- α in the damaged area both in the epidermis and in the dermis in comparison with intact skin from the control area.

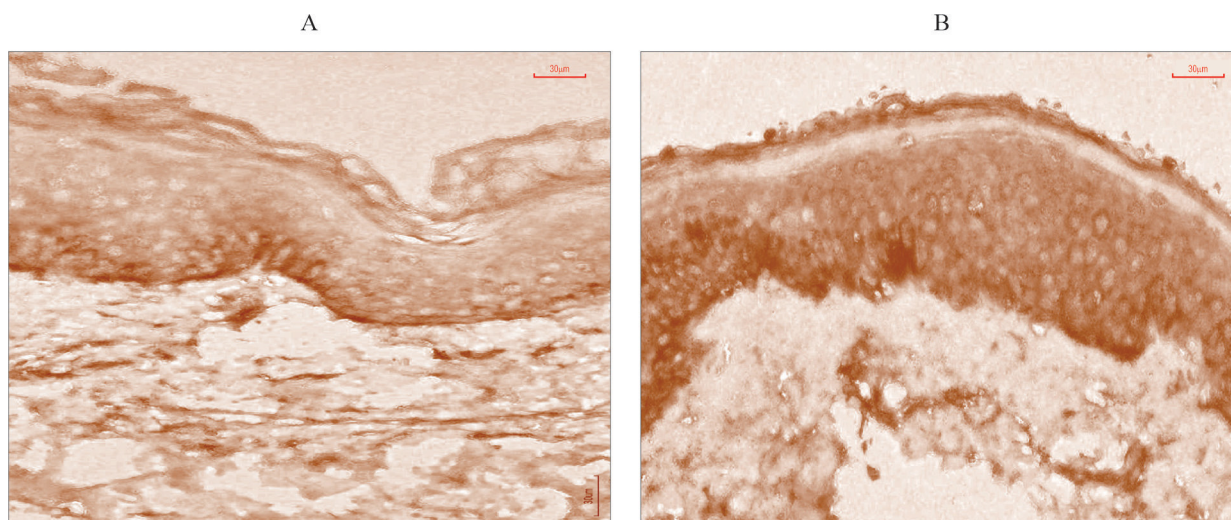


Рис. 2. Цифровые фотографии образцов из контрольной области (А) и области повреждения (В). Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к TNF-α после цветовой деконволюции с параметрами R2: 0,268; G2: 0,57; B2: 0,776. Увеличение ×400

Fig. 2. Digital photographs of samples from the control (A) and the lesion (B) areas. Immunohistochemical staining with antibodies to TNF-α after color deconvolution (R2: 0,268; G2: 0,57; B2: 0,776). Magnification ×400

(складки среза, зерна красителя и т.д.), рогового слоя кожи, а также, по возможности, придатков кожи, крупных сосудов. Для каждой цифровой фотографии было определено две отдельные области анализа: для эпидермиса и для дермы соответственно. Границей области исследования эпидермиса являлась базальная мембрана и блестящий слой. Дерма исследовалась от базальной мембраны и до подкожно-жировой клетчатки при наличии таковой. Каждая из областей анализировалась отдельно при помощи программного обеспечения Fiji – регистрировалась площадь

According to the Shapiro-Wilk test results for both the epidermis and dermis, both data sets did not show a normal distribution at a significance level of $\alpha = 0,05$. For further analysis (sample comparison), the nonparametric Mann-Whitney test was used. The obtained results of comparing the TNF-α expression area for the epidermis from the area of lesion and from the control area (Fig. 4) indicate the presence of statistically significant differences: $p < 0,05$ (0,0002), the difference between medians: -16,66, the rank sum for sample A (1189) is significantly higher than for sample B (351).

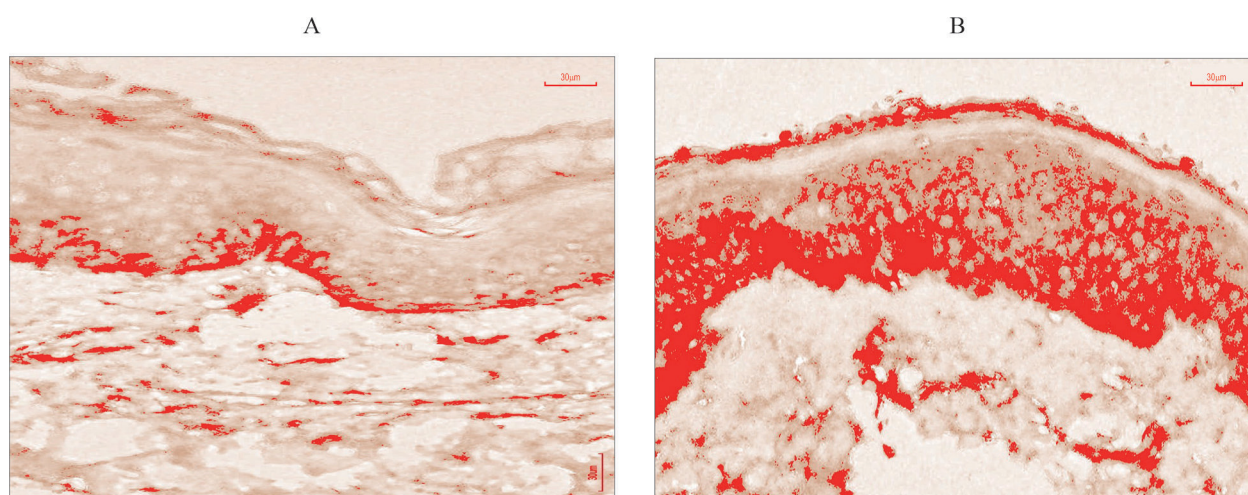


Рис. 3. Установленные пороговые значения для окрашивания DAB (3,3'-диаминобензидин). Увеличение ×400: А – образец из контрольной области; В – образец из зоны повреждения

Fig. 3. Threshold values for DAB (3,3'-diaminobenzidine) staining. Magnification ×400: А – sample from the control area; В – sample from the area of lesion

экспрессии, которая представляет собой объективные данные, полученные в результате расчета программой площади окрашивания DAB (площадь экспрессии антигена) в процентах относительно выделенной области.

Для каждой цифровой фотографии (поля зрения) выполнялись аналогичные измерения, после чего полученные данные фиксировались в таблице Microsoft Excel. В таблице указывались маркировка исследования, номер снимка, а также соответствующие параметры как для эпидермиса, так и для дермы – как в зоне повреждения, так и в контрольной области.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 10. Для оценки нормальности распределения данных применяли критерий Шапиро – Уилка отдельно для показателей эпидермиса и дермы как в зоне повреждения, так и в контрольной области. Анализ выявил отклонения от нормального распределения, что послужило основанием для использования непараметрического критерия Манна – Уитни (*U*-критерий Манна – Уитни или ранговый критерий Уилкоксона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке полученных данных было установлено, что образование ссадин и ушибленных ран при травме тупыми предметами сопровождается экспрессией TNF- α в зоне повреждения как в эпидермисе, так и в дерме в сравнении с интактной кожей из контрольной области.

По результатам теста Шапиро – Уилка как для эпидермиса, так и для дермы оба набора данных не показали нормального распределения при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Для дальнейшего анализа (сравнения выборок) использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Полученные результаты сравнения площади экспрессии TNF- α для эпидермиса из области повреждения и из контрольной зоны (рис. 4) указывают на наличие статистически значимых различий: $p < 0,05$ (0,0002), разница между медианами: –16,66, сумма рангов для выборки А (1189) значительно выше, чем для выборки В (351).

Полученные результаты сравнения площади экспрессии TNF- α для дермы из области повреждения и из контрольной области (см. рис. 4) указывают на наличие статистически значимых различий: $p < 0,05$ (0,0072), разница между медианами: –7,932, сумма рангов для выборки А (1132) значительно выше, чем для выборки В (408).

The obtained results of comparison of the area of TNF- α expression for the dermis from the lesion and control areas (Fig. 4) indicate the presence of statistically significant differences: $p < 0,05$ (0,0072), the difference between medians: –7,932, the sum of ranks for sample A (1132) is significantly higher than for sample B (408).

Our study confirms the reasonability of using specialized software for image analysis to evaluate the chromogenic staining (DAB) results. This approach offers the following advantages: exclusion of artifacts during the area-of-interest selection stage; quantitative presentation of results of immunohistochemical (IHC) study as objective numerical parameters (area in percentage of the selected region); elimination of the subjective factor in data interpretation; and intuitively comprehensible visualization of results that is intelligible for non-specialists.

The study demonstrated that modern IHC methods open up new perspectives in forensic medicine, offering fundamentally new possibilities for molecular diagnostics. Innovative approaches allow forensic histologists and thanatologists to substantiate their conclusions at a new level totally, detecting molecular markers and subcellular changes that precede visible morphological transformations. The integrated use of these techniques with modern computer technologies of image analysis is particularly informative. This enables objectively to solve diagnostic issues that previously were interpreted with much difficulties. At the current stage of forensic medicine's development, the synthesis of advanced laboratory methods and digital technologies significantly expands the scope of forensic examination capabilities.

CONCLUSION

Using objective and statistically significant data obtained through automated digital image processing, we confirmed the informative value of TNF- α for diagnosing the vitality of injuries by its expression in both the epidermis and dermis compared to a control area. Automated image analysis allows for standardization of the assessment of IHC results, increasing their accuracy and reproducibility.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

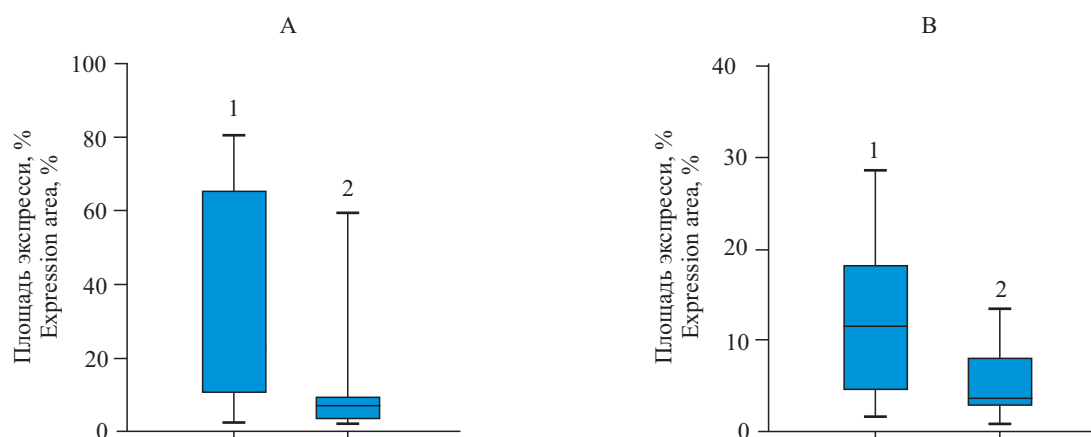


Рис. 4. Графическое представление распределения данных для групп эпидермиса (А) и дермы (В) из области повреждения (1) и контрольной области (2)

Fig. 4. Graphical representation of the data distribution for the epidermis (A) and dermis (B) groups from the area of lesion (1) and the control area (2)

Проведенное исследование подтверждает целесообразность использования специализированного программного обеспечения для анализа изображений при оценке результатов хромогенного окрашивания (DAB). Данный подход обеспечивает следующие преимущества: исключение артефактов на этапе выделения исследуемой области; количественное представление результатов иммуногистохимического (ИГХ) исследования в виде объективных цифровых показателей (площадь в процентах от выделенного участка); устранение субъективного фактора при интерпретации данных; визуализация результатов в интуитивно понятной форме, доступной для восприятия неспециалистами.

Проведенное исследование показало, что современные ИГХ методы открывают новые перспективы в судебно-медицинской практике, предоставляя принципиально новые возможности молекулярно-биологической диагностики. Инновационные подходы позволяют экспертам-гистологам и танатолам обосновывать свои заключения на качественно новом уровне – выявляя молекулярные маркеры и субклеточные изменения, предшествующие видимым морфологическим преобразованиям. Особую информативность имеет комплексное использование этих

методик с современными компьютерными технологиями анализа изображений. Это дает возможность объективно решать диагностические задачи, которые ранее могли не поддаваться достоверной интерпретации. На современном этапе развития судебной медицины синтез передовых лабораторных методов и цифровых технологий существенно расширяет границы возможностей выполнения экспертизы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Статистически достоверно, на основании объективных данных, полученных в результате автоматизированной обработки цифровых изображений, подтверждена информативность применения маркера TNF-α для диагностики прижизненности повреждений путем оценки его экспрессии как в эпидермисе, так и в дерме при сравнении с контрольной областью. Автоматизированный анализ изображений позволяет стандартизировать процесс оценки ИГХ реакции, повышая достоверность и воспроизводимость результатов исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куприянов Д.Д., Федулова М.В. Выявление некоторых маркеров ранней фазы воспалительно-репаративного процесса при механических повреждениях кожи // Судебно-медицинская экспертиза. 2024;67(2):17-19. DOI: 10.17116/sudmed20246702117.
2. Судебная медицина : национальное руководство / Ю.И. Пиголкин, Д.Д. Куприянов, А.В. Копылов

REFERENCES

1. Kupriyanov D.D., Fedulova M.V. Detection of some markers of the early phase of the inflammatory and reparative process in mechanical skin injuries. *Forensic Medical Expertise*. 2024;67(2):17-19. DOI: 10.17116/sudmed20246702117. (In Russ.)
2. Pigolkin Yu.I., Kupriyanov D.D., Kopylov A.V. et al.; ed. by Yu.I. Pigolkin (2018). *Forensic Medicine: National*

- и др.; под ред. Ю.И. Пиголкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 576 с.
3. Суркова Е.И. Определение давности механических повреждений иммуногистохимическим методом // Проблемы экспертизы в медицине. 2014;14(4(56)):12-14.
 4. Федуллова М.В., Куприянов Д.Д. Достоверность иммуногистохимической оценки прижизненности и давности повреждений: анализ и перспективы исследований // Судебно-медицинская экспертиза. 2020;63(2):52-57. DOI: 10.17116/sudmed20206302152.
 5. Ohshima T. Forensic wound examination // *Forensic Sci. Int.* 2000;113(1-3):153-164. DOI: 10.1016/s0379-0738(00)00269-3.
 6. Cecchi R. Estimating wound age: looking into the future // *Int. J. Legal Med.* 2010;124(6):523-536. DOI: 10.1007/s00414-010-0505-x.
 7. Grellner W., Madea B. Demands on scientific studies: vitality of wounds and wound age estimation // *Forensic Sci. Int.* 2007;165(2-3):150-154. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.05.029.
 8. Wenzlow N., Mills D., Byrd J. et al. Review of the current and potential use of biological and molecular methods for the estimation of the postmortem interval in animals and humans // *J. Vet. Diagn. Invest.* 2023;35(2):97-108. DOI: 10.1177/10406387231153930.
 9. Crowe A.R., Yue W. Semi-quantitative determination of protein expression using immunohistochemistry staining and analysis: an integrated protocol // *Bio Protocol.* 2019;9(24):e3465. DOI: 10.21769/BioProtoc.3465.
 10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) // *Microsc. Res. Tech.* 2000;50(3):184-195. DOI: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.
 11. Panwar R., Shekhawat R.S., Shukla K.K. et al. Quantitative estimation of TNF- α and IL-3 by using ELISA from human lung tissue in fatal asphyxial deaths // *J. Forensic Leg. Med.* 2023;98:102559. DOI: 10.1016/j.jflm.2023.102559.
 12. Spiekstra S.W., Toebak M.J., Sampat-Sardjoeppersad S. et al. Induction of cytokine (interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure // *Exp. Dermatol.* 2005;14(2):109-116. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2005.00226.x.
 13. Зиновкин Д.А. Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриальной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016;12(1):73-78. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-73-78.
 14. Fiji. URL: <https://imagej.net/software/fiji/#publication> (дата обращения: 14.12.2025).
 - Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 576 p. (In Russ.)
 3. Surkova E.I. Wound age estimation by immunohistochemical method. *Medical Examination Problems.* 2014;14(4(56)):12-14. (In Russ.)
 4. Fedulova M.V., Kupriyanov D.D. Reliability of the immunohistochemical estimation of vitality and injury age: analysis and perspectives for study. *Forensic Medical Expertise.* 2020;63(2):52-57. DOI: 10.17116/sudmed20206302152. (In Russ.)
 5. Ohshima T. Forensic wound examination. *Forensic Sci. Int.* 2000;113(1-3):153-164. DOI: 10.1016/s0379-0738(00)00269-3.
 6. Cecchi R. Estimating wound age: looking into the future. *Int. J. Legal Med.* 2010;124(6):523-536. DOI: 10.1007/s00414-010-0505-x.
 7. Grellner W., Madea B. Demands on scientific studies: vitality of wounds and wound age estimation. *Forensic Sci. Int.* 2007;165(2-3):150-154. DOI: 10.1016/j.forsciint.2006.05.029.
 8. Wenzlow N., Mills D., Byrd J. et al. Review of the current and potential use of biological and molecular methods for the estimation of the postmortem interval in animals and humans. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2023;35(2):97-108. DOI: 10.1177/10406387231153930.
 9. Crowe A.R., Yue W. Semi-quantitative determination of protein expression using immunohistochemistry staining and analysis: an integrated protocol. *Bio Protocol.* 2019;9(24):e3465. DOI: 10.21769/BioProtoc.3465.
 10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* 2000;50(3):184-195. DOI: 10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H.
 11. Panwar R., Shekhawat R.S., Shukla K.K. et al. Quantitative estimation of TNF- α and IL-3 by using ELISA from human lung tissue in fatal asphyxial deaths. *J. Forensic Leg. Med.* 2023;98:102559. DOI: 10.1016/j.jflm.2023.102559.
 12. Spiekstra S.W., Toebak M.J., Sampat-Sardjoeppersad S. et al. Induction of cytokine (interleukin-1 α and tumor necrosis factor- α) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure. *Exp. Dermatol.* 2005;14(2):109-116. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2005.00226.x.
 13. Zinovkin D.A. The role of tumor inflammatory component of the tumor microenvironment of the endometrial adenocarcinoma of the corpus uteri in different disease outcomes. *Tumors of Female Reproductive System.* 2016;12(1):73-78. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-73-78. (In Russ.)
 14. Fiji. URL: <https://imagej.net/software/fiji/#publication> (accessed 14.12.2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Метр Виталий Николаевич – старший преподаватель кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. ORCID: 0009-0004-7683-4957.

ABOUT THE AUTHORS

Vitaliy N. Metr – Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. ORCID: 0009-0004-7683-4957.

Evgeniy M. Kildyushov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Forensic Medicine named after P.A. Minakov, Institute of Human Biology and Patho-

Кильдюшов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины им. П.А. Минакова Института биологии и патологии человека ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия.

Лихачева Светлана Николаевна – начальник управления судебно-гистологических экспертиз главного управления судебно-медицинских экспертиз центрального аппарата Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь.

Крылов Андрей Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь. ORCID: 0000-0001-7171-6928.

logy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Svetlana N. Likhacheva – Head, Department of Forensic Histological Examinations, Directorate General of Forensic Medical Examinations, Central Office of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus.

Andrey Yu. Krylov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Forensic Medicine, Institute for Advanced Training and Retraining of Personnel, State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus. ORCID: 0000-0001-7171-6928.



Инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени

Е.Г. Малаева, И.О. Стома

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Бактериальные инфекции – частая патология у пациентов с циррозом печени (ЦП). Наиболее распространенными среди них являются инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Ц е л ь . Изучить частоту, особенности течения, факторы риска ИМВП у госпитализированных пациентов с ЦП, прогноз заболевания в зависимости от наличия ИМВП.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено проспективное обсервационное исследование 338 госпитализированных пациентов с ЦП в возрасте от 30 до 84 лет (медиана 55,00 (45,00; 63,00) года), мужчин – 189 (55,92 %), женщин – 149 (44,08 %). ЦП класса А был у 78 (23,08 %) пациентов, класса В – у 118 (34,91 %), класса С – у 142 (42,01 %). Бактериальные инфекции диагностированы у 172 (50,89 %) пациентов с ЦП. Пациентам проведено клиническое обследование, стандартное инструментальное и лабораторное исследование, исследование мочи в динамике на микрофлору и чувствительность к антибиотикам с использованием традиционных методик микробиологического исследования.

Р е з у л ь т а т ы . У пациентов с ЦП частота ИМВП составила 37,87 %, бессимптомной бактериурии – 23,96 %. ИМВП чаще диагностированы у женщин с ЦП (соотношение женщины и мужчины 57,81 % и 42,19 %, $p < 0,001$), у пациентов с декомпенсированным ЦП ($p < 0,001$), с длительностью ЦП менее 5 лет ($p = 0,016$). ИМВП протекали с инфекциями других локализаций в 45,31 % случаев. При ЦП преобладали ИМВП с системными проявлениями (79,69 %); анатомическими и структурными изменениями органов мочевыделительной системы по данным визуализационных исследований (79 %); инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (44,53 %); катетер-ассоциированные инфекции (56,25 %); инфекции с факторами риска (ФР) (94,5 %), в том числе более одного ФР – 75 %. У 70 % пациентов с ЦП и ИМВП наступил смертельный исход заболевания в течение 45 мес наблюдения, что значительно выше по сравнению с пациентами без ИМВП – 34 % ($p < 0,001$).

З а к л ю ч е н и е . Высокая частота ИМВП у госпитализированных пациентов с ЦП, осложненное течение с наличием ФР, системного воспалительного ответа, инфекций других локализаций, ассоциация с неблагоприятным прогнозом заболевания свидетельствуют о необходимости их своевременной диагностики и медицинской профилактики.

Ключевые слова: цирроз печени, инфекции мочевыводящих путей.

Образец цитирования: Малаева Е.Г., Стома И.О. Инфекции мочевыводящих путей при циррозе печени // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):32-44. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-32-44

Urinary tract infections in liver cirrhosis

E.G. Malaeva, I.O. Stoma

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Bacterial infections are a common pathology in patients with liver cirrhosis (LC) among which urinary tract infections (UTIs) are widely spread.

A i m . To study the incidence, features of the course, risk factors of UTIs in hospitalized patients with LC, and the disease prognosis depending on the presence of UTIs.

Поступила в редакцию 08.12.2025
Прошла рецензирование 22.01.2026
Принята к публикации 24.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Малаева Екатерина Геннадьевна: УО «Гомельский государственный медицинский университет». 246013, Республика Беларусь, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
E-mail: dr-malaeva@mail.ru

Received 08.12.2025
Revised 22.01.2026
Accepted 24.02.2026

Corresponding author
Ekaterina G. Malaeva: Gomel State Medical University, 5, Lange str., Gomel, 246013, Republic of Belarus.
E-mail: dr-malaeva@mail.ru

Materials and methods. A prospective observational study involving 338 hospitalized patients with LC aged 30 to 84 years (median, 55,00 (45,00; 63,00) years), 189 (55,92%) men and 149 (44,08%) women was conducted. Child-Pugh class A liver cirrhosis was diagnosed in 78 (23,08%) patients, class B – in 118 (34,91%), class C – in 142 (42,01%). Bacterial infections were detected in 172 (50,89%) patients with LC. Clinical examination, clinical investigations and laboratory tests, urine culture with antimicrobial susceptibility testing using conventional microbiological methods were performed in all the patients.

Results. In patients with LC, the incidence of UTIs was 37,87%, and the incidence of asymptomatic bacteriuria – 23,96%. UTIs were more common in women with LC (female to male ratio was 57,81% vs. 42,19%, $p < 0,001$), in patients with decompensated LC ($p < 0,001$), and in those with LC duration of less than 5 years ($p = 0,016$). UTIs co-existed with other infections in 45,31% of cases. In patients with LC, UTIs with systemic manifestations (79,69%), with anatomical and structural changes of the urinary tract according to imaging studies (79%), healthcare-associated infections (44,53%), catheter-associated infections (56,25%), and infections with risk factors (RFs) (94,5%), including more than one RF in 75% of cases, predominated. Among the patients with LC and UTIs 70% died within 45 months of follow-up, which was significantly higher compared to patients without UTIs – 34% ($p < 0,001$).

Conclusion. The high incidence of UTIs in hospitalized patients with LC, the complicated course with the presence of RFs, systemic inflammatory response, co-infections, and the association with an unfavorable prognosis of the disease indicate the need for their timely diagnosis and medical prevention.

Keywords: liver cirrhosis, urinary tract infections.

Citation example: Malaeva E.G., Stoma I.O. Urinary tract infections in liver cirrhosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):32-44. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-32-44

ВВЕДЕНИЕ

Термином «инфекция мочевыводящих путей» (ИМВП) обозначают воспалительный процесс, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы [1, 2]. Клинически установить уровень, на котором протекает воспалительный процесс, бывает сложно, в связи с чем в Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяют рубрику N39.0 – Инфекция мочевыводящих путей без установленной локализации. Во многих странах предпочитают избегать топической диагностики, говоря о неосложненной, осложненной и рецидивирующей ИМВП [3].

По возникновению выделяют инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, и инфекции, не связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП / не-ИСМП соответственно). Участвующие в эпидемическом процессе ИСМП возбудители существенно отличаются по основному экологическому резервуару. Возбудителями ИСМП являются как высоко патогенные возбудители, так и микроорганизмы с низкой патогенностью (условно-патогенные микроорганизмы). При этом, если для развития инфекционного процесса, вызванного патогенными микроорганизмами, как правило, требуется невысокая доза (у каждого патогена – своя), то риск развития инфекционного гнойно-септического процесса, вызываемого условно-патогенной микробиотой, определяется не столько патогенностью возбудителя, сколько инфицирующей

INTRODUCTION

The term “urinary tract infection” (UTI) refers to an inflammatory process localized in various parts of the urinary tract [1, 2]. To clinically determine the localization of inflammation can be an intricate challenge, whereupon, the International Classification of Diseases, 10th revision, has a separate category, N39.0: Urinary tract infection, site not specified. In many countries, it is preferred to avoid topical diagnosis of UTI, instead referring to uncomplicated, complicated, and recurrent UTI [3].

Based on origin, infections are classified as healthcare-associated infections and non-healthcare-associated infections (HAIs / non-HAIs, respectively). The causative agents of HAIs differ significantly in the main natural reservoir. The causative agents of HAIs include both highly pathogenic and opportunistic microorganisms. However, in infection caused by highly pathogenic microorganisms requires as a rule a low infective dose (specific to each pathogen), the risk of opportunistic-driven pyogenic and septic infections is determined not so much by the agent's pathogenicity, but by the infective dose, the site of inoculation, the patient's immune status, or the possibility of translocation from an organ rich in microbiota, such as the intestine. Among the vast diversity of species and genera of microorganisms causing HAIs and forming hospital strains, the so-called group of ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*,

дозой, местом инокуляции, состоянием иммунной системы пациента либо возможностью транслокации из содержащего микробиоту органа, например, кишечника. Среди всего разнообразия видов и родов микроорганизмов, вызывающих ИСМП и способных формировать госпитальные штаммы, выделяют так называемую группу ESKAPE-патогенов как наиболее значимую, включающую *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.). Эти же микроорганизмы входят в разработанный ВОЗ в 2017 г. список устойчивых к антибиотикам бактерий, представляющих глобальный приоритет в плане необходимости разработки новых антимикробных препаратов. Большое значение в этиологии ИСМП имеют метициллинорезистентные стафилококки (MRSA, MRSE), ванкомицинрезистентные энтерококки (VRE), мультирезистентные микроорганизмы – продуценты β-лактамаз расширенного спектра (ESBLs) семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, резистентные к карбапенемам, фторхинолонам и аминогликозидам, *Acinetobacter baumannii*, флюконазол-резистентные *Candida* spp. [4].

ИМВП могут проявляться симптомами (одним или несколькими): клиническими (повышение или снижение температуры, тахикардия, озноб, делирий, боли в поясничной области и костостебральном углу, боли при мочеиспускании, учащенное, urgentное мочеиспускание), лабораторными (лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение в крови концентрации С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, ферритина, лейкоцитурия, протеинурия). Пиурия 10 лейкоцитов и более в поле зрения при увеличении ×400 в осадке центрифугированной мочи относится к критериям значимости бактериурии у взрослых пациентов [1, 2].

По характеру течения ИМВП делятся на неосложненные и осложненные. Неосложненная ИМВП развивается, как правило, у людей без обструктивных уропатий и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях. Осложненные инфекции возникают у пациентов с обструктивными уропатиями, мочекаменной болезнью, поликистозом почек, доброкачественной гиперплазией предстательной железы, на фоне катетеризации мочевых путей и/или при инструментальных (инвазивных) методах исследования, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, подагра, другие метаболические нарушения.

Pseudomonas aeruginosa, and *Enterobacter* spp.) pathogens is identified as the most significant. These same microorganisms are included in the list of antibiotic-resistant bacteria developed by the WHO in 2017, representing a global priority for the development of new antimicrobial drugs. Of great importance in the etiology of HAIs are methicillin-resistant staphylococci (MRSA, MRSE), vancomycin-resistant enterococci (VRE), multidrug-resistant microorganisms – producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) from the family *Enterobacteriaceae*, carbapenem/fluoroquinolone/aminoglycoside-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and fluconazole-resistant *Candida* spp. [4].

UTIs can manifest with symptoms (one or more): clinical ones (fever or hypothermia, tachycardia, chills, delirium, lumbar and costovertebral angle pain, pain during micturition, frequent or urgent urination) and laboratory findings (leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), increased blood concentrations of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, ferritin, leukocyturia, proteinuria). Pyuria of more than 10 leukocytes per high-power field at 400 magnification in centrifuged urine sediment is considered a criterion for the significance of bacteriuria in adult patients [1, 2].

According to the nature of their course, UTIs are divided into uncomplicated and complicated. An uncomplicated UTI typically develops in individuals without obstructive uropathies and structural changes in the kidneys and urinary tract. Complicated infections occur in patients with obstructive uropathies, urolithiasis, polycystic kidney disease, benign prostatic hyperplasia, associated with the urinary catheterization and/or invasive diagnostic procedures, as well as in patients with such comorbidities as diabetes mellitus, gout, and other metabolic disorders. In men, any UTIs are classified as complicated [1].

According to the new definition of the European Association of Urology (2025), a UTI can manifest as either localized (e.g., cystitis) or systemic (e.g., pyelonephritis, prostatitis, etc.) [2]. Localized infections are characterized by dysuria (pain, burning, stinging), urgency, frequency, incontinence, urethral purulence, pressure or cramping in the lower abdomen. Signs of systemic UTIs include fever or hypothermia, rigors and shaking chills, delirium, hypotension, tachycardia, and costovertebral angle pain. There are comments: (1) recent onset of these localized and/or systemic signs and symptoms; (2) these signs and symptoms are possibly caused by a systemic UTI, but there may be also alternative explana-

У мужчин любые ИМВП относятся к осложненным [1].

Согласно новому определению Европейской ассоциации урологов (2025), ИМВП может проявляться как локализованная (например, цистит) или системная (например, пиелонефрит, простатит и т.д.) [2].

Локализованные инфекции характеризуются дизурией (болью, жжением, покалыванием при мочеиспускании), императивными позывами к мочеиспусканию, учащенным мочеиспусканием, недержанием мочи, наличием гнойных выделений из уретры, чувством давления или распирания в нижней части живота. К признакам системных ИМВП относятся высокая или низкая температура, озноб, делирий, гипотензия, тахикардия, боль в костовертебральном углу. Существуют комментарии: во-первых, симптомы, как локальные, так и системные, должны проявляться с недавнего времени; во-вторых, должны приниматься во внимание другие альтернативные состояния и заболевания, которые могут сопровождаться аналогичными системными симптомами. Оба состояния могут сопровождаться факторами риска (пожилые или ослабленные пациенты, наличие анатомических или функциональных нарушений мочевых путей, катетера, камней, иммунокомпрометированного состояния, применение антибактериальных лекарственных средств в недавнем времени, наличие резистентных возбудителей инфекции, обструкции, мужской пол, беременность, пролапс тазовых органов у женщин, недавние инструментальные вмешательства), которые повышают вероятность тяжелого клинического течения и ставят под угрозу успех лечения. Клиницисты должны знать об этих факторах риска и принимать соответствующие меры [2].

Признаки и системные симптомы, характерные для катетер-ассоциированных ИМВП, включают появление или нарастание температуры, озноб, изменение психического статуса, недомогание или вялость без какой-либо другой установленной причины, боль в боку, болезненность в области реберно-позвоночного угла, острую гематурию, дискомфорт в области таза, а у тех, у кого были удалены катетеры, – дизурию, urgentное или частое мочеиспускание и надлобковую боль или болезненность. Следует дифференцировать катетер-ассоциированную бессимптомную бактериурию (ББУ) и ИМВП по ряду признаков, так как наличие мутной или с выраженным неприятным запахом мочи, а также отсутствие, наличие и степень пиурии не является основа-

ниями. Both conditions can be accompanied by risk factors (geriatric or frail patients, anatomic or functional abnormalities of the urinary tract, indwelling urinary catheters, stones, immunocompromised state, recent antibiotic use, presence of resistant organisms, obstruction, male sex, pregnancy, pelvic organ prolapse in women, recent instrumentation), which increase the likelihood of a severe clinical course and jeopardize treatment success. Clinicians must be aware of these risk factors and take appropriate measures [2].

Signs and systemic symptoms characteristic of catheter-associated UTIs include new onset or worsening of fever, rigors, altered mental state, malaise or lethargy with no other identified cause, flank pain, costovertebral angle tenderness, acute hematuria, pelvic discomfort, and in those who have had their catheters removed, dysuria, urgent or frequent urination, and suprapubic pain or tenderness. Catheter-associated asymptomatic bacteriuria (ABU) and UTIs should be differentiated based on a number of signs, since the presence of cloudy or odorous urine, as well as the absence, presence, or degree of pyuria, is not a basis for differentiation between them. The absence of pyuria in a patient with symptoms of UTIs suggests a diagnosis other than a catheter-associated UTI. Microbiologically, catheter-associated UTI is defined by microbial growth of $\geq 10^3$ CFU/ml of one or more bacterial species in a single catheter urine specimen or in a mid-stream voided urine specimen from a patient whose urethral, suprapubic, or condom catheter was removed within the previous 48 h [2].

The incidence of bacterial infections in patients with liver cirrhosis (LC) is traditionally high due to compromised immune systems, reaching up to 54,6% [5–7]. The most common infections in LC are UTIs [5, 6, 8], and their presence is associated with an unfavorable prognosis of the disease [8, 9]. The mortality rate reaches 30% after one month and increases to 63% during one-year follow-up [5].

A comprehensive approach must be used for diagnosis of UTIs in patients with LC, as systemic signs of UTIs such as hypotension, delirium, and in some cases, fever, may not be related to UTIs but rather to splanchnic vasodilation, which is accompanied by a decrease in blood pressure, development of alcohol withdrawal delirium or liver failure with reduced metabolism of pyrogens, which in some patients with LC can lead to low-grade fever without an obvious source of infection.

In the Republic of Belarus, there are no data on the prevalence, clinical course, or peculiarities of UTIs in patients with LC, nor on the survival of LC

нием для их разграничения. Отсутствие пиурии у пациента с симптомами ИМВП указывает на диагноз, отличный от катетер-ассоциированной ИМВП. С микробиологической точки зрения катетер-ассоциированная ИМВП определяется по росту микробов $\geq 10^3$ КОЕ/мл одного или нескольких видов бактерий в одном образце мочи, взятом с помощью катетера, или в образце мочи, взятом из средней порции мочи у пациента, у которого уретральный, надлобковый катетер или катетер-презерватив были удалены в течение предыдущих 48 ч [2].

Частота бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени (ЦП) традиционно высокая в связи с иммуносупрессивным статусом и составляет до 54,6 % [5–7]. Наиболее распространенными инфекциями при ЦП являются ИМВП [5, 6, 8], а их наличие связано с неблагоприятным прогнозом заболевания [8, 9]. Уровень смертности достигает 30 % через один месяц с момента включения в исследование и возрастает до 63 % в течение года наблюдения [5].

В отношении пациентов с ЦП должен использоваться комплексный подход для диагностики ИМВП, поскольку такие системные проявления ИМВП, как гипотензия, делирий, в ряде случаев повышение температуры, могут быть связаны не с ИМВП, а со спланхической вазодилатацией, которая сопровождается снижением артериального давления, развитием делирия на фоне отмены алкоголя, печеночной недостаточностью со снижением метаболизма пирогенов, что у некоторых пациентов с ЦП может приводить к развитию субфебрильной температуры без явного источника инфекции.

В Республике Беларусь отсутствуют данные о распространенности, характере течения, особенностях ИМВП у госпитализированных пациентов с ЦП, прогноза заболевания в зависимости от наличия ИМВП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить частоту, особенности течения, факторы риска ИМВП у госпитализированных пациентов с ЦП, прогноз заболевания в зависимости от наличия ИМВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обсервационное исследование 338 пациентов, госпитализированных по поводу ЦП в гастроэнтерологическое отделение Гомельской городской клинической больницы № 3, возраст которых составил от 30 до 84 лет. ЦП класса тяжести А диагностирован у

patients with infections, which makes the study relevant.

AIM OF THE RESEARCH

To study the incidence, features of the course, and risk factors of UTIs in hospitalized patients with LC, and the disease prognosis depending on the UTIs presence.

MATERIALS AND METHODS

A prospective observational study of 338 patients hospitalized for LC in the Gastroenterology Department of Gomel City Clinical Hospital No. 3, aged from 30 to 84 years, was carried out. Class A LC was diagnosed in 78 (23,08%) patients, class B – in 118 (34,91%), and class C – in 142 (42,01%). The median age was 55,00 (45,00; 63,00) years. There were 189 (55,92%) men and 149 (44,08%) women. Bacterial infections were detected in 172 (50,89%) patients with LC. A UTIs were diagnosed in 128 (37,87%) patients, and no UTIs were in 210 (62,13%) (of these, 81 (23,96%) patients had ABU).

Inclusion criteria: presence of informed consent, diagnosis of liver cirrhosis.

Exclusion criteria: presence of autoimmune diseases, oncological diseases, HIV infection.

Clinical examination, clinical investigations and laboratory tests, urine culture with antimicrobial susceptibility testing using conventional microbiological methods during 48 h from the time of hospital admission and 48 h after hospitalization were performed in all the patients.

Criteria for decompensated LC: Child-Pugh class B or C, or the presence of one or more of the following signs: jaundice, ascites, psychoneurological symptoms, acute gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome, hepatic hydrothorax, spontaneous bacterial peritonitis, fever, nutritional status disorders.

Diagnosis of UTIs was based on the presence of symptoms (local or systemic) and bacterial growth of $\geq 10^5$ CFU/ml (or $\geq 10^3$ CFU/ml on catheterization in urine samples. Catheter-associated infections were diagnosed if a catheter was present in the bladder at the moment of urine sample collection or if catheterization was performed within 48 h prior to collection of biological material.

Criteria of HAIs were [4]:

(1) HAIs are clinically recognized, i.e. the results of laboratory tests;

(2) HAIs occurred in the patient as a result of his admission to a medical facility or seeking medical care, regardless of the time of symptom onset;

(3) HAIs related to the provision of medical care;

78 (23,08 %) чел., класса В – у 118 (34,91 %), класса С – у 142 (42,01 %) чел. Медиана возраста составила 55,00 (45,00; 63,00) года. Мужчин было 189 (55,92 %), женщин – 149 (44,08 %). Бактериальные инфекции выявлены у 172 (50,89 %) пациентов с ЦП. ИМВП диагностирована у 128 (37,87 %) чел., ИМВП отсутствовала у 210 (62,13 %) (из них ББУ – у 81 (23,96 %) пациента).

Критерии включения: наличие информированного согласия, диагноз «цирроз печени».

Критерии исключения: наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний, ВИЧ-инфекции.

Пациентам проведено клиническое обследование, стандартное инструментальное и лабораторное исследование, исследование мочи в динамике на микрофлору и чувствительность к антибиотикам с использованием традиционных методик микробиологического исследования в течение 48 ч от момента поступления в стационар и после 48 ч госпитализации.

Критерии декомпенсированного ЦП: класс В или С по Чайлду-Пью либо наличие одного или более из следующих проявлений: желтуха, асцит, психоневрологические симптомы, острое гастроинтестинальное кровотечение, гепаторенальный синдром, печеночный гидроторакс, спонтанный бактериальный перитонит, лихорадка, нарушение статуса питания.

Диагностика ИМВП базировалась на наличии симптомов (локальных или системных) и росте бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл (при катетеризации $\geq 10^3$ КОЕ/мл) в образцах мочи. Катетер-ассоциированные инфекции диагностировались в случае наличия катетера в мочевом пузыре на момент исследования образцов мочи или катетеризации в последние 48 ч до забора биологического материала.

Критерии ИСМП [4]:

1) является клинически распознаваемой, в том числе с учетом результатов лабораторных исследований;

2) возникла у пациента в результате его поступления в медицинскую организацию или обращения за оказанием медицинской помощи вне зависимости от времени появления симптомов заболевания;

3) связана с оказанием медицинской помощи;

4) отсутствовала у пациента при госпитализации или обращении за оказанием медицинской помощи в медицинскую организацию, в том числе в инкубационном периоде заболевания, кроме случаев инфекций (инфекционных болезней), связанных с предшествующей госпитализацией или предшествующим обращением за ока-

(4) no HAIs in the patient at the time of hospitalization or seeking medical care at a healthcare facility was present, including during the incubation period of the disease, except for infections (infectious diseases) associated with previous hospitalization or previous seeking medical care at a healthcare facility;

(5) HAIs are not a natural course of pathological process in the patient at the time of hospitalization or seeking medical care;

(6) HAIs are not an exacerbation of a chronic infectious disease in the patient at the time of hospitalization or seeking medical care.

For opportunistic infections, the minimum incubation period was considered to be 48 h (on the third day after hospitalization or seeking medical care; the day of hospitalization or seeking medical care is considered the first day).

Statistical data processing was performed using the R software environment. The Shapiro-Wilk test was used for normally distributed data. For non-normally distributed data, the median (1st quartile; 3rd quartile) (Me (Q1; Q3)) was used. The Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables under normal distribution of data ($p < 0,05$ in the Shapiro-Wilk test). A comparison of the proportions of categorical variables in independent groups and an analysis of the association between categorical variables were performed using Pearson's χ^2 criterion. For the 2×2 contingency tables, the Yates's correction for continuity was applied. The strength of correlations was estimated using the Cramér's V coefficient. The significance level is assumed to be 0,05.

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Gomel State Medical University. The study is registered in Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

RESULTS

The median age of hospitalized patients with LC and UTIs was 53 (46; 62) years and did not differ significantly compared to the same indicator in individuals without UTIs – 56 (44; 65) years ($p = 0,28$) (Fig. 1).

UTIs were diagnosed more often in women with LC (in 74 (57,81%)) compared to men (in 54 (42,19%)) (χ^2 (Yates's correction) = 14,87; p (Yates's correction) $< 0,001$; Cramér's $V = 0,21$), which is explained by the higher incidence of UTIs, especially cystitis, in women in the general population.

UTIs were diagnosed predominantly in patients with decompensated LC (patients with Child-Pugh class A numbered 5 (3,91%), with class B – 26 (20,31%), with class C – 97 (75,78%)). The distribution of patients by severity class showed significant differences between

занием медицинской помощи в медицинскую организацию;

5) не является закономерным продолжением патологического процесса, имевшегося у пациента при госпитализации или обращении за оказанием медицинской помощи;

6) не является обострением хронического инфекционного заболевания, имевшегося у пациента при госпитализации или обращении за оказанием медицинской помощи.

Для инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами, минимальным инкубационным периодом считались 48 ч (на третий день после госпитализации или обращения за оказанием медицинской помощи, день госпитализации или обращения за оказанием медицинской помощи считается первым днем).

Статистическая обработка данных проводилась в среде программирования R. Тест Шапиро – Уилка использовался для определения соответствия распределения данных теоретическому нормальному распределению. При распределении данных, отличном от нормального, для описания использовалась медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) (Me (Q1; Q3)). Для сравнения количественных признаков при их распределении, отличном от нормального ($p < 0,05$ в тесте Шапиро – Уилка), применялся метод Манна – Уитни. Сравнение долей категориальных признаков в независимых группах и анализ ассоциации между категориальными признаками выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для таблиц сопряженности 2×2 применялась поправка Йейтса на непрерывность, сила связи оценивалась с помощью коэффициента V Крамера. Уровень значимости принят равным 0,05.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста госпитализированных пациентов с ЦП и ИМВП составила 53 (46; 62) года и не имела значимых различий в сравнении с аналогичным показателем у лиц без ИМВП – 56 (44; 65) лет ($p = 0,28$) (рис. 1).

У женщин с ЦП чаще диагностирована ИМВП (у 74 (57,81 %) по сравнению с мужчинами (у 54 (42,19 %)) (χ^2 (поправка Йейтса) = 14,87; p (поправка Йейтса) $< 0,001$; V Крамера = 0,21), что объясняется более высокой частотой ИМВП, особенно циститов, у женщин в общей популяции.

the groups of patients with and without UTIs (χ^2 (Yates's correction) = 101,31; p (Yates's correction) $< 0,001$; Cramér's $V = 0,54$) (Fig. 2).

Out of 128 patients with LC and UTIs, one had LC duration of more than 5 years and two had a duration of more than 10 years. Thus, UTIs were diagnosed more often in patients with LC duration of less than 5 years (χ^2 (Yates's correction) = 5,80; p (Yates's correction) = 0,016; Cramér's $V = 0,14$).

UTIs with not specified sites were diagnosed in 128 (37,87%) patients, including with co-infections (pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis, cellulitis, etc.) in 58 (45,31%) patients. The incidence of non-urinary tract infections is higher in patients with UTIs (χ^2 (Yates's correction) = 21,26; p (Yates's correction) $< 0,001$; Cramér's $V = 0,25$) (Fig. 3).

Localized UTIs were observed less frequently (in 26 (20,31%) patients) compared to systemic UTIs without local symptoms (in 62 patients (48,44%); $\chi^2 = 22,44$; $p < 0,001$) and systemic UTIs with local symptoms (in 40 (31,25%) patients). Due to the predominance of systemic UTIs in patients with LC (79,69%), their blood levels of leukocytes, ESR, CRP, and ferritin as inflammation markers are significantly higher compared to patients without UTIs (Table 1).

DISCUSSION

The significantly higher level of bilirubin and lower levels of albumin and prothrombin index in patients with LC and UTIs compared to LC patients without UTIs confirm the data on the higher prevalence of UTIs in patients with decompensated Child-Pugh classes B and C cirrhosis.

History taking from patients with decompensated LC may be difficult due to the presence of delirium, psychosis, psycho-organic syndrome, and alcohol withdrawal syndrome, which were found in 12 (9,37%) patients with UTIs. In this regard, it is necessary to take into account both the signs of systemic inflammation and the results of the alternative tests, for example, the level of lactoferrin and lipocalin, which allow for differential diagnosis between UTIs and ABU.

In a medical history of 28 (21,87%) patients with LC and UTIs, there were indications of a urinary tract infection (19 had pyelonephritis, 7 had cystitis, 2 had prostatitis). According to diagnostic imaging (ultrasound and computed tomography of the kidneys and urinary tract), which were performed in 119 patients with UTIs, 25 (21,00%) individuals had no changes, 23 (19,33%) had kidney cysts, 19 (15,97%) had stones, 5 (4,20%) had calcifications, 16 (13,44%) had signs of pyelonephritis, 8 (6,72%) had signs of cystitis, 14 (11,76%) had diffuse changes in the parenchyma, 16 (13,44%) had parenchymal hyperechogenicity,

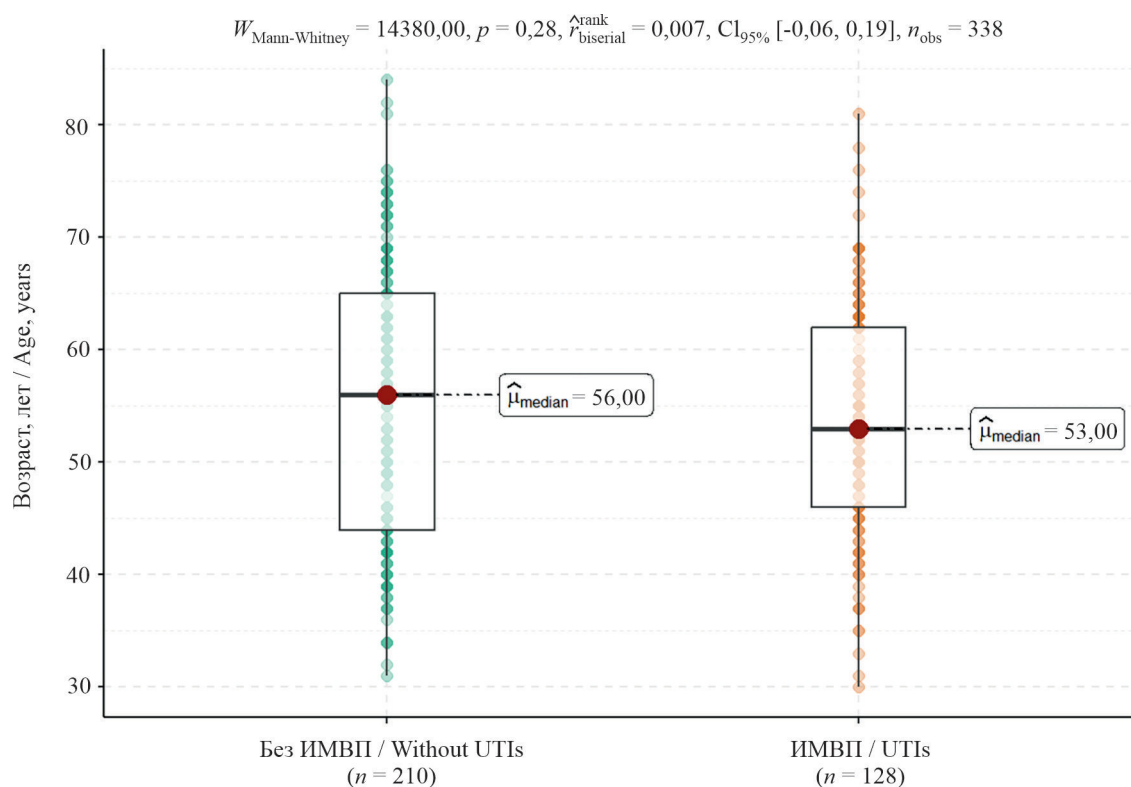


Рис. 1. Сравнение пациентов с циррозом печени с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) и без нее по возрасту
Fig. 1. Comparison of liver cirrhosis patients with and without urinary tract infections (UTIs) by age

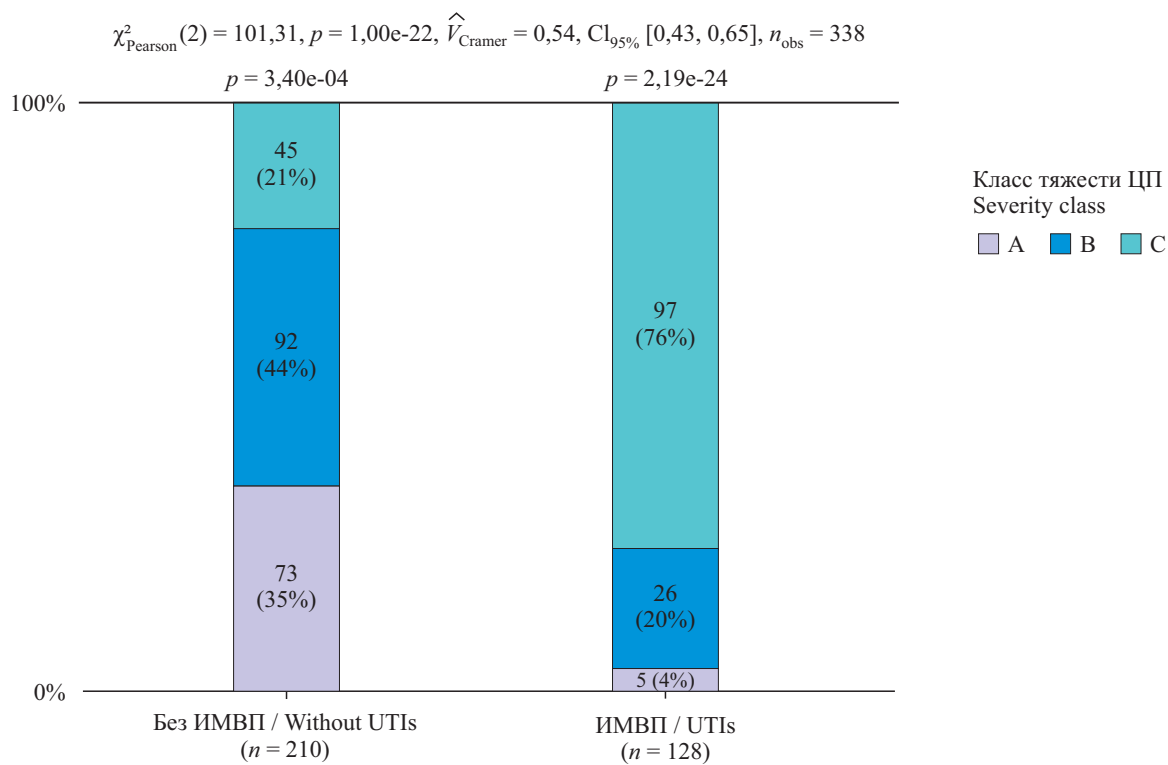


Рис. 2. Сравнение пациентов с циррозом печени (ЦП) с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) и без нее по классу тяжести ЦП
Fig. 2. Comparison of liver cirrhosis patients with and without urinary tract infections (UTIs) by severity class of liver cirrhosis

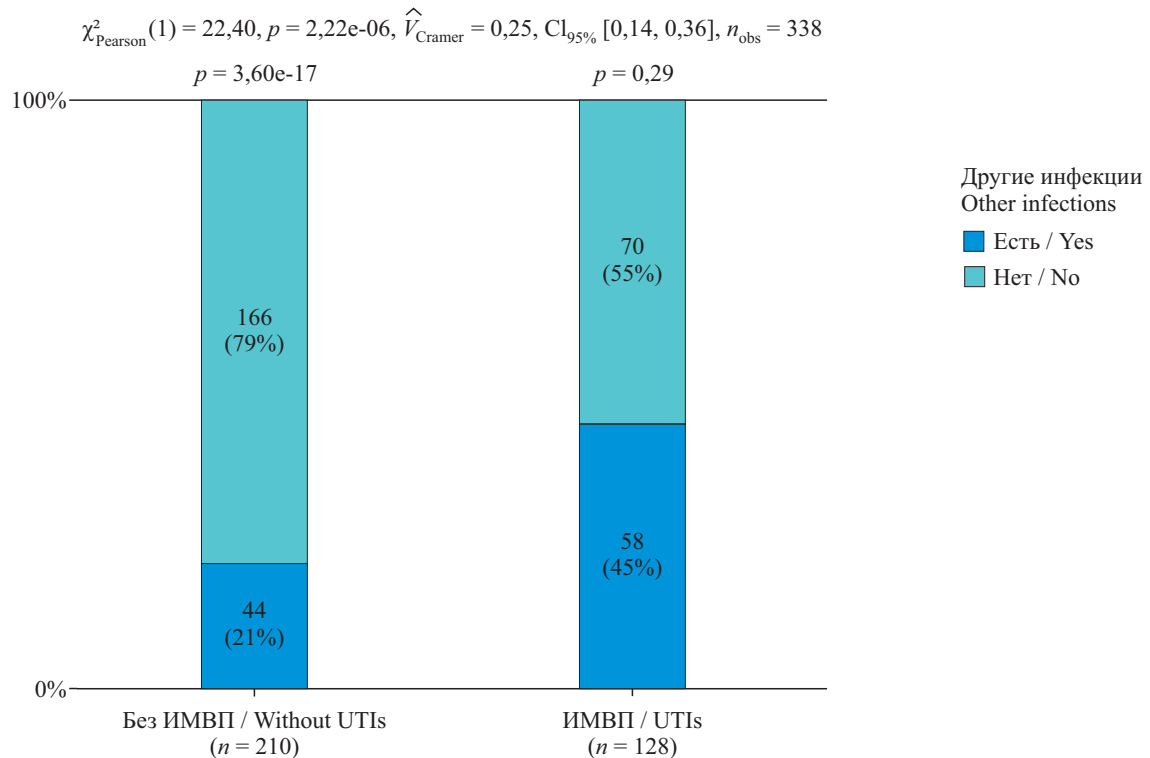


Рис. 3. Сравнение пациентов с циррозом печени с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) и без нее по наличию инфекций, не связанных с мочевыводящими путями

Fig. 3. Comparison of liver cirrhosis patients with and without urinary tract infections (UTIs) by the presence of non-urinary tract infections

ИМВП диагностирована преимущественно у пациентов с декомпенсированным ЦП (пациентов с классом тяжести А было 5 (3,91 %), с классом В – 26 (20,31 %), с классом С – 97 (75,78 %)). Распределение пациентов по классам тяжести имело значимые различия в группах сравнения пациентов с ИМВП и без нее (χ^2 (поправка Йейтса) = 101,31; p (поправка Йейтса) < 0,001; V Крамера = 0,54) (рис. 2).

Из 128 пациентов с ЦП и ИМВП у одного длительность цирроза составила более 5 лет и у двух – более 10 лет. Таким образом, ИМВП чаще диагностировалась у пациентов с длительностью ЦП менее 5 лет (χ^2 (поправка Йейтса) = 5,80; p (поправка Йейтса) = 0,016; V Крамера = 0,14).

ИМВП без уточнения локализации диагностирована у 128 (37,87 %) пациентов, в том числе в сочетании с другими инфекциями (пневмониями, спонтанным бактериальным перитонитом, целлюлитом и др.) – 58 (45,31 %) пациентов. Частота инфекций, не связанных с мочевыводящими путями, выше у пациентов с ИМВП (χ^2 (поправка Йейтса) – 21,26; p (поправка Йейтса) < 0,001; V Крамера = 0,25) (рис. 3).

Локализованные ИМВП наблюдались реже (у 26 (20,31 %) пациентов) по сравнению с системными без локальных симптомов (у 62 больных

23 (19,33%) had irregular kidney contours, 6 (5,04%) had pyelocalyceal wall thickening, 2 (1,68%) had nephrosclerosis, 2 (1,68%) had signs of nephritis; 1 (0,84%) had hydronephrosis, 3 (2,52%) had perinephric fat thickening and stranding, 4 (3,36%) had renal angiomyolipoma, 1 (0,84%) had renal duplication, 1 (0,84%) had a single kidney, 5 (4,20%) had kidney dystopia, including nephroptosis.

Since hospitalized patients with LC often require bladder catheterization, which breaks the body's defense mechanisms and facilitates access of uropathogens to the bladder, in our study, catheter-associated UTIs were identified in 72 (56,25%) patients. It should be taken into account that catheter-associated UTIs are often polymicrobial infections and caused by uropathogens with multidrug resistance. Furthermore, a high level of HAIs was noted in patients with LC – in 57 (44,53%) individuals; non-HAIs were detected in 35 (27,34%) individuals, and the combined group (non-HAI with a hospital strain) included 36 (28,13%) patients with LC.

The RFs for UTIs (anatomical and functional abnormalities of the urinary tract, indwelling catheter, stones, resistant pathogens, obstruction, antibiotic therapy in the past, recent instrumentations, male sex) were analyzed. It was found that only 7 (5,5%)

Таблица 1. Сравнение лабораторных показателей крови у пациентов с ЦП без ИМВП и с ИМВП
Table 1. Comparison of blood parameters in LC patients with and without urinary tract infections

Признак, референсные значения Parameter, reference values	Без ИМВП Without UTIs	С ИМВП With UTIs	Статистика Statistics	<i>p</i>	Величина эффекта Effect size	Интерпретация Interpretation
Общий билирубин, 8,55–20,52 мкмоль/л Total bilirubin, 8,55–20,52 μmol/l	32,4 (19,7; 64,9) <i>n</i> = 210	92,1 (36,22; 199,25) <i>n</i> = 128	7790,5	<0,001	–0,42; 95% ДИ/CI [–0,52; –0,31]	Умеренный эффект Moderate effect
Альбумин, 35–50 г/л Albumin, 35–50 g/l	37,65 (32,4; 43,1) <i>n</i> = 200	27,5 (24,4; 32,7) <i>n</i> = 125	20 168,0	<0,001	0,61; 95% ДИ/CI [0,53; 0,69]	Сильный эффект Strong effect
ПТИ, 0,7–1,1 PTI, 0,7–1,1	0,77 (0,68; 0,85) <i>n</i> = 205	0,58 (0,5; 0,71) <i>n</i> = 124	19 811,0	<0,001	0,56; 95% ДИ/CI [0,46; 0,64]	Сильный эффект Strong effect
Лейкоциты крови, 4,0–9,0×10 ⁹ /л Blood leukocytes, 4,0–9,0×10 ⁹ /l	5,9 (4,6; 7,6) <i>n</i> = 210	10,35 (5,97; 16,18) <i>n</i> = 128	6815,5	<0,001	–0,49; 95% ДИ/CI [–0,58; –0,39]	Умеренный эффект Moderate effect
СОЭ, 1–15 мм/ч ESR, 1–15 mm/h	18 (10; 31) <i>n</i> = 207	38 (22; 50) <i>n</i> = 127	6948,0	<0,001	–0,47; 95% ДИ/CI [–0,56; –0,37]	Умеренный эффект Moderate effect
СРБ, 0–6 мг/л CRP, 0–6 mg/l	10,6 (5; 34) <i>n</i> = 77	37,5 (21,62; 91,6) <i>n</i> = 86	1678,5	<0,001	–0,49; 95% ДИ/CI [–0,62; –0,35]	Умеренный эффект Moderate effect
Ферритин, 20–250 нг/мл Ferritin, 20–250 ng/ml	129 (61,5; 298,5) <i>n</i> = 164	345,5 (141,25; 650) <i>n</i> = 86	4286,0	<0,001	–0,39; 95% ДИ/CI [–0,51; –0,26]	Умеренный эффект Moderate effect
Гемоглобин, 120–160 г/л Hemoglobin, 120–160 g/l	125 (104; 145) <i>n</i> = 210	100 (85; 116) <i>n</i> = 128	19 808,5	<0,001	0,47; 95% ДИ/CI [0,37; 0,57]	Умеренный эффект Moderate effect

П р и м е ч а н и е . ЦП – цирроз печени; ИМВП – инфекция мочевыводящих путей; ДИ – доверительный интервал; ПТИ – протромбиновый индекс; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

A b b r e v i a t i o n s : LC – liver cirrhosis; UTIs – urinary tract infections; CI – confidence interval; PTI – prothrombin index; ESR – erythrocyte sedimentation rate; CRP – C-reactive protein.

(48,44 %); $\chi^2 = 22,44$; $p < 0,001$) и системными с локальными симптомами (у 40 (31,25 %) пациентов). В связи с преобладанием системных ИМВП у пациентов с ЦП (79,69 %) у них значительно выше показатели лейкоцитов крови, СОЭ, СРБ, ферритина как маркеров воспалительного процесса по сравнению с пациентами без ИМВП (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверно более высокий уровень билирубина, более низкие уровни альбумина и протромбинового индекса у пациентов с ЦП и ИМВП по сравнению с больными ЦП без ИМВП подтверждают данные о более высокой распространенности ИМВП у пациентов с декомпенсированным циррозом класса тяжести В и С.

Сбор жалоб пациентов с декомпенсированным ЦП может вызывать затруднения в связи с нали-

patients with LC and UTIs have no RFs, 25 (19,5%) have one RF, 48 (37,5%) have two, 30 (23,4%) have three, 14 (10,9%) have four, 3 (2,3%) have five, and 1 (0,9%) has six RFs. Undoubtedly, the presence of RFs predisposes to the development of complicated UTIs.

The presence of bacterial infections, and particularly UTIs, in patients with LC is associated with an unfavorable prognosis of the disease [8–10]. Our data confirm this hypothesis: over the follow-up of 45 months, death occurred in 70% of LC patients with UTIs, which is significantly higher compared to LC patients without UTIs – 34% (χ^2 (Yates's correction) = 40,77; p (Yates's correction) < 0,001; Cramer's $V = 0,35$). It can be assumed that the systemic manifestations of infection, observed in the majority of patients, lead to the formation of a pro-inflammatory status, which is a prerequisite for the development of multiple organ failure.

нием делирия, психоза, психоорганического синдрома, состояния отмены алкоголя, которые имели место у 12 (9,37 %) пациентов с ИМВП. В связи с этим необходимо учитывать и признаки системного воспаления, и результаты других альтернативных методов, например, уровень лактоферрина, липокалина, позволяющие проводить дифференциальную диагностику между ИМВП и ББУ.

В анамнезе у 28 (21,87 %) пациентов с ЦП и ИМВП были указания на инфекцию мочевых путей (у 19 – пиелонефрит, у 7 – цистит, у 2 – простатит). По данным визуализационных методов исследования (ультразвукового исследования и компьютерной томографии почек и мочевыводящих путей), которые выполнены 119 пациентам с ИМВП, у 25 (21,00 %) чел. отсутствовали изменения, у 23 (19,33 %) обнаружены кисты почек, у 19 (15,97 %) – камни, у 5 (4,20 %) – кальцинаты, у 16 (13,44 %) – признаки пиелонефрита, у 8 (6,72 %) – признаки цистита, у 14 (11,76 %) – диффузные изменения паренхимы, у 16 (13,44 %) – повышение эхогенности паренхимы, у 23 (19,33 %) – неровность контуров почек, у 6 (5,04 %) – уплотнение чашечно-лоханочной системы, у 2 (1,68 %) – нефросклероз, у 2 (1,68 %) – признаки нефрита, у 1 (0,84 %) – гидронефроз, у 3 (2,52 %) – уплотнение и тяжесть паранефральной клетчатки, у 4 (3,36 %) – ангиомиолипома почки, у 1 (0,84 %) – удвоение почки, у 1 (0,84 %) – одна почка, у 5 (4,20 %) – дистопия почки, в том числе нефроптоз.

Так как госпитализированные пациенты с ЦП часто нуждаются в катетеризации мочевого пузыря, которая нарушает защитные механизмы организма и облегчает доступ уропатогенов к мочевому пузырю, в нашем исследовании катетер-ассоциированная ИМВП была выявлена у 72 (56,25 %) пациентов. Следует принимать во внимание, что катетер-ассоциированные ИМВП часто являются полимикробными и вызываются уропатогенами с множественной лекарственной устойчивостью. Кроме этого, у пациентов с ЦП отмечался высокий уровень ИСМП – 57 (44,53 %) чел.; не-ИСМП выявлены у 35 (27,34 %) чел., комбинированная группа (не-ИСМП с присоединением госпитального штамма) включала 36 (28,13 %) пациентов с ЦП.

Проанализированы ФР ИМВП (наличие анатомических и функциональных аномалий мочевых путей, катетера, камней, резистентных возбудителей, обструкции, антибактериальная терапия в недавнем прошлом, недавние инструментальные вмешательства, мужской пол). Установлено, что только 7 (5,5 %) пациентов с ЦП и ИМВП не имеют ФР, у 25 (19,5 %) – один ФР, у 48

CONCLUSION

In most cases, hospitalized patients with LC are in a state of decompensation and immunosuppression, requiring instrumentations, bladder catheterization, and antibacterial therapy. Along with comorbidities, they have a high incidence of bacterial infections (50,89%), both unique to LC (e.g., spontaneous bacterial peritonitis) and those occurring in the general population (UTIs, pneumonia, etc.). The most common are UTIs – in 37,87% of patients (predominantly women) with disease decompensation and duration of LC of less than 5 years ($p < 0,05$). Localized UTIs occur less frequently than systemic ones (20,31% vs. 48,44%, $\chi^2 = 22,44$, $p < 0,001$), but their diagnosis requires a thorough collection of disease history and complaints, which in some cases may be difficult due to mental status disorders such as delirium, psychosis, psycho-organic syndrome, and alcohol withdrawal state, observed in 12 (9,37%) patients with UTIs. One should remember the need for differential diagnosis between ABU, level of which was 23,96% in our study, and UTIs, including taking into account the levels of blood leukocytes, ESR, CRP, and ferritin, which were significantly higher in UTIs ($p < 0,001$) due to different approaches to patient management and the need for antibacterial therapy in the case of UTIs. The choice of drug and determination of treatment duration will depend on the type and sensitivity of the uropathogen, risk factors (present in 94,5% of patients with LC), including indwelling catheters (catheter-associated infections are common in the majority of patients with UTIs – 56,25% of cases), anatomical and structural abnormalities of the urinary tract (in 79%), and the type of UTIs – non-HAIs/HAIs (27,34/44,53%). In 45,31% of cases, UTIs accompany co-infections, which aggravates the patient's condition and requires combined antibacterial therapy.

The low survival rate and the high mortality rate (70% over the 45-month follow-up) confirm the relevance of early diagnosis, medical prevention of UTIs, and the implication of new methods for the differential diagnosis between ABU and UTIs in patients with LC.

Author contributions. Malaeva E.G.: study concept and design, review of publications on the article topic, material collection, analysis and statistical processing of results and their presentation, discussion and conclusions, references. Stoma I.O.: revision of critically important intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

Funding. The study was performed within the framework of the Project to study the characteristics

(37,5 %) – два, у 30 (23,4 %) – три, у 14 (10,9 %) – четыре, у 3 (2,3 %) – пять, у 1 (0,9 %) – шесть ФР. Несомненно, наличие ФР предрасполагает к развитию осложненной ИМВП.

Наличие бактериальных инфекций, и в частности ИМВП, у пациентов с ЦП ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [8–10]. Наши данные подтверждают эту гипотезу: за период наблюдения – 45 мес – летальный исход наступил у 70 % пациентов с ЦП с ИМВП, что значительно выше по сравнению с пациентами с ЦП без ИМВП – 34 % (χ^2 (поправка Йейтса) = 40,77; p (поправка Йейтса) < 0,001; V Крамера = 0,35). Можно предположить, что системные проявления инфекции, которые наблюдаются у большинства пациентов, приводят к формированию провоспалительного статуса, что является предпосылкой развития полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Госпитализированные пациенты с ЦП в большинстве случаев находятся в состоянии декомпенсации и иммуносупрессии, их состояние требует проведения инструментальных вмешательств, катетеризации мочевого пузыря, назначения антибактериальной терапии. Наряду с коморбидным фоном у них отмечается высокая частота бактериальных инфекций (50,89 %), как уникальных для ЦП (например, спонтанный бактериальный перитонит), так и имеющих место в общей популяции (ИМВП, пневмонии и др.). Наиболее распространенными являются ИМВП – у 37,87 % пациентов (преимущественно женщин) с декомпенсацией заболевания и ЦП менее 5 лет в анамнезе (p < 0,05). Локализованные ИМВП встречаются реже системных (20,31 % против 48,44 %, χ^2 = 22,44, p < 0,001), но для их диагностики требуется тщательный сбор анамнеза заболевания и жалоб, что в ряде случаев может представлять трудности ввиду нарушений ментального статуса в виде делирия, психоза, психоорганического синдрома, состояния отмены алкоголя, которые наблюдались у 12 (9,37 %) пациентов с ИМВП. Следует помнить о необходимости проведения дифференциальной диагностики между ББУ, уровень которой составляет 23,96 % по данным нашего исследования, и ИМВП, в том числе с учетом уровня лейкоцитов крови, СОЭ, СРБ, ферритина, которые были достоверно выше при ИМВП (p < 0,001) в связи с разными подходами к лечению пациента и необходимостью антибактериальной терапии в случае ИМВП. Выбор препарата и определение дли-

of the microbiota of various human body biotopes in health and disease, assessing its role in the development of associated diseases of the State Research Program “Translational Medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science” (state registration number 20220463 dated 04.07.2022).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

тельности лечения будут зависеть от характеристики и чувствительности уропатогена, наличия факторов риска, которые имеют 94,5 % пациентов с ЦП, в том числе катетеры (катетер-ассоциированные инфекции распространены у большинства пациентов с ИМВП – 56,25 % случаев), анатомических и структурных аномалий мочевых путей (у 79 %), типа ИМВП – не-ИСМП / ИСМП (27,34 / 44,53 %). В 45,31 % случаев ИМВП протекают с другими инфекциями, что утяжеляет состояние больного и требует назначения комбинированной антибактериальной терапии.

Низкая выживаемость пациентов с ЦП с ИМВП и высокий уровень смертности – 70 % за 45 мес наблюдения после включения в исследование – подтверждают актуальность ранней диагностики, медицинской профилактики ИМВП и внедрения новых методов дифференциальной диагностики ББУ и ИМВП у пациентов с ЦП.

Вклад авторов. Малаева Е.Г.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография. Стома И.О.: проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках Проекта по изучению особенностей микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценке ее значения в развитии связанных с ними заболеваний государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (номер государственной регистрации 20220463 от 07.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kranz J., Bartoletti R., Bruyère F. et al. European Association of Urology Guidelines on urological infections: Summary of the 2024 Guidelines // *Eur. Urol.* 2024;86(1):27-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
2. EAU. Urological Infections. The Guideline. 2025. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (дата обращения: 14.01.2026).
3. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота // Проблемы здоровья и экологии. 2021;18(3):5-14. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1.
4. Эпидемиологическая диагностика инфекционных болезней, связанных с оказанием медицинской помощи, на основе стандартных определений случая: Методические рекомендации. 2023. С. 52. URL: <https://chbm95.ru/wp-content/uploads/2024/03/Методические-руководства-Эпидемиологическая-диагностика.pdf> (дата обращения: 14.01.2026).
5. Kamath S.D., Kumar U., Sarkar N., Shrivastava V. Quadriple complication in a patient with liver cirrhosis: a diagnostic conundrum // *Cureus.* 2024;16(7):e64953. DOI: 10.7759/cureus.64953.
6. Lingiah V.A., Pyrsopoulos N.T. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021;9(1):32-39. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00076.
7. Rodríguez-Negrete E.V., Gálvez-Martínez M., Sánchez-Reyes K. et al. Liver cirrhosis: the immunocompromised state // *J. Clin. Med.* 2024;13(18):5582. DOI: 10.3390/jcm13185582.
8. Tian Y.X., Wu B.Y., An Q. et al. Global prevalence, temporal trends, and associated mortality of bacterial infections in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2025;13(11):918-934. DOI: 10.14218/JCTH.2025.00260.
9. Reuken P.A., Stallmach A., Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis – Relevance of acute kidney injury and comorbidities // *Liver Int.* 2013;33(2):220-230. DOI: 10.1111/liv.12029.
10. Patnaik S.K., Mohanty S., Mishra D. et al. A prospective study on the clinical significance of infections in a hospital setting among the cirrhotic patients and their outcomes // *Cureus.* 2023;15(4):e37912. DOI: 10.7759/cureus.37912.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Малаева Екатерина Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь. ORCID: 0000-0003-1051-0787.

Стома Игорь Олегович – д-р мед. наук, профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь. ORCID: 0000-0003-0483-7329.

REFERENCES

1. Kranz J., Bartoletti R., Bruyère F. et al. European Association of Urology Guidelines on urological infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur. Urol.* 2024;86(1):27-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
2. EAU. Urological Infections. The Guideline. 2025. URL: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline> (accessed 14.01.2026).
3. Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Health and Ecology Issues.* 2021;18(3):5-14. DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-3-1. (In Russ.)
4. Epidemiological diagnosis of healthcare-associated infectious diseases based on standard case definitions: Recommendations. 2023. P. 52. URL: <https://chbm95.ru/wp-content/uploads/2024/03/Методические-руководства-Эпидемиологическая-диагностика.pdf> (accessed 14.01.2026).
5. Kamath S.D., Kumar U., Sarkar N., Shrivastava V. Quadriple complication in a patient with liver cirrhosis: a diagnostic conundrum. *Cureus.* 2024;16(7):e64953. DOI: 10.7759/cureus.64953.
6. Lingiah V.A., Pyrsopoulos N.T. Bacterial infections in cirrhotic patients in a tertiary care hospital. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021;9(1):32-39. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00076.
7. Rodríguez-Negrete E.V., Gálvez-Martínez M., Sánchez-Reyes K. et al. Liver cirrhosis: the immunocompromised state. *J. Clin. Med.* 2024;13(18):5582. DOI: 10.3390/jcm13185582.
8. Tian Y.X., Wu B.Y., An Q. et al. Global prevalence, temporal trends, and associated mortality of bacterial infections in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2025;13(11):918-934. DOI: 10.14218/JCTH.2025.00260.
9. Reuken P.A., Stallmach A., Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis – Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013;33(2):220-230. DOI: 10.1111/liv.12029.
10. Patnaik S.K., Mohanty S., Mishra D. et al. A prospective study on the clinical significance of infections in a hospital setting among the cirrhotic patients and their outcomes. *Cureus.* 2023;15(4):e37912. DOI: 10.7759/cureus.37912.

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina G. Malaeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Internal Medicine No. 1 with courses in Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. ORCID: 0000-0003-1051-0787.

Igor O. Stoma – Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus. ORCID: 0000-0003-0483-7329.

Адаптированный комплекс нейромоторных упражнений в реабилитации постинсультных пациентов: оценка влияния на двигательную функцию верхней конечности

Д.В. Соколов, Л.А. Пирогова

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Церебральный инсульт (ЦИ) остается одной из ведущих причин инвалидности, которая сопровождается стойкими двигательными нарушениями, особенно со стороны верхних конечностей. Эффективность восстановления во многом зависит от доступности и мотивационной ценности используемых методик. Восточные практики, такие как тайцзицюань и цигун, объединяющие физические и психоэмоциональные компоненты, представляют большой потенциал для разработки на их основе перспективных нейромоторных упражнений для реабилитации различных категорий пациентов.

Ц е л ь . Оценить эффективность адаптированного комплекса нейромоторных упражнений (КНУ) на основе тайцзицюань и цигун (чжан чжуан), выполненного в положении сидя, в реабилитации функции верхних конечностей у пациентов после ЦИ.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование включено 44 пациента, страдающих от последствий ЦИ, которые были случайным образом распределены в группу исследования ($n = 24$) и контрольную ($n = 20$) группу. Пациенты группы исследования получали разработанный на основе тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) КНУ, включающий траектории движений, актуальные для бытовой активности, вместо стандартного комплекса медицинской реабилитации, который, в свою очередь, применялся в группе контроля. Эффективность реабилитации оценивалась по шкале Фугл – Мейера (ШФМ) для верхней конечности, опроснику DASH и в тесте на мелкую моторику. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов ($p < 0,05$).

Р е з у л ь т а т ы . Группа исследования продемонстрировала более выраженное улучшение по ШФМ ($p < 0,01$) и снижение субъективных ограничений по DASH ($p < 0,001$). Также отмечено положительное влияние комплекса и на мелкую моторику.

З а к л ю ч е н и е . Адаптированный КНУ на основе тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) в положении сидя способствует восстановлению функции верхней конечности и может быть рекомендован в качестве эффективного и доступного метода реабилитации после инсульта.

Ключевые слова: церебральный инсульт, реабилитация, двигательные нарушения верхней конечности, тайцзицюань, цигун (чжан чжуан), нейромоторные упражнения.

Образец цитирования: Соколов Д.В., Пирогова Л.А. Адаптированный комплекс нейромоторных упражнений в реабилитации постинсультных пациентов: оценка влияния на двигательную функцию верхней конечности // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):45-55. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-45-55

Поступила в редакцию 24.11.2025
Прошла рецензирование 25.12.2025
Принята к публикации 30.01.2026

Автор, ответственный за переписку
Соколов Дмитрий Вячеславович: УО «Гродненский государственный медицинский университет». 230009, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80.
E-mail: dr.avaskak@yandex.by

Received 24.11.2025
Revised 25.12.2025
Accepted 30.01.2026

Corresponding author
Dmitry V. Sokolov: Grodno State Medical University, 80, Gorkogo str., Grodno, 230009, Republic of Belarus.
E-mail: dr.avaskak@yandex.by

An adapted sequence of neuromotor exercises in the rehabilitation of post-stroke patients: evaluation of the impact on the upper extremity motor function

D.V. Sokolov, L.A. Pirogova

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ABSTRACT

Introduction. Cerebral stroke (CS) remains a leading cause of disability, accompanied by persistent motor impairments, particularly in the upper extremities. The effectiveness of recovery depends largely on the accessibility and motivational value of the techniques used. Eastern practices such as Tai Chi Chuan (Tai Chi) and Qigong, which combine physical and psycho-emotional components, offer a great potential for the development of promising neuromotor exercises for the rehabilitation of various groups of patients.

Aim. To evaluate the effectiveness of an adapted sequence of neuromotor exercises (SNE) based on Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang) and performed in a sitting position, in the rehabilitation of upper extremity function in patients after CS.

Materials and methods. Forty-four patients suffering from the consequences of CS, who were randomly assigned to the study group ($n = 24$) and the control group ($n = 20$), were enrolled in the study. Patients in the study group received a Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang)-based SNE, which included movement trajectories relevant to everyday activities, instead of the standard set of physical therapy, which was used in the control group. The effectiveness of rehabilitation was evaluated using the Fugl-Meyer Assessment (FMA) for the upper extremity, the DASH (Disability of Arm, Shoulder and Hand) questionnaire, and the fine motor test. Statistical analysis was performed using non-parametric methods ($p < 0,05$).

Results. The study group demonstrated more significant improvement according to the FMA ($p < 0,01$) and a reduction in subjective limitations according to the DASH ($p < 0,001$). A positive effect of the SNE on fine motor skills was also noted.

Conclusion. The Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang)-based SNE performed in a sitting position promotes upper extremity function recovery and can be recommended as an effective and available method of post-stroke rehabilitation.

Keywords: cerebral stroke, rehabilitation, upper extremity motor disorders, Tai Chi Chuan, Qigong (Zhang Zhuang), neuromotor exercises.

Citation example: Sokolov D.V., Pirogova L.A. An adapted sequence of neuromotor exercises in the rehabilitation of post-stroke patients: evaluation of the impact on the upper extremity motor function. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):45-55. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-45-55

ВВЕДЕНИЕ

Реабилитация пациентов, перенесших церебральный инсульт (ЦИ), остается перспективным направлением современной медицины. Актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью ЦИ, который является одной из основных причин стойкой инвалидности. Согласно имеющимся данным, с 1990 по 2019 г. абсолютное число зарегистрированных случаев заболевания в мире выросло на 70 %, при этом ежегодно регистрируется около 15 млн случаев ЦИ, более половины из которых приводят к стойким функциональным нарушениям [1].

Основной целью реабилитации пациентов, перенесших ЦИ, является не только восстановление утраченных двигательных навыков, улучшение

INTRODUCTION

Rehabilitation of patients after cerebral stroke (CS) remains an upcoming trend of modern medicine. The relevance of this direction is due to the prevalence of CS, which is one of the leading causes of persistent disability. According to available data, from 1990 to 2019, the absolute number of registered cases of stroke worldwide increased by 70%, with approximately 15 million cases of CS being registered annually, more than a half of which lead to persistent functional impairments [1].

The primary goal of rehabilitation for patients after CS is not only to recover lost motor skills and improve functional capabilities, but also to provide patients with psychological and emotional support and ensure their most rapid and maximum possible

ние функциональных возможностей, но и предоставление пациентам психологической и эмоциональной поддержки, скорейшая и максимально возможная реинтеграция в общество. Тяжесть и сложность восстановления пациентов обусловлены полиморфизмом развивающихся нарушений и их взаимно отягощающим влиянием. Данный факт определяет продолжительность реабилитационных курсов и требует от пациента высокой мотивационной приверженности к проводимым мероприятиям.

Важнейшим инструментом для реализации поставленных задач является кинезиотерапия. Имеющиеся стандартизированные программы, как правило, оказываются недостаточно гибкими и доступными для самостоятельного применения, что снижает приверженность пациентов к терапии по окончании стационарного или амбулаторного курса. Разработка новых методик кинезиотерапии, сочетающих эффективность, доступность и мотивационную составляющую для самостоятельных занятий, представляет собой значимую научно-практическую задачу.

В контексте усиливающихся процессов культурной интеграции Востока и Запада наблюдается повышение исследовательского интереса к восточным традициям организации двигательной активности и рекреационных практик. Наибольший интерес для изучения представляют такие системы, как тайцзицюань и цигун. Эти восточные практики включают в себя различные направления и школы. В свою очередь, упражнения в практиках тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) содержат в себе физические, психосоциальные и когнитивные компоненты, что оказывает влияние на развитие силы, координации, проприорецепции, а также памяти, внимания и исполнительных функций. Таким образом, данные практики включают специфические нейромоторные упражнения, перспективные для изучения и использования в программах восстановительного лечения. Благодаря многочисленным положительным эффектам, которые они оказывают на организм человека, низкой стоимости и относительной простоте освоения, данные системы приобретают всё более широкое распространение в сфере физической активности и медицинской реабилитации пациентов с различными патологиями [2–6].

Традиционно упражнения, применяемые в данных практиках, выполняются в вертикальном положении. Однако пациенты, имеющие функциональные нарушения нижних конечностей вследствие инсульта или заболеваний опорно-

реинтеграции в общество. The severity and complexity of patients' recovery are determined by the polymorphism of the developing disorders and their mutually aggravating effects. This determines the duration of courses of rehabilitation and requires a high level of motivational adherence of a patient.

Kinesiotherapy is a crucial tool for achieving these goals. Existing standardized programs, as a rule, are insufficiently adaptable and available for self-practicing, which reduces patients' adherence to therapy after completing inpatient or outpatient treatment. The development of new methods of kinesiotherapy that combine effectiveness, availability, and motivational component for self-exercise training represents a significant applied research task.

In the context of increasing cultural integration between East and West, there has been a growing interest among researchers in Eastern traditions of physical and recreational activities. Such systems as Tai Chi Chuan (Tai Chi) and Qigong are of particular interest. These Eastern practices consist of various schools and movements. Exercises in Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang) incorporate physical, psychosocial, and cognitive components, influencing the development of strength, balance, proprioception, as well as memory, attention, and executive functions. Thus, these practices include specific neuromotor exercises that are promising for study and use in rehabilitation programs. Due to their numerous positive effects on the human body, low cost, and relative ease of learning, these systems are becoming increasingly widespread in the field of physical activity and medical rehabilitation for patients with various pathologies [2–6].

Traditionally, the exercises used in these practices are performed in an upright position. However, patients with lower extremity dysfunction due to the stroke or musculoskeletal disorders may experience difficulties in simultaneously maintaining a standing position and trunk and extremity movements [7, 8]. Moreover, according to the literature, full recovery of lower extremity function occurs in 75% of patients, while full recovery of upper extremity function occurs in only 20%. Persistent upper extremity dysfunction is most associated with significant patient disability [9, 10].

An analysis of studies evaluating the effectiveness of Eastern exercise practices reveals that they typically focus on studying a single style or school of a technique being used as an integral sequence of exercises, without analyzing the contribution of individual components or structural elements to the recovery of specific functions. Interest holding among researchers in the potential for adaptation and com-

двигательного аппарата, могут испытывать трудности с одновременным поддержанием положения стоя и перемещением туловища и конечностей в пространстве [7, 8]. При этом, согласно научным данным, полное восстановление функции нижней конечности происходит у 75 % пациентов, а полное восстановление функции верхней конечности – только у 20 %. Именно стойкая дисфункция верхней конечности в наибольшей степени ассоциируется с выраженной инвалидизацией пациентов [9, 10].

Анализ исследований, в которых оценивается эффективность восточных двигательных практик, показывает, что они, как правило, сосредоточены на изучении одного стиля или направления при применении методики в виде целостного комплекса упражнений, без анализа вклада отдельных компонентов или структурных элементов в восстановление конкретных функций. Сохраняющийся интерес исследователей к возможностям адаптации и сочетания различных стилей и форм восточных двигательных практик для решения реабилитационных задач послужил основанием для проведения настоящего исследования по разработке эффективного комплекса нейромоторных упражнений (КНУ) для реабилитации верхней конечности у пациентов после ЦИ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность адаптированного КНУ, разработанного на основе восточных практик тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) и выполненного в положении сидя, в реабилитации функции верхних конечностей у пациентов после ЦИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе анализа литературных источников были отобраны и адаптированы упражнения, основанные на синтезе принципов тайцзицюань и цигун (чжан чжуан), для целенаправленного вовлечения проксимальных и дистальных отделов верхней конечности. Данные упражнения способствуют восстановлению адекватной кинематической модели и активации межполушарного взаимодействия (рис. 1). Движения данного комплекса характеризуются биомеханически оптимальными траекториями, направленными на вовлечение плечелопаточного ритма, стабилизацию корпуса и инициацию движения от центра к периферии. Данные движения наиболее актуальны для использования руки в повседневной жизни. В процессе занятий был снижен уровень сложности достижения стандартных поз в соответствии с физическими возможностями

combination of various styles and schools of Eastern practices of physical activity for rehabilitation needs became a trigger for initiation of our study to develop an effective sequence of neuromotor exercises (SNE) for the upper extremity rehabilitation in patients after CS.

AIM OF THE RESEARCH

To evaluate the effectiveness of an adapted SNE, developed on the basis of the Eastern practices of Tai Chi Chuan and Qigong (Zhang Zhuang) and performed in a sitting position, in the rehabilitation of upper extremity function in patients after CS.

MATERIALS AND METHODS

Guided by a literature review, exercises based on a synthesis of Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang) principles were selected and adapted to specifically engage the proximal and distal segments of the upper extremity. These exercises promote the recovery of an appropriate kinematic model and the activation of interhemispheric interactions (Fig. 1). The movements in this exercise sequence are characterized by biomechanically optimal trajectories aimed at scapulohumeral rhythm involvement, trunk stabilization, and initiation of movements from the center to the periphery. These movements are particularly relevant for using the arm in activities of daily living. When performing the exercises, the difficulty level of achieving standard postures was reduced according to the physical capabilities of the participants. This Tai Chi and Qigong-based SNE was integrated into the standard medical rehabilitation program for post-stroke patients as a method of active recovery.

Forty-four patients undergoing medical rehabilitation were included in a study. Inclusion criteria were: a history of CS (onset > 1 month), mild to moderate motor upper extremity dysfunction, and a level of cognitive integrity sufficient to understand instructions. Exclusion criteria were: acute CS, severe motor upper extremity dysfunction, paralysis; epilepsy with tonic-clonic seizures; cognitive deficit not allowing to understand and follow instructions; and other general contraindications to medical rehabilitation in accordance with Order No. 1141 "On the Procedure for Organizing and Performing Medical Rehabilitation and Medical Habilitation"¹.

¹ On the procedure for organizing and performing medical rehabilitation and medical habilitation: Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated September 1, 2022 No. 1141. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=u622e2877> (accessed 28.01.2026).

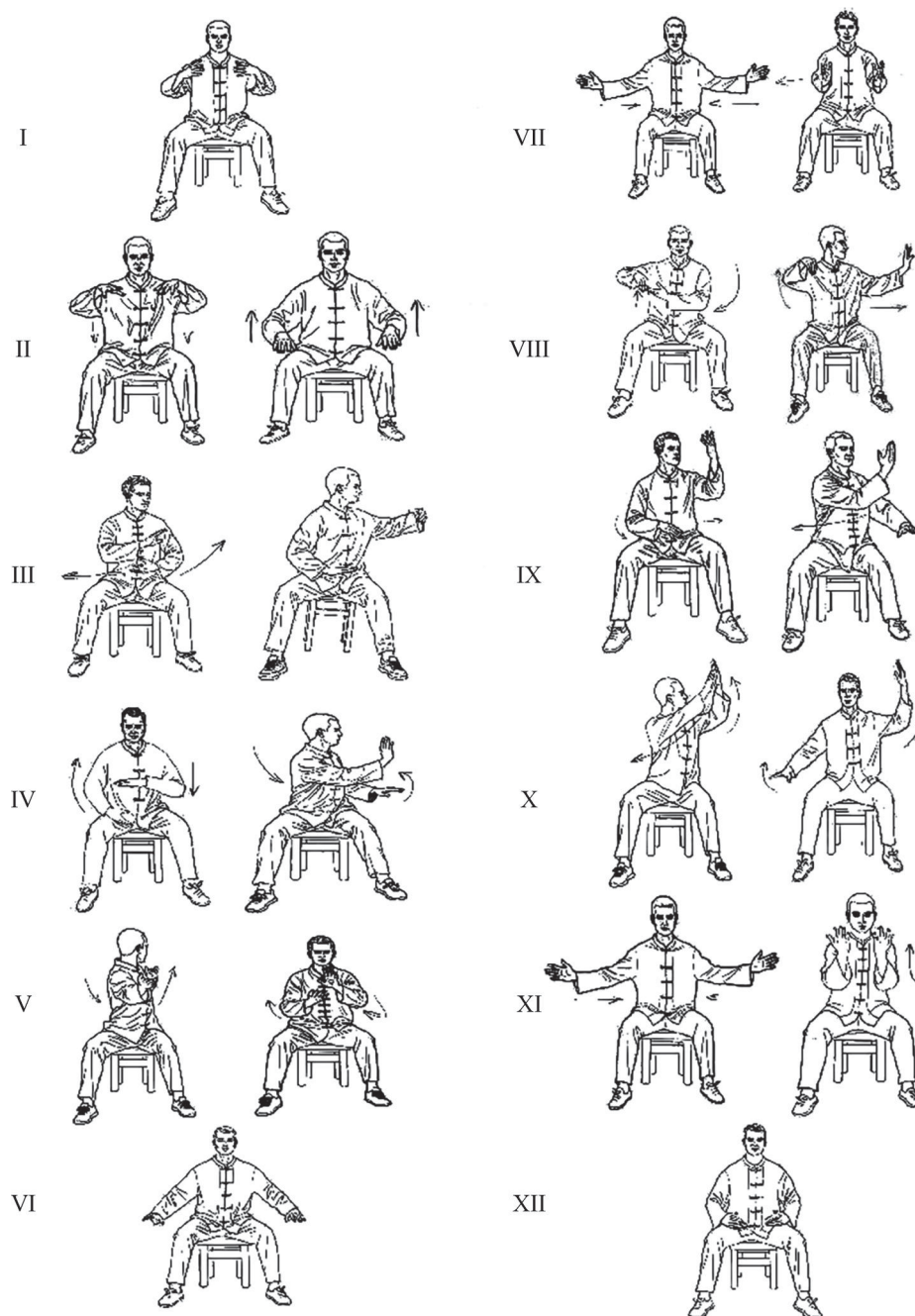


Рис. 1. Схематическое изображение траекторий движения верхних конечностей при выполнении упражнений разработанного комплекса на основе тайцзицюань и цигун

Fig. 1. Schematic representation of the trajectories of upper extremity movements when performing exercises of the developed Tai Chi Chuan and Qigong-based sequence

занимающихся. Данный КНУ на основе тайцзицюань и цигун был интегрирован в программу стандартной медицинской реабилитации пациентов после инсульта в качестве активного метода восстановления.

В исследовании приняли участие 44 пациента, проходящих курс медицинской реабилитации. Критерии включения: наличие ЦИ в анамнезе

The study was approved by the Biomedical Ethics and Deontology Committee of the Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation (Protocol No. 1 dated February 3, 2025). All participants signed informed consent to participate in the study.

The study participants were randomly divided into two groups.

(давность дебюта заболевания более 1 мес), наличие легкой или умеренной двигательной дисфункции верхней конечности, уровень когнитивной сохранности, позволяющий понимать инструкции. Критерии исключения: ЦИ в острой фазе, выраженная двигательная дисфункция верхней конечности, плегии; эпилепсия с клонико-тоническими судорогами; когнитивный дефицит, не позволяющий понимать и выполнять инструкции; другие общие противопоказания к проведению медицинской реабилитации согласно приказу № 1141 «О порядке организации и проведения медицинской реабилитации, медицинской абилитации»¹.

Исследование одобрено комитетом по биоэтической этике и деонтологии ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации» (протокол от 03.02.2025 № 1). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Методом случайного отбора участники исследования были разделены на две группы.

Группа исследования (I) – 24 пациента. Средний возраст участников составил $64,42 \pm 7,48$ года. Распределение по полу: 16 (66,7 %) мужчин и 8 (33,3 %) женщин. У 3 пациентов данной группы (12,5 %) ЦИ локализовался в вертебробазилярном бассейне, у 10 (41,7 %) – в правом каротидном бассейне, у 9 (37,5 %) – в левом каротидном бассейне, у 2 (8,3 %) – в вертебробазилярном и левом каротидном бассейне. Данная группа получала комплекс медицинской реабилитации, в котором вместо стандартных активных методик лечебной физкультуры применялся разработанный КНУ.

Группа сравнения (II) – 20 пациентов. Из них 14 (70 %) мужчин и 6 (30 %) женщин в возрасте $64,15 \pm 9,31$ года. У 5 пациентов данной группы (25 %) ЦИ локализовался в вертебробазилярном бассейне, у 8 (40 %) – в правом каротидном и у 7 (35 %) – в левом каротидном бассейне. Эта группа получала стандартный комплекс медицинской реабилитации.

Занятия по физической активности в обеих группах проводились в течение всего курса медицинской реабилитации с частотой 5 дней в неделю и длительностью 30 мин на одно занятие.

Study group (I) included 24 patients. The mean age of the participants was $64,42 \pm 7,48$ years. Gender distribution: 16 (66,7%) men and 8 (33,3%) women. In 3 patients of this group (12,5%), CS was localized in the vertebrobasilar system, in 10 (41,7%) – in the right carotid arterial system, in 9 (37,5%) – in the left arterial carotid system, in 2 (8,3%) – in the vertebrobasilar and left carotid arterial systems. This group received a program of medical rehabilitation, in which instead of standard active programs of physical therapy, the developed SNE was used.

The comparison group (II) included 20 patients. Of these, 14 (70%) were men and 6 (30%) were women, aged $64,15 \pm 9,31$ years. In 5 patients of this group (25%), CS was localized in the vertebrobasilar system, in 8 (40%) – in the right carotid arterial system, and in 7 (35%) – in the left carotid arterial system. This group received a standard program of medical rehabilitation.

Physical therapy sessions were performed throughout the rehabilitation course in both groups, 5 days a week, and duration of 30 min per session. The mean duration of the rehabilitation course was $16,25 \pm 4,64$ and $16,10 \pm 3,09$ days for groups I and II, respectively.

The groups were comparable in terms of gender, age, stroke localization and duration of the rehabilitation course, as well as post-stroke time interval ($p > 0,05$).

To evaluate the effectiveness of medical interventions, the Fugl-Meyer Assessment (FMA) for the upper extremity, the fine motor test, and the DASH (Disability of Arm, Shoulder and Hand) questionnaire were used [11].

Statistical processing of the results was performed using the licensed Statistica 10.0 software. Quantitative indicators were assessed for normal distribution of data using the Shapiro-Wilk test, after which a decision was made on the use of parametric or non-parametric methods of analysis. When comparing homogeneity between two independent groups with values differing from normal distribution, the Mann-Whitney test was used. When comparing two independent groups by a qualitative characteristic, we used the Fisher exact test. Given the small sample size, the significance of differences between dependent groups was assessed using the Wilcoxon test. Description of quantitative characteristics in the case of normal distribution of variants is presented as the arithmetic mean and standard error of the mean ($M \pm m$). In the absence

¹ О порядке организации и проведения медицинской реабилитации, медицинской абилитации: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.09.2022 № 1141. URL: <https://etalonline.by/document/?regnum=u622e2877> (дата обращения: 28.01.2026).

Продолжительность курса медицинской реабилитации в среднем составила $16,25 \pm 4,64$ и $16,10 \pm 3,09$ дня для I и II группы соответственно.

Группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, локализации очага и длительности курса медицинской реабилитации, а также давности перенесенного ЦИ ($p > 0,05$).

Для оценки эффективности медицинских мероприятий применялась шкала Фугл – Мейера (ШФМ) для верхней конечности, тест на мелкую моторику и опросник DASH [11].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка, затем принималось решение о применении параметрических или непараметрических методов анализа. При сравнении однородности между двумя независимыми группами с отличным от нормального распределением значений использовался критерий Манна – Уитни. При сравнении двух независимых групп по качественному признаку использовался точный тест Фишера. С учетом малых размеров выборки значимость различий между зависимыми группами оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Описание количественных признаков в случае нормального распределения вариант представлено в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_1 - Q_3$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Порог статистической значимости – $p < 0,05$ [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов оценки по ШФМ не выявил статистически значимых различий между группами до начала и после завершения курса медицинской реабилитации ($p > 0,05$) (табл. 1). Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий может быть связано в том числе с ограниченным объемом выборки и эффективностью применяемых реабилитационных методов в обеих группах.

У пациентов I и II групп отмечена положительная внутригрупповая динамика показателей по ШФМ, отражающая улучшение двигательной функции верхней конечности (рис. 2).

of normal distribution, the quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles ($Q_1 - Q_3$). Categorical data were described using absolute values and percentages. The threshold of statistical significance was deemed at $p < 0,05$ [12].

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the results according to the FMA revealed no statistically significant differences between the groups at baseline and after the completion of the rehabilitation course ($p > 0,05$) (Table 1). The lack of statistically significant differences between groups may be associated, among other things, with the limited sample size and the effectiveness of the rehabilitation programs used in both groups.

In patients of groups I and II, positive intra-group dynamics according to the FMA score were noted, reflecting an improvement in upper extremity function (Fig. 2).

In group I, the increase in the FMA score was 3,57%, while in group II it was 1,75%. The differences were statistically significant ($p < 0,01$), indicating a more pronounced recovery of upper extremity function when using the SNE developed.

Comparison of the upper extremity function assessment using the DASH at baseline and after the rehabilitation course revealed no statistically significant differences. Results of the DASH demonstrate a decrease in the overall score in patients in groups I and II (Table 2).

When analyzing the between-group dynamics, a more significant decrease in the subjective assessment of upper extremity dysfunction was revealed in patients of group I (Fig. 3).

The DASH score in group I decreased by 9,1% ($p < 0,001$), while in group II it decreased only by 2,03% ($p < 0,01$), which indicates a less pronounced functional limitations in activities of daily living in patients who practiced the SNE training.

Fine motor skills were assessed in two stages: 1) picking up and holding small objects; 2) holding small objects and then putting them away. Analysis of the fine motor skill assessment results showed no statistically significant between-group differences either at baseline or after the rehabilitation course ($p > 0,05$). However, the between-group analysis revealed statistically significant changes in the first and second stage of the fine motor test scores in both groups. In the first stage, groups I and II showed a decrease in the fine motor test score by

Таблица 1. Динамика оценки функции верхней конечности (баллы) по шкале Фугл – Мейера у пациентов I и II группы
Table 1. Dynamics of the upper extremity function score according to the Fugl-Meyer Assessment in patients of groups I and II

Группа Group	До реабилитации / Baseline		После реабилитации / After rehabilitation	
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃
I (n = 24)	56,0	50,0–58,0	58,0	51,5–60,0
II (n = 20)	57,0	53,0–58,0	58,0	53,2–58,0

В группе I прирост показателя оценки по ШФМ составил 3,57 %, тогда как в группе II – 1,75 %. Выявленные различия были статистически значимыми ($p < 0,01$), что указывает на более выраженное восстановление функции верхней конечности при использовании разработанного КНУ.

При сравнении оценки функции верхней конечности по DASH до начала курса реабилитационных мероприятий и после его окончания статистически значимых различий не было установлено. Результаты тестирования по DASH демонстрируют снижение общего балла у пациентов I и II группы (табл. 2).

При анализе внутригрупповой динамики выявлено более выраженное снижение субъективной оценки дисфункции верхней конечности у пациентов группы I (рис. 3).

Показатель оценки по DASH в группе I снизился на 9,1 % ($p < 0,001$), тогда как в группе II –

3,17 and 3,23% ($p < 0,05$ and $p < 0,01$), respectively. The dynamics of the second stage score statistically differed between the groups. In group I, no significant shift in the median value was recorded, which may indicate multidirectional changes in different participants. At the same time, in group II, an unidirectional and statistically significant decrease in the median by 5,36% ($p < 0,05$) was observed.

The study demonstrated that the use of the adapted Tai Chi and Qigong (Zhang Zhuang)-based SNE, performed in a sitting position, was associated with a statistically significant improvement in upper extremity function in patients after CS. Group 1 demonstrated a more significant increase in FMA scores ($p < 0,01$) and a decrease in DASH scores ($p < 0,001$), indicating more effective motor function recovery and a reduction in subjective limitations in activities of daily living. Both groups also demonstrated positive dynamics in fine motor test

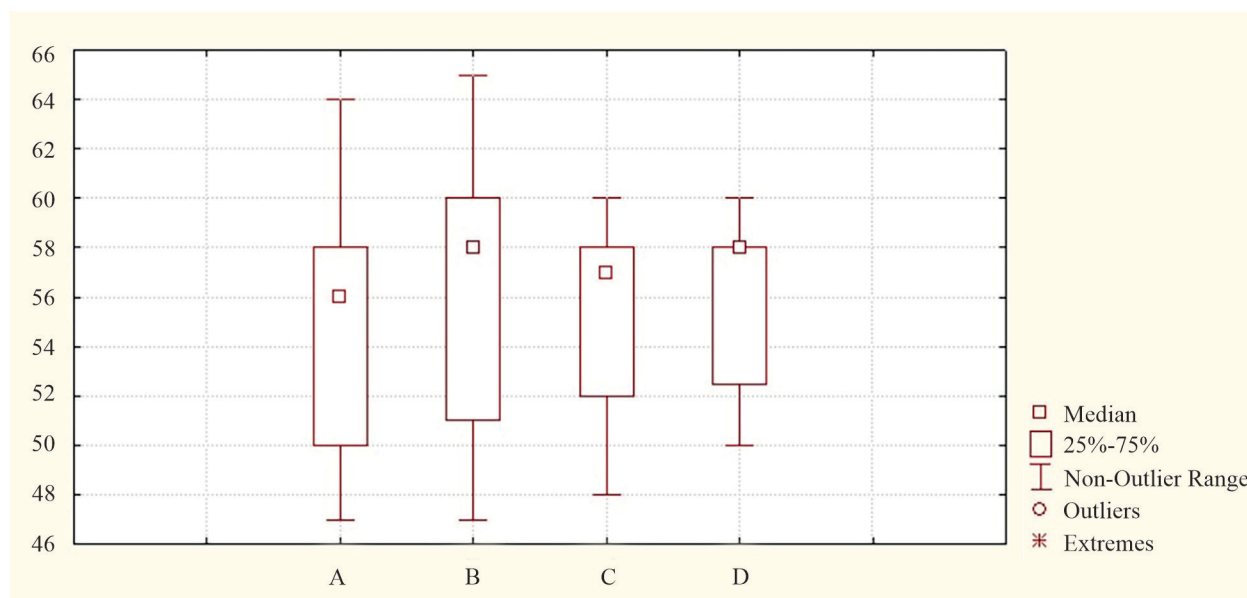


Рис. 2. Динамика оценки функции верхней конечности (баллы) по шкале Фугл – Мейера у пациентов I и II группы (А – группа I до реабилитации; В – группа I после реабилитации; С – группа II до реабилитации; D – группа II после реабилитации)

Fig. 2. Dynamics of the upper extremity function score according to the Fugl-Meyer Assessment in patients of groups I and II (A – group I at baseline; B – group I after rehabilitation; C – group II at baseline; D – group II after rehabilitation)

Таблица 2. Динамика оценки функции верхней конечности (баллы) по DASH у пациентов I и II группы
Table 2. Dynamics of the upper extremity function score according to the DASH in patients of groups I and II

Группа Group	До реабилитации / Baseline		После реабилитации / After rehabilitation	
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃
I (n = 24)	44,0	38,8–58,0	40,0	35,8–56,5
II (n = 20)	49,5	41,8–55,2	48,5	41,8–54,2

только на 2,03 % ($p < 0,01$), что свидетельствует о более значимом снижении функциональных ограничений в повседневной деятельности у пациентов, занимавшихся по разработанному комплексу.

Оценка мелкой моторики рук проводилась в два этапа: 1) сбор мелких предметов с последующим их удержанием; 2) удержание мелких предметов с последующим их раскладыванием. Анализ результатов оценки мелкой моторики показал отсутствие статистически значимых межгрупповых различий как до начала, так и после завершения курса реабилитации ($p > 0,05$). Вместе с тем внутригрупповой анализ выявил статистически значимое изменение показателей оценки первого и второго этапа теста в обеих группах. В I и II группах наблюдалось снижение показателя оценки первого этапа теста на мелкую моторику на 3,17 и 3,23 % ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) соответственно. Динамика показателя оценки второго этапа статистически

scores, confirming the effectiveness of the rehabilitation course in recovery of upper extremity fine motor skills.

CONCLUSION

The adapted sequence of Tai Chi Chuan and Qigong (Zhang Zhuang)-based neuromotor exercises can be considered as a promising and accessible rehabilitation intervention aimed at upper extremity function recovery in patients after CS.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the reviewers and editorial board of the Journal of Siberian Medical Sciences, as well as to the administration and staff of the departments of the Grodno Regional Clinical Hospital for Medical Rehabilitation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

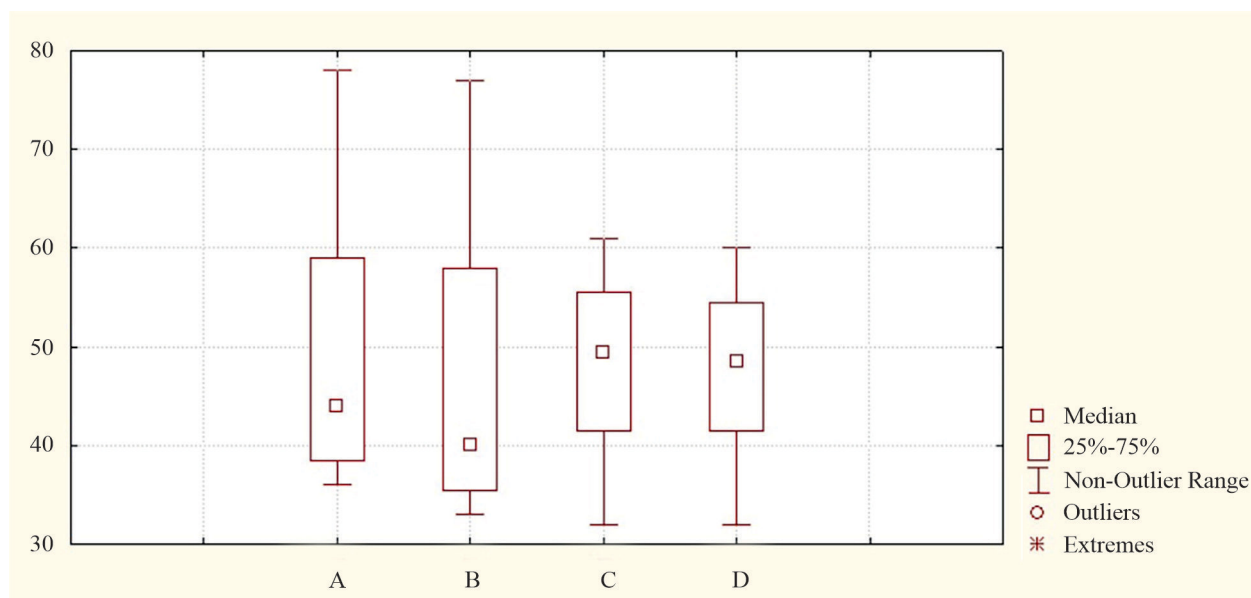


Рис. 3. Динамика оценки функции верхней конечности (баллы) по DASH у пациентов I и II группы (А – группа I до реабилитации; В – группа I после реабилитации; С – группа II до реабилитации; D – группа II после реабилитации)

Fig. 3. Dynamics of the upper extremity function score according to the DASH in patients of groups I and II (A – group I at baseline; B – group I after rehabilitation; C – group II at baseline; D – group II after rehabilitation)

различалась между группами. В группе I значимого смещения медианного значения зафиксировано не было, что может указывать на разнонаправленные изменения у разных участников. В то же время в группе II наблюдалось однонаправленное и статистически значимое снижение медианы на 5,36 % ($p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что применение адаптированного КНУ на основе тайцзицюань и цигун (чжан чжуан), проводимых в положении сидя, сопровождалось статистически значимым улучшением функционального состояния верхней конечности у пациентов после перенесенного ЦИ. В I группе зафиксирован более выраженный прирост баллов по ШФМ ($p < 0,01$) и снижение по DASH ($p < 0,001$), что свидетельствует о более эффективном восстановлении двигательной функции и снижении субъективных ограничений в повседневной жизни. В обеих группах также отмечена положительная динамика показателей мелкой моторики, что подтверждает эффективность проводимых ре-

билитационных мероприятий в отношении восстановления тонких двигательных навыков верхней конечности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный адаптированный комплекс нейромоторных упражнений на основе тайцзицюань и цигун (чжан чжуан) может рассматриваться как перспективный и доступный инструмент медицинской реабилитации, направленный на восстановление функции верхней конечности у пациентов после ЦИ.

Благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам и редакции журнала Journal of Siberian Medical Sciences, а также администрации и сотрудникам отделений ГУЗ «Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельникова Е.А., Старкова Е.Ю., Разумов А.Н. Современный подход к физической реабилитации функций верхней конечности после инсульта. Обзор литературы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2023;100(1):42-53. DOI: 10.17116/kurort202310001142.
2. Jiang L.H., Zhao L.J., Liu Y. et al. Effectiveness of Tai Chi Yunshou motor imagery training for hemiplegic upper extremity motor function in poststroke patients: study protocol for a randomized clinical trial // *Trials*. 2022;23(1):329. DOI: 10.1186/s13063-022-06283-z.
3. Yang F.C., Desai A.B., Esfahani P. et al. Effectiveness of Tai Chi for health promotion of older adults: a scoping review of meta-analyses // *Am. J. Lifestyle Med.* 2021;16(6):700-716. DOI: 10.1177/15598276211001291.
4. Zhang P., Li Z., Yang Q. et al. Effects of Taijiquan and Qigong exercises on depression and anxiety levels in patients with substance use disorders: A systematic review and meta-analysis // *Sports Med. Health Sci.* 2021;4(2):85-94. DOI: 10.1016/j.smhs.2021.12.004.
5. Xianjian C., Datao X. Effects of Tai Chi Chuan on the physical and mental health of the elderly: a systematic review // *Phys. Act Health*. 2021;(5):21-27. DOI: 10.5334/paah.70.
6. Bushman B.A., Robinett A. Neuromotor exercise training: background and benefits // *ACSM's Health Fit. J.* 2022;26(4):5-9. DOI: 10.1249/FIT.0000000000000772.
7. Wu S., Chen J., Wang S. et al. Effect of Tai Chi Exercise on balance function of stroke patients: a meta-analysis // *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2018;(24):210-215. DOI: 10.12659/MSMBR.911951.
8. Guan F., Ji Q. Effect of health Qigong on rehabilitation of stroke patients: A systematic review and meta-anal-

REFERENCES

1. Melnikova E.A., Starkova E.Yu., Razumov A.N. Modern view on upper limb physical rehabilitation after stroke. Literature review. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2023;100(1):42-53. DOI: 10.17116/kurort202310001142. (In Russ.)
2. Jiang L.H., Zhao L.J., Liu Y. et al. Effectiveness of Tai Chi Yunshou motor imagery training for hemiplegic upper extremity motor function in poststroke patients: study protocol for a randomized clinical trial. *Trials*. 2022;23(1):329. DOI: 10.1186/s13063-022-06283-z.
3. Yang F.C., Desai A.B., Esfahani P. et al. Effectiveness of Tai Chi for health promotion of older adults: a scoping review of meta-analyses. *Am. J. Lifestyle Med.* 2021;16(6):700-716. DOI: 10.1177/15598276211001291.
4. Zhang P., Li Z., Yang Q. et al. Effects of Taijiquan and Qigong exercises on depression and anxiety levels in patients with substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sports Med. Health Sci.* 2021;4(2):85-94. DOI: 10.1016/j.smhs.2021.12.004.
5. Xianjian C., Datao X. Effects of Tai Chi Chuan on the physical and mental health of the elderly: a systematic review. *Phys. Act Health*. 2021;(5):21-27. DOI: 10.5334/paah.70.
6. Bushman B.A., Robinett A. Neuromotor exercise training: background and benefits. *ACSM's Health Fit. J.* 2022;26(4):5-9. DOI: 10.1249/FIT.0000000000000772.
7. Wu S., Chen J., Wang S. et al. Effect of Tai Chi Exercise on balance function of stroke patients: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2018;(24):210-215. DOI: 10.12659/MSMBR.911951.
8. Guan F., Ji Q. Effect of health Qigong on rehabilitation of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Integr. Nurs.* 2023;5(1):15-20. DOI: 10.4103/jin.jin_67_22.

- ysis // J. Integr. Nurs. 2023;5(1):15-20. DOI: 10.4103/jin.jin_67_22.
9. Исакова Е.В., Егорова Ю.В. Визуальная и акустическая обратная связь по опорной реакции для нижних и верхних конечностей на примере пациентки после инсульта // Альманах клинической медицины. 2021;49(6):435-442. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-016.
 10. Захаров А.В., Пятин В.Ф., Колсанов А.В. и др. Использование виртуальной реальности в качестве средства ускорения двигательной реабилитации пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения // Наука и инновации в медицине. 2016;3(3):62-66. DOI: 10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66.
 11. Бут-Гусаим В.В., Ярош А.С. Методы оценки мелкой моторики и силы кисти у пациентов с центральными и периферическими парезами, возможности их использования // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017;15(3):356-359. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-356-359.
 12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медиа-Сфера, 2006. 312 с.
 9. Isakova E.V., Egorova Yu.V. Visual and acoustic feedback on the support reaction for upper and lower extremities: a case study of a female patient after a stroke. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(6):435-442. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-016. (In Russ.)
 10. Zakharov A.V., Pyatin V.F., Kolsanov A.V. et al. Using virtual reality as a method of accelerated rehabilitation among the patients after stroke. *Science and Innovations in Medicine*. 2016;3(3):62-66. DOI: 10.35693/2500-1388-2016-0-3-62-66. (In Russ.)
 11. But-Husaim V.V., Yarosh A.S. Methods for evaluating fine motor skills and strength of the wrist in patients with central and peripheral paresis and opportunities of their use. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(3):356-359. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-3-356-359. (In Russ.)
 12. Rebrova O.Yu. (2006). Statistical Analysis of Medical Data. Application of the Statistica Software Package. 3rd edition, revised and expanded. Moscow: Media-Sfera, 312 p. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соколов Дмитрий Вячеславович – ассистент кафедры медицинской реабилитации УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь. ORCID: 0009-0005-4943-316X.

Пирогова Лариса Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры медицинской реабилитации УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Sokolov – Assistant, Department of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus. ORCID: 0009-0005-4943-316X.

Larisa A. Pirogova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.

Синовиальная саркома: клинико-морфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-биологическая характеристика в прогнозировании исходов

Д.В. Буланов¹, Ф.П. Коломыцев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Синовиальная саркома (СС) занимает заметное место в группе сарком мягких тканей (СМТ) по распространенности и клинико-биологической агрессивности, оставаясь одной из ключевых нозологий взрослого контингента и существенной причиной онкологической заболеваемости у подростков и молодых взрослых.

Ц е л ь . Провести сравнительный анализ клинико-морфологических и иммунных особенностей СС у детей и взрослых, описать паттерны иммуноархитектоники опухолевого микроокружения и определить их связь с течением болезни, риском метастазирования и показателями выживаемости, сопоставив полученные результаты с данными международных когорт.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведено одноцентровое ретроспективное исследование 140 пациентов (74 – мужского и 66 – женского пола, возраст от 4 до 84 лет) с морфологически подтвержденной СС, диагностированной на основании результатов патоморфологического исследования первичного (биопсийного и операционного) и консультативного опухолевого биоматериала в 2012–2024 гг. Анализировались данные медицинской документации, патоморфологического исследования, изучались архивные стекла и парафиновые блоки.

Р е з у л ь т а т ы . Полученные результаты в целом укладываются в известные эпидемиологические и морфологические характеристики СС: детско-подростковый пик, преобладание локализованных стадий, частая монофазная морфология и высокая частота SS18::SSX-позитивности. Проведенный анализ подтверждает, что «классические» факторы риска – размер опухоли ≥ 5 –7 см, ее глубокое анатомическое расположение в мягких тканях, высокая митотическая активность, обширные зоны некроза, стадия 3 по FNCLCC и позитивные края резекции – продолжают определять прогноз.

З а к л ю ч е н и е . Комплексная патоморфологическая оценка СС, включающая уточнение морфологического варианта, стандартных прогностических параметров и характеристик опухолевого микроокружения, представляется оправданной для более точной стратификации риска у детей и взрослых. Представленная серия с полной морфологической, иммуногистохимической и молекулярной верификацией диагноза может служить референсной для разработки стандартизированных патологоанатомических отчетов и прогностических моделей, а также для планирования многоцентровых исследований, направленных на валидацию иммунных паттернов и оценку их предиктивной ценности в контексте новых подходов к иммуно- и таргетной терапии СС.

Ключевые слова: синовиальная саркома, диагностика и прогноз, паттерны иммуноархитектоники опухолевого микроокружения, иммуногистохимическое исследование.

Образец цитирования: Буланов Д.В., Коломыцев Ф.П. Синовиальная саркома: клинико-морфологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-биологическая характеристика в прогнозировании исходов // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):56-72. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-56-72

Поступила в редакцию 03.11.2025
Прошла рецензирование 11.12.2025
Принята к публикации 23.01.2026

Автор, ответственный за переписку
Коломыцев Федор Павлович: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
E-mail: fedorkolomytsev@gmail.com

Received 03.11.2025
Revised 11.12.2025
Accepted 23.01.2026

Corresponding author
Fedor P. Kolytsev: Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117513, Russia.
E-mail: fedorkolomytsev@gmail.com

Synovial sarcoma: clinical, morphological, immunohistochemical, and molecular-biological characteristics in outcome prediction

D.V. Bulanov¹, F.P. Kolomytsev²

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Synovial sarcoma (SS) occupies a prominent place in the group of soft tissue sarcomas (STS) in terms of prevalence and clinical and biological aggressiveness, remaining one of the key nosologies in the adult population and a significant cause of cancer in adolescents and young adults.

Aim. To perform a comparative analysis of the clinical, morphological and immune characteristics of SS in children and adults, to describe the immunoarchitectural patterns of the tumor microenvironment and determine their relations with the disease course, risk of metastasis and survival rates, comparing the results obtained with data from international studies.

Materials and methods. A single-center retrospective study of 140 patients (74 males and 66 females, aged 4 to 84 years) with morphologically confirmed SS, diagnosed in 2012–2024 based on the results of pathomorphological examination of primary (biopsy and surgical) and non-primary (“consultative”) tumor samples, was performed. Data from medical records, pathomorphological examination, and archival slides and paraffin blocks were analyzed.

Results. The results obtained are generally consistent with the known epidemiological and morphological characteristics of SS: a peak in childhood and adolescence, a predominance of localized stages, frequent monophasic morphology, and a high rate of *SS18::SSX*-positivity. The analysis confirms that the “classic” risk factors – tumor size ≥ 5 –7 cm, deep anatomical location of tumors in soft tissue, high mitotic activity, extensive areas of necrosis, FNCLCC grade 3, and positive resection margins – continue to determine the prognosis.

Conclusion. A comprehensive pathological assessment of SS, including clarification of the morphological variant, standard prognostic parameters, and characteristics of the tumor microenvironment, appears to be appropriate for more accurate risk stratification in children and adults. This study, with complete morphological, immunohistochemical, and molecular verification of the diagnosis, can serve as a reference for the development of standardized pathological reports and prognostic models, as well as for planning multicenter studies for validating immune patterns and assessing their predictive value in the context of new approaches to immuno- and targeted therapy of SS.

Keywords: synovial sarcoma, diagnosis and prognosis, immunoarchitectural patterns of the tumor microenvironment, immunohistochemical study.

Citation example: Bulanov D.V., Kolomytsev F.P. Synovial sarcoma: clinical, morphological, immunohistochemical, and molecular-biological characteristics in outcome prediction. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):56–72. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-56-72

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную группу злокачественных мезенхимальных новообразований, относительно редких в общей онкологической популяции, но ассоциированных со значительной летальностью и длительной инвалидизацией. Среди нерабдомиосаркомных СМТ особое место занимает синовиальная саркома (СС), которая у подростков и молодых взрослых входит в число наиболее частых злокачественных опухолей мягких тканей конечностей и туловища и является одной из ведущих причин онкологической заболеваемости в этой возрастной группе [1–4]. Современное представление о СС основано на

INTRODUCTION

Soft tissue sarcomas (STS) are a heterogeneous group of malignant mesenchymal neoplasms that are relatively rare in the general oncological population, but are associated with significant mortality and long-term disability. Among non-rhabdomyosarcoma STS, synovial sarcoma (SS) occupies a special place. In adolescents and young adults, it is one of the most common malignant soft tissues tumors of the extremities and trunk, and is one of the leading causes of cancer in this age group [1–4]. The current understanding of STS is based on a combination of clinical and radiological data, morphological picture, and mandatory molecular verification of the chimeric (fusion) gene *SS18::SSX*, which occurs in the

сочетании клинико-радиологических данных, морфологической картины и обязательной молекулярной верификации химерного (гибридного) гена *SS18::SSX*, возникающего при транслокации *t(X;18)(p11;q11)* [3, 5–8]. Гистологически выделяют бифазный, монофазный веретенклеточный (рис. 1) и низкодифференцированный варианты. Широкий спектр морфологических паттернов и схожесть с другими веретенклеточными и мелкокруглоклеточными опухолями создают значительные трудности при дифференциальной диагностике СС. Иммуногистохимические маркеры (TLE1, цитокератины, EMA, CD34 и др.) улучшают воспроизводимость диагностики, однако их специфичность ограничена, в связи с чем «золотым стандартом» остается прямое подтверждение *SS18::SSX*-реаранжировки. Прогноз при СС определяется совокупностью клинико-морфологических факторов: размером и глубиной расположения опухоли, стадией по AJCC (American Joint Committee on Cancer), степенью злокачественности по FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer), наличием некроза, статусом краев резекции, а также а также низкой дифференцировкой опухоли [9–13]. При этом большинство крупных исследований объединяет педиатрических, молодых и взрослых пациентов, что затрудняет оценку возраст-ассоциированных особенностей течения болезни и ответа на лечение.

В отечественной литературе систематизированные данные по СС, основанные на единой диагностической стратегии с обязательной молекулярной верификацией, остаются ограниченными. В последние годы растет интерес к изучению опухолевого микроокружения СС, включая плотность и состав Т-клеточного инфильтрата, макрофагов, наличие третичных лимфоидных структур (TLS) и экспрессию иммунных контрольных точек, прежде всего PD-L1 [14–18]. Показано, что иммуноархитектоника может влиять на исходы и потенциально определять чувствительность к иммуно- и таргетной терапии, однако данные фрагментарны, а возрастные различия практически не изучены. Эти пробелы, в сочетании с необходимостью формирования национальной референсной когорты с полной морфологической, иммуногистохимической и молекулярной характеристикой СС, определили направление настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинико-морфологических и иммунных особенностей

presence of the *t(X;18)(p11;q11)* translocation [5–8]. Histologically, biphasic, monophasic spindle cell (Fig. 1), and poorly differentiated variants are distinguished. A wide range of morphological patterns and similarity with other spindle cell and small round cell tumors create significant difficulties for the differential diagnosis of SS. Immunohistochemical markers (TLE1, cytokeratins, EMA, CD34, etc.) improve the reproducibility of diagnosis, but their specificity is limited, and, therefore, direct confirmation of the *SS18::SSX* rearrangement remains the gold standard. The prognosis for SS is determined by a combination of clinical and morphological factors: tumor size and depth of location, AJCC (American Joint Committee on Cancer) stage, FNCLCC (French Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer) grade, presence of necrosis, margin status, and poor differentiation [9–13]. Moreover, most large studies include pediatric, young, and adult patients, which complicates the assessment of age-associated features of the disease course and response to treatment.

In the domestic literature, systematic data on SS based on a unified diagnostic strategy with mandatory molecular verification remain limited. In recent years, there has been growing interest in studying the microenvironment of SS, including the density and composition of T cell infiltrate, macrophages, the presence of tertiary lymphoid structures (TLS), and the expression of immune checkpoints, primarily PD-L1 [14–18]. It has been shown that immunarchitecture can influence outcomes and potentially determine sensitivity to immuno- and targeted therapy; however, the data are fragmentary, and age differences remain virtually unstudied. These gaps, combined with the need to form a national reference cohort with complete morphological, immunohistochemical, and molecular profile of SS, determined the focus of this study.

AIM OF THE RESEARCH

To perform a comparative analysis of the clinical, morphological, and immune characteristics of SS in children and adults, to describe the immunarchitectural patterns of the tumor microenvironment, and to determine their relationship with the course of the disease, risk of metastasis, and survival rates, comparing the results obtained with data from international studies.

MATERIALS AND METHODS

A single-center retrospective study of 140 patients (74 males and 66 females, aged from 4 to 84 years, median 18.5 years) with morphologically confirmed

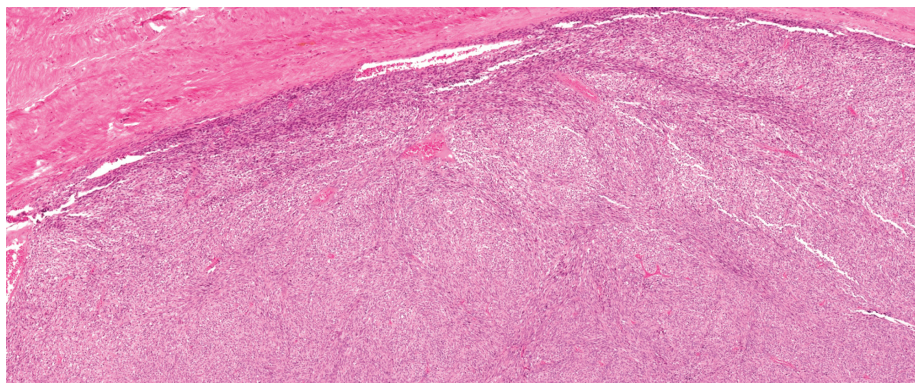


Рис. 1. Синовиальная саркома, монофазный (веретенноклеточный) вариант: мономорфные веретеновидные клетки с овальными гиперхромными ядрами, умеренным ядерным полиморфизмом и митотической активностью, располагающиеся в виде переплетающихся пучков с тонкостенными сосудистыми структурами стромы. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Fig. 1. Synovial sarcoma, monophasic (spindle cell) variant: monomorphic spindle cells with oval hyperchromatic nuclei, moderate nuclear pleomorphism, and mitotic activity, arranged in intertwined bundles with thin-walled vascular structures of the stroma. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$

СС у детей и взрослых, описать паттерны иммуногистологической структуры / иммуногистологические паттерны опухолевого микроокружения и определить их связь с течением болезни, риском метастазирования и показателями выживаемости, сопоставив полученные результаты с данными международных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включены 140 пациентов (74 – мужского и 66 – женского пола, возраст от 4 до 84 лет (медиана – 18,5 года) с морфологически подтвержденной СС (первичные: биопсийный, операционный и консультативный биоматериал опухоли), диагностированной в 2012–2024 гг. Анализировались случаи, соответствующие актуальным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей мягких тканей и костей. Исходные сведения получены из медицинской документации и протоколов патоморфологического исследования, при изучении архивных стекол и парафиновых блоков. Критерии включения: 1) первичная диагностика или консультативный пересмотр с подтверждением СС; 2) достаточный объем FFPE-материала (парафинового блока) для ревизии и, при возможности, иммуногистохимии/молекулярного тестирования; 3) наличие минимально необходимого клинико-анамнестического набора данных (возраст, пол, локализация, размер/стадия, вид лечения). Критерии исключения: 1) сомнительный/неустойчивый

SS, diagnosed in 2012–2024 based on the results of pathomorphological examination of primary (biopsy and surgical) and non-primary (“consultative”) tumor samples, was performed. Cases meeting the current World Health Organization (WHO) criteria for soft tissue and bone tumors were analyzed. Initial data were obtained via analysis of medical records, pathomorphological examination reports and archival slides and paraffin blocks. Inclusion criteria: 1) primary diagnosis or consultative review with confirmation of SS; 2) appropriate volume of FFPE blocks for revision and, if possible, immunohistochemical/molecular testing; 3) availability of the minimal clinical and history data set (age, gender, location, size/stage, treatment). Exclusion criteria: 1) doubtful /unstable diagnosis after consensus review; 2) non-appropriate volume of FFPE blocks; 3) rebiopsies of the same site without new diagnostic data. For age stratification, two schemes were used: children and young adults (≤ 24 years) vs adults (≥ 25 years) and a sensitive analysis of <18 vs ≥ 18 years, which reflects the differences in clinical protocols and the epidemiology of SS.

Pathomorphological verification of diagnosis. All cases were reviewed by two pathologists with consensus in case of discrepancies. Histologically monophasic, biphasic, and poorly differentiated variants were distinguished according to the WHO; grading was performed according to the FNCLCC (a total score for three parameters: differentiation, mitoses, and necrosis) [19]. Staging was carried out according to the AJCC, 8th edition (pTNM), with recording of the size, location depth, and margin status (Ro/R1/R2). Mandatory morpho-

диагноз после консенсусного пересмотра; 2) критически недостаточный объем ткани; 3) повторные биопсии одного и того же очага без новых диагностических данных. Для возрастной стратификации применяли две схемы: дети и молодые (≤ 24 лет) *vs* взрослые (≥ 25 лет) и чувствительный анализ <18 *vs* ≥ 18 лет, что отражает различия в клинических протоколах и эпидемиологии СС.

Патоморфологическая верификация диагноза. Все случаи подвергались пересмотру двумя патологоанатомами с консенсусом при расхождении. Гистологическая типизация проводилась по ВОЗ с выделением монофазного, бифазного и низкодифференцированного вариантов; градацию злокачественности оценивали по FNCLCC (суммарный балл по трем показателям: дифференцировка, митозы и некроз) [19]. Стадирование осуществляли по AJCC, 8-е изд. (pTNM) с фиксацией размеров, глубины залегания, статуса краев резекции (R0/R1/R2). Обязательные морфометрические параметры включали митозы (на 10 полей зрения при $\times 400$), процент некроза, индекс Ki-67, наличие кальцификации/гиалиноза. Иммуногистохимический профиль оценивали с использованием панели эпителиальных маркеров (цитokerатины, EMA) и TLE1, а также исключающих маркеров по показаниям (S100/SOX10, десмин, CD34/STAT6 при дифференциальной диагностике с солитарной фиброзной опухолью (SFT), H3K27me3 при подозрении на злокачественную опухоль оболочек периферического нерва (MPNST) и др.) [20–24]. Молекулярное подтверждение SS18::SSX выполнялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ)/ флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH)/ секвенирования нового поколения (NGS) либо иммуногистохимически с фьюжн-специфическим антителом к SS18-SSX, продемонстрировавшим высокую диагностическую точность при анализе FFPE-образцов. Диагноз СС устанавливался при согласованности данных морфологического и иммуногистохимического исследований, с приоритетом прямой верификации SS18::SSX при атипичных морфологических/клинических сценариях [25–29].

Иммуногистохимическое исследование. Выполнено стандартизованное описание иммунного микроокружения (в доступных случаях с достаточным материалом): количественная оценка CD3⁺/CD8⁺ Т-клеток, FOXP3⁺ регуляторных Т-клеток, CD20⁺ В-клеточных агрегатов и TLS, макрофагов (CD68⁺/CD163⁺), а также экспрессии PD-L1 (по критериям TPS (Tumor

metric parameters included mitoses (per 10 high power fields at magnification $\times 400$), percentage of necrosis, Ki-67 index, and the presence of calcification/hyalinosis. Immunohistochemical profile was assessed using a panel of epithelial markers (cytokeratins, EMA) and TLE1, as well as exclusion markers as indicated (S100/SOX10, desmin, CD34/STAT6 in differential diagnosis with solitary fibrous tumor (SFT), H3K27me3 in suspected malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), etc.) [20–24]. Molecular confirmation of SS18::SSX fusion was performed by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)/fluorescence *in situ* hybridization (FISH)/next-generation sequencing (NGS) or during immunohistochemical study with fusion-specific antibody to SS18-SSX, which demonstrated high diagnostic accuracy in the analysis of FFPE samples. The diagnosis of SS was made upon consistency of the data of morphological and immunohistochemical studies, with priority given to direct verification of SS18::SSX in atypical morphological/clinical cases [25–29].

Immunohistochemical study. The immune microenvironment was described standardly (in cases with appropriate volume of samples): quantitative assessment of CD3⁺/CD8⁺ T cells, FOXP3⁺ regulatory T cells, CD20⁺ B cell aggregates and TLS, macrophages (CD68⁺/CD163⁺), and PD-L1 expression (according to the TPS (Tumor Proportion Score) / CPS (Combined Positive Score) criteria if a validated test is available). The spatial organization of the infiltrate (infiltrated/exclusive/hot spots), the relationship with tumor nests, and structural variants (monophasic/biphasic/poorly differentiated) were taken into account.

Methodology and reproducibility. Counting was performed in hot spots and representative areas of tumor. High agreement with manual counting was expected for digital morphometry (ICC $\sim 0,82$ – $0,92$ for CD3⁺/CD8⁺/CD68⁺). Visual assessment of the presence/maturity of TLS showed good interreader agreement ($\kappa \sim 0,72$ – $0,85$). Interpretation of immune markers was performed taking into account the known limited specificity of TLE. Priority was given to verification of SS18::SSX. Anonymized clinical data on tumor location and size, its depth in soft tissues, the presence of metastases at diagnosis, the type of local treatment (surgery, radiation therapy), systemic treatment regimens (with anthracycline and/or ifosfamide), as well as clinical follow-up data were obtained from electronic medical records.

Statistical analysis. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies, quantitative ones – by the median and interquartile range.

Proportion Score) /CPS (Combined Positive Score) при наличии валидированного теста). Учитывалась пространственная организация инфильтрации (инфильтрированный/эксклюзивный/«горячие точки»), связь с опухолевыми гнездами и вариантами строения (монофазный/бифазный/низкодифференцированный).

Методология и воспроизводимость. Подсчеты выполнялись в «горячих точках» и в репрезентативных зонах опухоли. При цифровой морфометрии ожидали высокую согласованность с ручным счетом (ICC ~0,82–0,92 для CD3⁺/CD8⁺/CD68⁺). Визуальная оценка наличия/зрелости TLS показывает хорошее межнаблюдательное согласие (κ ~0,72–0,85). Интерпретация иммунных маркеров осуществлялась с учетом известной ограниченной специфичности TLE. Приоритет отдавался верификации SS18::SSX. Из электронной истории болезни извлекалась клиническая обезличенная информация о локализации и размере опухоли, глубине ее расположения в мягких тканях, наличии метастазов на момент постановки диагноза, виде локального лечения (операция, лучевая терапия), режимах системного лечения (схемы с антрациклином и/или ифосфамидом), а также данные клинического динамического наблюдения.

Статистический анализ. Категориальные признаки описывались абсолютными и относительными частотами, количественные – медианой и межквартильным размахом. Для сравнения групп применялись критерий χ^2 /точный критерий Фишера (категориальные) и *U*-критерий. Предусмотрены многоуровневые модели/стратификация по возрасту (≤ 24 vs ≥ 25 лет; чувствительный анализ <18 vs ≥ 18 лет) и локализации. Для множественных сравнений по иммунным маркерам использовали контроль ложного обнаружения (метод Бенджамини – Хохберга). Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$ (двусторонний). Анализ выполнялся в среде R (R Foundation) или эквивалентном пакете.

Этические аспекты. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и локальными нормативами. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, данные анонимизированы. Использовались применимые клинические стандарты и классификации (ВОЗ-5, AJCC-8, FNCLCC, ESMO (European Society for Medical Oncology)/NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

For comparison of groups, the χ^2 /Fisher's exact test (categorical) and the Mann-Whitney/Kruskal-Wallis *U*-test (non-parametric) were used. Multilevel models / stratification by age (≤ 24 vs ≥ 25 years; sensitive analysis <18 vs ≥ 18 years) and location were specified. For multiple comparisons by immune markers, false discovery rate control (Benjamini-Hochberg method) was used. The level of statistical significance was deemed at $p < 0,05$ (two-sided). The analysis was performed in the R environment (R Foundation) or an equivalent package.

Ethical aspects. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and local regulations. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Pirogov Russian National Research Medical University. The data were anonymized. Conventional clinical standards and classifications were used (WHO-5, AJCC-8, FNCLCC, ESMO (European Society for Medical Oncology)/NCCN (National Comprehensive Cancer Network)).

RESULTS

During the specified follow-up period, the proportion of SS among the all non-rhabdomyosarcoma SMT diagnosed was 26,5%, which reflects the high representation of the nosology in the specialized pediatric center (Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow), where the study was performed) and is consistent with the literature data on the significant proportion of SS in the structure of SMT in children and young adults [30]. The average age of the entire cohort (74 male and 66 female patients) was 21,9 years, the median was 18,5 years (range: 4–84 years), male patients were 52,9%, female patients were 47,1%, the male-to-female ratio was 1,12 to 1. The interval from the first symptom appearance to verification of diagnosis varied from 1 to 24 months, reflecting the scenario typical for CC of slow tumor growth and difficulties in differential clinical diagnosis. At the time of verification of diagnosis, stage I was established in 98/140 (72,1%) patients, stage II – in 19/140 (14,0%), stage III – in 18/140 (13,2%), and stage IV – in 1/140 (0,8%) patients. Thus, stages I–II predominated (86,0%), which is typical for a cohort with a high proportion of pediatric and adolescent patients, and affects survival rates and the choice of tactics in the treatment. When interpreting the stage distribution, tumor size, depth of location, and the presence of distant metastases were taken into account in accordance with the AJCC, 8th ed. According to the maximum diameter, a neoplasm <5 cm was detected in 98/140 (72,1%) patients, ≥ 5 cm – in 38/140 (27,9%). The predomi-

РЕЗУЛЬТАТЫ

За указанный период наблюдения доля СС среди всех диагностированных нерабдомиосаркомных СМТ составила 26,5 %, что отражает высокую представленность нозологии в профильном педиатрическом центре (Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (Москва), на базе которого выполнено исследование) и согласуется с литературными данными о заметной доле СС в структуре СМТ детского и молодого возраста [30]. Средний возраст всей когорты (74 пациента – мужского и 66 – женского пола) составил 21,9 года, медиана – 18,5 года (диапазон 4–84 года), пациенты мужского пола – 52,9 %, женского – 47,1 %, соотношение полов м:ж 1,12:1. Интервал от появления первых симптомов до постановки диагноза варьировал от 1 до 24 мес, отражая типичный для СС сценарий медленного роста опухоли, трудностей дифференциальной клинической диагностики. На момент верификации диагноза у 98/140 (72,1 %) пациентов установлена I стадия, у 19/140 (14,0 %) – II стадия, у 18/140 (13,2 %) – III стадия и у 1/140 (0,8 %) – IV стадия. Таким образом, I–II стадии преобладали (86,0 %), что типично для когорты с высоким удельным весом пациентов детского и подросткового возраста и влияет на дальнейшие показатели выживаемости и выбор лечебной тактики. При интерпретации распределения стадий учитывались размер очага, глубина расположения опухоли и наличие отдаленных метастазов в соответствии с AJCC, 8-е изд. По критерию максимального диаметра образование <5 см выявлено у 98/140 (72,1 %) пациентов, ≥5 см – у 38/140 (27,9 %). Преобладание небольших опухолей согласуется с профильной направленностью учреждения, ранней маршрутизацией и анатомическими особенностями детских локализаций, а размер ≥5 см остается известным неблагоприятным признаком в многофакторных моделях риска [31–33]. Наиболее частым был монофазный (веретенноклеточный) вариант – 108/140 (79,4 %) (рис. 2). Бифазный вариант диагностирован у 22/140 (16,2 %) пациентов, низкодифференцированный (мелкоклеточный) – у 6/140 (4,4 %). Морфологические характеристики соответствовали критериям ВОЗ: для монофазного варианта – пучково-вихревые массивы однотипных веретенновидных клеток на фоне коллагенизированной/миксоидной стромы, нередко с тонкостенной ветвящейся («гемангиоперицитомоподобной») сосудистой сетью; для бифазного

nance of small tumors is consistent with the profile of the medical institution, early routing and anatomical features of pediatric localizations, while a size ≥5 cm remains a known unfavorable factor in multivariate risk models [31–33]. The most common was the monophasic (spindle cell) variant – 108/140 (79,4%) (Fig. 2). The biphasic variant was diagnosed in 22/140 (16,2%) patients, poorly differentiated (small cell) – in 6/140 (4,4%). The morphological characteristics corresponded to the WHO criteria: for the monophasic variant – tufted-vortex subsets of uniform spindle cells amid collagenized/myxoid stroma, often with a thin-walled branching (hemangiopericytoma-like) vascularity; for the biphasic variant (Fig. 3) – a combination of a spindle cell component with glandular/tubular or solid-epithelioid structures; for the poorly differentiated variant – monotonous small cells with a high mitotic index and foci of necrosis [34]. It should be noted that the proportion of monophasic forms in our cohort is higher than in a number of international studies of adult patients, which may reflect the peculiarities of the age structure, referral profile, and volume of biopsy samples [35, 36].

Immunohistochemical and molecular biological characteristics. Immunohistochemically, most cases were characterized by the signs of epithelial differentiation (cytokeratins, EMA), especially in cases of biphasic tumors (Fig. 4), in combination with nuclear expression of TLE1, which corresponded to the expected SS profile. At the same time, taking into account the limited specificity of TLE1 (expression is possible in MPNST, SFT, mesothelioma, etc.), molecular confirmation remained a key method [37–40]. Verification of the chimeric *SS18::SSX* transcript was performed in all 140 (100%) observations: *SS18::SSX1* was detected in 78/140 (57,3%) patients, *SS18::SSX2* – in 58/140 (42,7%), *SS18::SSX3* was not detected. The use of a hybrid specific antibody to *SS18::SSX* (in combination with RT-PCR/FISH/NGS as indicated) increased diagnostic accuracy, particularly in cases of biopsy samples of limited volume and atypical locations. Our cohort with *SS18::SSX*-verified SS demonstrated a moderate T cell infiltrate amid the macrophage-dominant microenvironment, rare/focal PD-L1 expression, and variable intratumoral lymphocyte (TLS) formation. Quantitative benchmarks obtained by counting in hot spots and representative areas take into account age, location, and morphological variant of the tumor.

T cells: median CD3⁺ ~180–260 cells/mm² (interquartile range (IQR) 120–380) and CD8⁺ ~60–120 cells/mm² (IQR 30–220); FOXP3⁺ Treg ~15–40 cells/mm² (IQR 8–70). In some cases, a cold peripheral

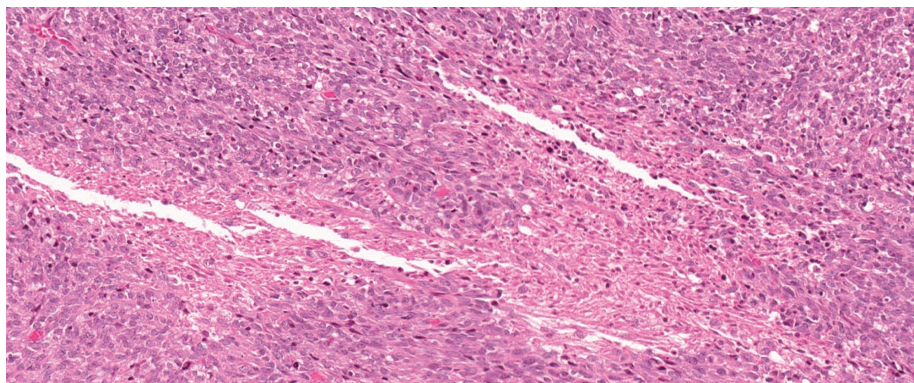


Рис. 2. Синовиальная саркома, монофазный (веретенноклеточный) вариант: опухолевый узел под фасцией, представленный плотными завихрениями и пучковидными массивами мономорфных веретенновидных клеток без выраженного эпителиального компонента с наличием очагов коагуляционного некроза.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 2. Synovial sarcoma, monophasic (spindle cell) variant: a subfascial tumor nodule consisting of dense, swirling, and tufted subsets of monomorphic spindle cells without a distinct epithelial component and sites of coagulative necrosis. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$

(рис. 3) – сочетание веретенноклеточного компонента с железистыми/тубулярными или солидно-эпителиоидными структурами; для низкодифференцированного варианта – монотонные мелкие клетки с высоким митотическим индексом и очагами некроза [34]. Следует отметить, что доля монофазных форм в нашей когорте выше, чем в ряде международных исследований взрослых пациентов, что может отражать особенности возрастной структуры, реферального профиля, объема биопсийного материала [35, 36].

Иммуногистохимическая и молекулярно-биологическая характеристика. Иммуногистохимически большинство случаев характеризовались наличием признаков эпителиальной дифференцировки (цитокератины, ЕМА), особенно при бифазном строении опухоли

ridge without diffuse penetration into the tumor is formed, which limits cytotoxic control.

Macrophages: for $CD68^+$ $\sim 350-700$ cells/ mm^2 (IQR 250–950), for $CD163^+$ $\sim 220-520$ cells/ mm^2 (IQR 150–760); the $CD163^+/CD68^+$ ratio: median is 0,6–0,75, which reflects the prevalence of M2-like phenotypes in some patients. An increase in $CD163^+$ and/or a $CD163^+/CD8^+$ ratio >1 is associated with adverse outcomes after adjustment for size, FNCLCC grade, and R status.

B cells and TLS: $CD20^+$ aggregates $\sim 10-40$ cells/ mm^2 (IQR 5–80), TLS are detected in approximately 12–25% of cases, mature (with follicular organization) – in $\sim 5-10\%$. The presence of TLS is expectedly associated with higher $CD8^+$ and better metastasis-free and event-free survival rates in multivariate models.

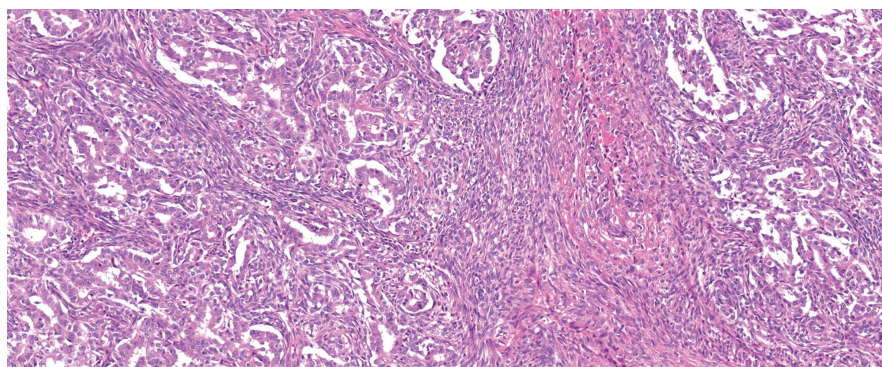


Рис. 3. Синовиальная саркома, бифазный вариант: участок с преобладанием эпителиального компонента, формирующего тубулярные и кистозно-щелевидные железистоподобные структуры на фоне умеренно клеточного веретенноклеточного стромального компонента. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Fig. 3. Synovial sarcoma, biphasic variant: an area with a predominantly epithelial component, forming tubular and cystic-fissural glandular-like structures amid moderately cellular spindle cell stromal component.

Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$

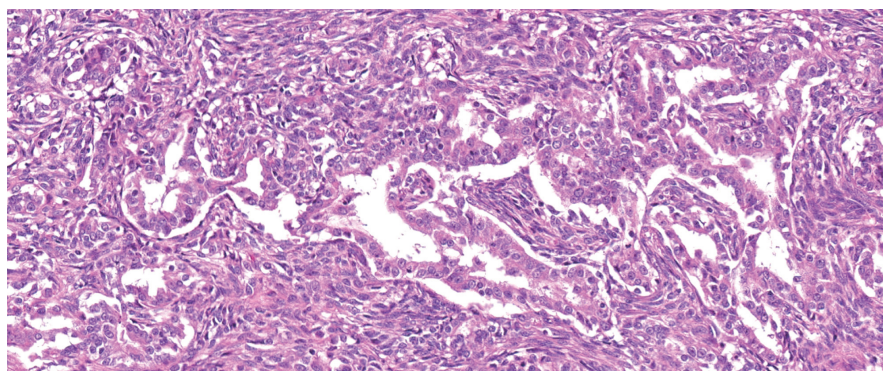


Рис. 4. Синовиальная саркома, бифазный вариант: тесное сочетание эпителиального и веретенноклеточного компонентов; железистые и папиллярные структуры, выстланные атипичными эпителиоидными клетками, переходят в пучки мономорфных веретенновидных клеток. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Fig. 4. Synovial sarcoma, biphasic variant: a combination of closely related epithelial and spindle cell components; glandular and papillary structures lined by atypical epithelioid cells, evolving into bundles of monomorphic spindle cells. Hematoxylin and eosin stain. Magnification $\times 400$

(рис. 4), в сочетании с ядерной экспрессией TLE1, что соответствовало ожидаемому профилю СС, при этом, учитывая ограниченную специфичность TLE1 (возможна экспрессия при MPNST, SFT, мезотелиоме и др.), ключевым оставалось молекулярное подтверждение [37–40]. Верификация химерного транскрипта *SS18::SSX* выполнена во всех 140 (100 %) наблюдениях: *SS18::SSX1* выявлен у 78/140 (57,3 %) пациентов, *SS18::SSX2* – у 58/140 (42,7 %), *SS18::SSX3* не выявлен. Использование гибридного специфического антитела к *SS18::SSX* (в сочетании с ПЦР-PT/FISH/NGS по показаниям) повысило диагностическую точность, особенно в случаях ограниченных по объему биоптатов и в нетипичных локализациях. В нашей когорте с *SS18::SSX*-верифицированной СС отмечен умеренный Т-клеточный инфильтрат на фоне микроокружения с доминированием макрофагов, редкая/очаговая экспрессия PD-L1 и вариабельное формирование внутриопухолевых лимфоцитов (TLS). Количественные ориентиры, полученные при подсчете в «горячих полях» и репрезентативных зонах, учитывают возраст, локализацию и морфологический вариант строения опухоли.

Т-клетки: медиана $CD3^+$ ~ 180 – 260 кл./мм² (IQR 120–380) и $CD8^+$ ~ 60 – 120 кл./мм² (межквартильный интервал (IQR) 30–220); $FOXP3^+$ Treg ~ 15 – 40 кл./мм² (IQR 8–70). При этом в части случаев формируется «холодный» периферический вал без диффузного внутриопухолевого проникновения, что ограничивает цитотоксический контроль.

Макрофаги: для $CD68^+$ ~ 350 – 700 кл./мм² (IQR 250–950), для $CD163^+$ ~ 220 – 520 кл./мм² (IQR 150–760); отношение $CD163^+/CD68^+$ – меди-

PD-L1: using a validated test, TPS $\geq 1\%$ in ~ 15 – 30% of cases, TPS $\geq 10\%$ in ~ 5 – 10% , TPS $\geq 50\%$ – rare ($< 5\%$). CPS: median 1–5, CPS ≥ 10 in ~ 5 – 12% of cases.

Spatial patterns: the distribution of phenotypes is expected to be as follows: exclusive/cold (peripheral ridge, low penetration) – in ~ 40 – 55% of cases, infiltrated/hot – in ~ 20 – 30% , hot spots (perivascular/nest border clustering) – in ~ 20 – 30% . Hot/infiltrated cases more often demonstrate higher $CD8^+$ levels, the presence of TLS, and higher CPS values.

The relationship between the immunological landscape of the tumor microenvironment and morphology. Monophasic variant: relatively lower $CD8^+$ (~ 50 – 100 /мм²), higher proportion of $CD163^+$; TLS less frequent (~ 10 – 15%), PD-L1 often negative/low. Biphasic variant: higher $CD8^+$ (~ 90 – 160 /мм²), higher frequency of TLS (~ 15 – 25%), PD-L1 often focal, CPS ≥ 10 is possible. Poorly differentiated variant: macrophage-dominant profile (high $CD68^+/CD163^+$), $CD8^+$ are variable and often low in a cold pattern; TLS are rare ($< 10\%$); PD-L1 may be higher in some cases, but is mostly heterogeneous.

Age differences: children/young adults (≤ 24 years) have slightly higher $CD8^+$ and a higher proportion of TLS, more often infiltrated/hot spots; adults (≥ 25 years) have a relative predominance of $CD163^+$ and exclusive patterns.

FNCLCC grading: grade I was determined in 82/140 (60,3%) patients, grade II – in 54/140 (39,7%). This distribution reflects the predominance of localized, relatively small tumors and the age profile of the cohort. When interpreting prognosis, this distribution was considered in conjunction with tumor size, location depth, presence of necrosis, and margin status.

ана 0,6–0,75, что отражает преобладание М2-подобных фенотипов у части пациентов. Рост CD163⁺ и/или отношения CD163⁺/CD8⁺ >1 ассоциирован с неблагоприятными исходами после поправки на размер, стадии по FNCLCC и R-статуса.

В-клетки и TLS: CD20⁺ агрегаты ~10–40 кл./мм² (IQR 5–80), TLS выявляются ориентировочно в 12–25 % случаев, зрелые (с фолликулярной организацией) – у ~5–10 %. Наличие TLS ожидаемо сопряжено с более высоким CD8⁺ и лучшими показателями безметастатической и бессобытийной выживаемости в многофакторных моделях.

PD-L1: при использовании валидированного теста TPS ≥1 % в ~15–30 % случаев, TPS ≥10 % в ~5–10, TPS ≥50 % – редкость (<5 %). CPS – медиана 1–5, CPS ≥10 в ~5–12 % случаев.

Пространственные паттерны: распределение фенотипов ожидаемо следующее – «эксклюзивный/холодный» (периферический вал, слабое проникновение) в ~40–55 % случаев, «инфильтрированный/горячий» в ~20–30 %, «горячие точки» (кластеризация периваскулярно/по границе гнезд) в ~20–30 %. «Горячие»/инфильтрированные случаи чаще демонстрируют более высокие уровни CD8⁺, наличие TLS и большие значения CPS.

Связь иммунологического ландшафта внутриопухолевого микроокружения с морфологией. Монофазный вариант – относительно ниже CD8⁺ (~50–100/мм²), выше доля CD163⁺, TLS реже (~10–15 %), PD-L1 чаще отрицателен/низкий. Бифазный вариант – выше CD8⁺ (~90–160/мм²), большая частота TLS (~15–25 %), PD-L1 чаще очаговый, возможен CPS ≥10. Низкодифференцированный вариант – макрофаг-доминантный профиль (высокие CD68⁺/CD163⁺), CD8⁺ вариабелен и нередко низкий при «холодном» рисунке; TLS редки (<10 %); PD-L1 может быть выше в части случаев, но преимущественно неоднороден.

Возрастные отличия: у детей/молодых взрослых (≤24 лет) несколько более высокие CD8⁺ и большая доля TLS, чаще «инфильтрированные/горячие точки»; у взрослых (≥25 лет) – относительное преобладание CD163⁺ и «эксклюзивных» паттернов.

Градация злокачественности по FNCLCC: I степень установлена у 82/140 (60,3 %) пациентов, II степень – у 54/140 (39,7%). Полученное распределение отражает преобладание локализованных, сравнительно небольших опухолей и возрастной профиль когорты. При интерпрета-

DISCUSSION

A comparative analysis of SS in the subgroup of children and young adults and the adult subgroup showed that the studied cohort is typical for a specialized center: median age is 18,5 years, predominance of localized stages (I–II: 86%) and tumors <5 cm (72%). Morphologically, the monophasic variant is dominant (79,4%), with complete molecular verification of SS18::SSX (100%). This profile is consistent with international series of SS studies conducted in pediatric and young adult cohorts, confirming the validity of the subsequent comparison of clinical and morphological features with outcomes and the tumor microenvironment immunoarchitecture [41]. Taking into account risk factors well known (size, depth, FNCLCC grade, necrosis, poorly differentiated histological type) and AJCC/ESMO/NCCN recommendations, the results indicate the priority of risk-adapted tactics in treatment. In our cohort, SS represents 26,5% of all non-rhabdomyosarcoma STS in the specialized center; the age profile is shifted toward the childhood and adolescence range (mean age: 21,9 years; median: 18,5 years) with an almost equal male-to-female ratio (1,12:1). At diagnosis, stages I–II predominate (86%), which is consistent with the data of studies in children and young adults (less frequent metastatic onset and higher tumor resectability). The proportion of tumors <5 cm (72%) indicates favorable initial conditions for organ-preserving treatment and better local control [42]. The structure of subtypes: monophasic – 77,2%, biphasic – 15,7% (Fig. 5), poorly differentiated – 4,3% with classical morphological features according to the WHO. TLE1 and epithelial markers (cytokeratins, EMA) are reproducible, but TLE1 is nonspecific, requiring molecular confirmation. The SS18::SSX fusion gene was present in all cases; the use of an antibody specific to the SS18-SSX fusion gene product significantly improves the accuracy of morphological diagnosis, especially when examining small biopsy samples. Immunoarchitectural patterns of the tumor microenvironment include sparse/mosaic CD8⁺ infiltration, relative predominance of CD163⁺ macrophages, low/focal PD-L1 expression, and rare/variable TLS. Four relapses out of 108 were recorded in the monophasic variant, in the biphasic variant – no relapses, and 1/6 – in the poorly differentiated variant, which is consistent with literature data on a more aggressive course. The literature data confirm the independent prognostic role of size (≥5–7 cm), depth, FNCLCC grade 3, high mitotic activity, necrosis, and R1/2 resection. Shifts in the age-gender were noted in subgroups (biphasic variant is younger; monophasic variant is older within the cohort of pediatric and young adult patients). The relationship

ции прогноза оно рассматривалось совместно с размером, глубиной расположения опухоли в мягких тканях, наличием некроза и статусом краев резекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ СС в подгруппе детей и молодых взрослых и взрослой подгруппе показал, что изученная когорта характерна для профильного центра: медиана – 18,5 года, преобладание локализованных стадий (I–II: 86 %) и опухолей <5 см (72 %). Морфологически доминирует монофазный вариант (79,4 %), с полной молекулярной верификацией *SS18::SSX* (100 %). Такой профиль согласуется с международными сериями исследований СС, проведенных в когортах пациентов детского и молодого возраста, что подтверждает валидность последующего сопоставления клиничко-морфологических признаков с исходами и иммуноархитектоникой внутриопухолевого микроокружения [41]. С учетом известных факторов риска (размер, глубина, стадия по FNCLCC, некроз, низкодифференцированный гистологический вариант строения) и рекомендаций AJCC/ESMO/NCCN, результаты свидетельствуют о приоритетности риск-адаптированной тактики лечения. В нашей выборке СС составляет 26,5 % всех нерабдомиосаркомных СМТ центра; возрастной профиль смещен в детско-подростковую зону (средний возраст – 21,9 года; медиана – 18,5 года) при почти равном распределении по полу (1,12:1). На момент диагноза преобладают I–II стадии (86 %), что согласуется с данными исследований, проведенных у детей и молодых взрослых (реже метастатический дебют и выше резектабельность опухоли). Доля опухолей <5 см (72 %) указывает на благоприятные стартовые условия для органосберегающего лечения и лучшего локального контроля [42]. Структура подтипов: монофазный – 77,2 %, бифазный – 15,7 % (рис. 5), низкодифференцированный – 4,3 % с классическими морфологическими признаками по ВОЗ. TLE1 и эпителиальные маркеры (цитокератины, EMA) воспроизводимы, но TLE1 неспецифичен, что требует молекулярного подтверждения. Гибридный ген *SS18::SSX* выявлен во всех наблюдениях; применение антитела, специфичного к продукту гибридного гена *SS18-SSX*, существенно повышает точность морфологической диагностики, особенно при исследовании малых по объему биопсийных образцов. Иммуногистологические паттерны опухолевого микроокружения: скудная/мозаичная CD8⁺-инфильтрация, относи-

between the *SS18::SSX* fusion gene type and phenotypic features and prognosis remains controversial: an association between the *SS18::SSX1* variant and epithelial differentiation has been shown, however, histological grade, but not a type of fusion gene, is more often pivotal for prognosis [43].

Thus, stratification by age and *SS18::SSX1/SSX2* variants appears appropriate, while the influence of “classic” risk factors outweighs the contribution of the molecular variant. Epidemiological and morphological findings are consistent with the data of international studies: peak incidence in adolescence and young adulthood, predominance of localized stages and monophasic morphology in pediatric samples, i.e., the approach is consistent with ESMO/NCCN recommendations. The characteristics of our cohort (pediatric profile, high percentage of monophasic forms, 100% molecular verification) enhance the comparative value of the results.

CONCLUSION

The study showed that SS accounts for a significant proportion of non-rhabdomyosarcoma STS in a cohort of children and young adults enrolled in a specialized oncology center and is predominantly diagnosed at localized stages. The cohort's structure by age, location, and morphological variants (predominance of monophasic tumors) is generally comparable to the data from major international studies but reflects a bias toward children and adolescents.

The results obtained confirm the leading role of the “classical” clinical and morphological risk factors for an unfavorable prognosis and early metastasis: tumor size ≥5 cm, its deep location in soft tissues, high grade (FNCLCC3), the presence of necrosis, poor differentiation and positive margin status (R1–2). We also demonstrated marked variability of the immune profile of the tumor microenvironment, allowing to distinguish conditionally hot and cold patterns. Hot variants are characterized by a higher density of CD8⁺ T cells, presence of tertiary lymphoid structures and, in some patients, PD-L1 expression and are associated with a more favorable course of the disease. Cold patterns are characterized by a low level of CD8⁺ infiltration, a relative predominance of CD163⁺ macrophages and rare detection of TLS; such patterns are more common in large, monophasic, and poorly differentiated tumors deeply located in soft tissue. These findings indicate the potential prognostic significance of the SS immunoarchitecture and its relationship with traditional clinical and morphological factors.

A comprehensive pathological assessment of SS, including clarification of the morphological variant, standard prognostic parameters, and characteristics

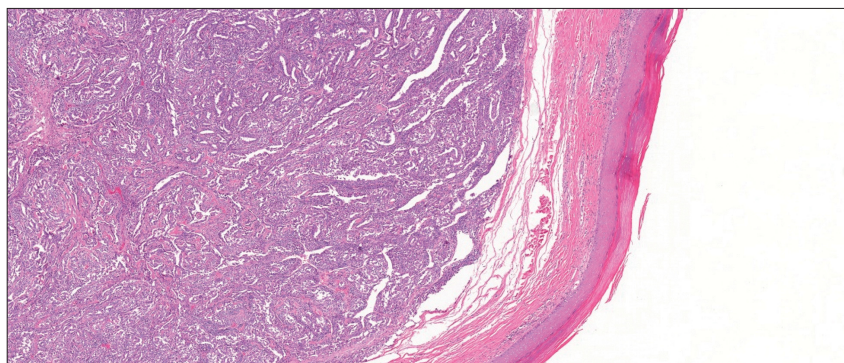


Рис. 5. Синовиальная саркома, бифазный вариант: опухолевый узел в толще мягких тканей с инфильтративным ростом, представленный сочетанием железистоподобных и щелевидных структур, выстланных эпителиоидными клетками и веретенноклеточными полями стромального компонента.

Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Fig. 5. Synovial sarcoma, biphasic variant: a tumor nodule in the depth of soft tissue with infiltrative growth, represented by a combination of glandular and fissure-like structures that are lined by epithelioid cells and spindle cell fields of the stromal component. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$

тельное преобладание CD163⁺-макрофагов, низкая/очаговая экспрессия PD-L1, редкие/вариабельные TLS. При монофазном варианте зарегистрировано 4 рецидива из 108, при бифазном рецидивирования не отмечено, при низкодифференцированном – 1/6, что согласуется с литературными данными о более агрессивном течении. Литературные данные подтверждают независимую прогностическую роль размеров (≥ 5 –7 см), глубины, стадии 3 по FNCLCC, высокой митотической активности, некроза и R1/2-резекции. В подгруппах отмечены возрастно-гендерные сдвиги (бифазный вариант моложе; монофазный – старше внутри когорты пациентов детского и молодого возраста). Связь типа гибридного гена *SS18::SSX* с фенотипическими особенностями и прогнозом остается дискуссионной: показана ассоциация варианта *SS18::SSX1* с эпителиальной дифференцировкой, но для прогноза решающим чаще остается гистологическая степень злокачественности, а не тип гибридного гена [43].

Таким образом, стратификация по возрасту и вариантам *SS18::SSX1/SSX2* представляется целесообразной, тогда как влияние «классических» факторов риска превышает вклад молекулярного варианта. Эпидемиологические и морфологические показатели соответствуют зарубежным данным: пиковая частота в подростково-молодом возрасте, преобладание локализованных стадий и монофазной морфологии в педиатрических выборках, т.е. тактика соответствует рекомендациям ESMO/NCCN. Особенностью нашей когорты (педиатрический профиль, высокий процент монофазных форм,

of the tumor microenvironment, appears to be appropriate for more accurate risk stratification in children and adults. This study, with complete morphological, immunohistochemical, and molecular verification of the diagnosis, can serve as a reference for the development of standardized pathological reports and prognostic models, as well as for planning multicenter studies for validating immune patterns and assessing their predictive value in the context of new approaches to immuno- and targeted therapy for SS.

Authors' contributions

Idea and design of the study – D.V. Bulanov. Methodology (histological protocols, panels of immunohistochemical markers, inclusion criteria) – D.V. Bulanov. Collection of material and verification of diagnosis – D.V. Bulanov and F.P. Kolomytsev. Microscopic examination, field marking, and validation of findings – D.V. Bulanov (chief), F.P. Kolomytsev. Molecular genetic data interpretation – D.V. Bulanov. Statistical analysis – D.V. Bulanov (model selection and assumptions testing), F.P. Kolomytsev (calculations). Interpretation of results – D.V. Bulanov and F.P. Kolomytsev. Initial manuscript preparation – D.V. Bulanov. Critical editing and final revision – D.V. Bulanov and F.P. Kolomytsev. Scientific supervision, project administration and responsibility for the integrity of all sections – D.V. Bulanov.

Both authors have read and approved the final version of the manuscript and are responsible for its content.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

100%-я молекулярная верификация) увеличивают сравнительную ценность результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что СС занимает значимую долю среди нерабдомиосаркомных СМТ в когорте детей/молодых взрослых из числа пациентов специализированного онкологического центра и преимущественно диагностируется на локализованных стадиях. Структура когорты по возрасту, локализации и морфологическим вариантам (доминирование монофазной формы) в целом сопоставима с данными крупных международных исследований, но отражает сдвиг в сторону детского и подросткового контингента.

Полученные результаты подтверждают ведущую роль «классических» клинично-морфологических факторов риска неблагоприятного прогноза и раннего метастазирования – размер опухоли ≥ 5 см, ее глубокое расположение в мягких тканях, высокая степень злокачественности (стадия 3 по FNCLCC), наличие некроза опухоли, низкодифференцированный вариант строения и положительные края резекции (R1–2). Также продемонстрирована выраженная вариабельность иммунного профиля внутриопухолевого микроокружения, позволяющая выделять условно «горячие» и «холодные» паттерны. «Горячие» варианты характеризуются более высокой плотностью CD8⁺ Т-клеток, наличием третичных лимфоидных структур и, у части пациентов, экспрессией PD-L1 и ассоциируются с более благоприятным течением заболевания. Для «холодных» паттернов типичны низкий уровень CD8⁺-инфильтрации, относительное преобладание CD163⁺-макрофагов и редкое выявление TLS; они чаще встречаются при монофазных и низкодифференцированных опухолях большого размера, глубоко расположенных в мягких тканях. Эти наблюдения указывают на потенциальную прогностическую значимость иммуноархитектоники СС и ее связь с традиционными клинично-морфологическими факторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Saab R. et al. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients // *Cancer*. 2009;115(15):3537-3547. DOI: 10.1002/cncr.24424.
2. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 pediatric patients of all ages treated at a single institution // *Cancer*. 2004;101(3):627-634. DOI: 10.1002/cncr.20386.

Комплексная патоморфологическая оценка СС, включающая уточнение морфологического варианта, стандартных прогностических параметров и характеристик опухолевого микроокружения, представляется оправданной для более точной стратификации риска у детей и взрослых. Представленная серия с полной морфологической, иммуногистохимической и молекулярной верификацией диагноза может служить референсной для разработки стандартизированных патологоанатомических отчетов и прогностических моделей, а также для планирования многоцентровых исследований, направленных на валидацию иммунных паттернов и оценку их предиктивной ценности в контексте новых подходов к иммуно- и таргетной терапии СС.

Вклад авторов

Идея и дизайн исследования – Д.В. Буланов. Методология (гистологические протоколы, панели иммуногистохимических маркеров, критерии включения) – Д.В. Буланов. Сбор материала и верификация диагноза – Д.В. Буланов, Ф.П. Коломыцев. Микроскопическое исследование, разметка полей и валидация находок – Д.В. Буланов (ведущий), Ф.П. Коломыцев. Молекулярно-генетическая интерпретация отчетов – Д.В. Буланов. Статистический анализ – Д.В. Буланов (выбор модели и проверка предпосылок), Ф.П. Коломыцев (репликация расчетов). Интерпретация результатов – Д.В. Буланов, Ф.П. Коломыцев. Написание первоначальной версии рукописи – Д.В. Буланов. Критическое редактирование и финальная доработка – Д.В. Буланов, Ф.П. Коломыцев. Научное руководство, администрирование проекта и ответственность за целостность всех разделов – Д.В. Буланов.

Оба авторы прочитали и одобрили окончательную версию рукописи и несут ответственность за ее содержание.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Saab R. et al. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer*. 2009;115(15):3537-3547. DOI: 10.1002/cncr.24424.
2. Ferrari A., Gronchi A., Casanova M. et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 pediatric patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004;101(3):627-634. DOI: 10.1002/cncr.20386.

3. Thway K., Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution // *Ann. Diagn. Pathol.* 2014;18(6):369-380. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2014.09.002.
4. Vlenterie M., Litiere S., Rizzo E. et al. Outcome of chemotherapy in advanced synovial sarcoma patients: Review of 15 clinical trials from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; setting a new landmark for studies in this entity // *Eur. J. Cancer.* 2016;58: 62-68. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.02.002.
5. Spillane A.J., A'Hern R., Judson I.R. et al. Synovial sarcoma: a clinicopathologic, staging, and prognostic assessment // *J. Clin. Oncol.* 2000;18(22):3794-3803. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3794.
6. Clark J., Rocques P.J., Crew A.J. et al. Identification of novel genes, *SYT* and *SSX*, involved in the t(X;18) (p11.2;q11.2) translocation in human synovial sarcoma // *Nat. Genet.* 1994;7(4):502-508. DOI: 10.1038/ng0894-502.
7. Crew A.J., Clark J., Fisher C. et al. Fusion of *SYT* to two genes, *SSX1* and *SSX2*, encoding proteins with homology to the Kruppel-associated box in human synovial sarcoma // *EMBO J.* 1995;14(10):2333-2340. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1995.tb07228.x.
8. Ladanyi M. Fusions of the *SYT* and *SSX* genes in synovial sarcoma // *Oncogene.* 2001;20(40):5755-5762. DOI: 10.1038/sj.onc.1204601.
9. Tsuji S., Hisaoka M., Morimitsu Y. et al. Detection of *SYT*-*SSX* fusion transcripts in synovial sarcoma by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues // *Am. J. Pathol.* 1998;153(6):1807-1812. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65695-7.
10. Antonescu C.R., Kawai A., Leung D.H. et al. Strong association of *SYT*-*SSX* fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma // *Diagn. Mol. Pathol.* 2000;9(1):1-8. DOI: 10.1097/00019606-200003000-00001.
11. Bakri A., Shinagare A.B., Krajewski K.M. et al. Synovial sarcoma: imaging features of common and uncommon primary sites, metastatic patterns, and treatment response // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199(2):W208-W215. DOI: 10.2214/AJR.11.8039.
12. Murphey M.D., Gibson M.S., Jennings B.T. et al. From the archives of the AFIP: Imaging of synovial sarcoma with radiologic-pathologic correlation // *Radiographics.* 2006;26(5):1543-1565. DOI: 10.1148/rg.265065084.
13. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R. et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial // *Lancet.* 2002;359(9325):2235-2241. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09292-9.
14. Guadagnolo B.A., Zagars G.K., Ballo M.T. et al. Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007;69(4):1173-1180. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.056.
15. Hartel P.H., Fanburg-Smith J.C., Frazier A.A. et al. Primary pulmonary and mediastinal synovial sarcoma: a clinicopathologic study of 60 cases and comparison with five prior series // *Mod. Pathol.* 2007;20(7):760-769. DOI: 10.1038/modpathol.3800795.

16. Essary L.R., Vargas S.O., Fletcher C.D.M. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset // *Cancer*. 2002;94(2):459-469. DOI: 10.1002/cncr.10188.
17. Terry J., Saito T., Subramanian S. et al. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies // *Am. J. Surg. Pathol.* 2007;31(2):240-246. DOI: 10.1097/01.pas.0000213330.71745.39.
18. Jagdis A., Rubin B.P., Tubbs R.R. et al. Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33(12):1743-1751. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181b7ed36.
19. Vaz-Salgado M.A., Valverde-Morales C., Alvarez R. et al. Diagnosis and therapy of soft tissue sarcomas: Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS) Guidelines // *Cancers*. 2025;17(19):3158. DOI: 10.3390/cancers17193158.
20. Baranov E., McBride M.J., Bellizzi A.M. et al. A novel SS18-SSX fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma // *Am. J. Surg. Pathol.* 2020;44(7):922-933. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001447.
21. Amary M.F., Berisha F., Bernardi F.D.C. et al. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma // *Mod. Pathol.* 2007;20(4):482-496. DOI: 10.1038/modpathol.3800761.
22. Olsen S.H., Thomas D.G., Lucas D.R. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma // *Mod. Pathol.* 2006;19(5):659-668. DOI: 10.1038/modpathol.3800569.
23. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours – review with emphasis on 10 markers // *Histopathology*. 2014;64(1):101-118. DOI: 10.1111/his.12298.
24. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017. 1024 p.
25. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67. DOI: 10.1093/annonc/mdy096.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2020. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2020.
27. Mezzelani A., Mariani L., Tamborini E. et al. SYT-SSX fusion genes and prognosis in synovial sarcoma // *Br. J. Cancer*. 2001;85(10):1535-1539. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2088.
28. Patel R.R., Bishop A.J., Lazar A.J. et al. Primary intrathoracic synovial sarcoma: an analysis of outcomes of this rare disease // *Cancers (Basel)*. 2025;17(5):745. DOI: 10.3390/cancers17050745.
29. Spurrell E.L., Fisher C., Thomas J.M., Judson I.R. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital // *Ann. Oncol.* 2005;16(3):437-444. DOI: 10.1093/annonc/mdio82.
16. Essary L.R., Vargas S.O., Fletcher C.D.M. Primary pleuropulmonary synovial sarcoma: reappraisal of a recently described anatomic subset. *Cancer*. 2002;94(2):459-469. DOI: 10.1002/cncr.10188.
17. Terry J., Saito T., Subramanian S. et al. TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker for synovial sarcoma emerging from gene expression profiling studies. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007;31(2):240-246. DOI: 10.1097/01.pas.0000213330.71745.39.
18. Jagdis A., Rubin B.P., Tubbs R.R. et al. Prospective evaluation of TLE1 as a diagnostic immunohistochemical marker in synovial sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33(12):1743-1751. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181b7ed36.
19. Vaz-Salgado M.A., Valverde-Morales C., Alvarez R. et al. Diagnosis and therapy of soft tissue sarcomas: Spanish Group for Research in Sarcomas (GEIS) Guidelines. *Cancers*. 2025;17(19):3158. DOI: 10.3390/cancers17193158.
20. Baranov E., McBride M.J., Bellizzi A.M. et al. A novel SS18-SSX fusion-specific antibody for the diagnosis of synovial sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020;44(7):922-933. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001447.
21. Amary M.F., Berisha F., Bernardi F.D.C. et al. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-fixed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma. *Mod. Pathol.* 2007;20(4):482-496. DOI: 10.1038/modpathol.3800761.
22. Olsen S.H., Thomas D.G., Lucas D.R. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma. *Mod. Pathol.* 2006;19(5):659-668. DOI: 10.1038/modpathol.3800569.
23. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours – review with emphasis on 10 markers. *Histopathology*. 2014;64(1):101-118. DOI: 10.1111/his.12298.
24. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer, 1024 p.
25. Casali P.G., Abecassis N., Aro H.T. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv51-iv67. DOI: 10.1093/annonc/mdy096.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma. Version 2.2020. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2020.
27. Mezzelani A., Mariani L., Tamborini E. et al. SYT-SSX fusion genes and prognosis in synovial sarcoma. *Br. J. Cancer*. 2001;85(10):1535-1539. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2088.
28. Patel R.R., Bishop A.J., Lazar A.J. et al. Primary intrathoracic synovial sarcoma: an analysis of outcomes of this rare disease. *Cancers (Basel)*. 2025;17(5):745. DOI: 10.3390/cancers17050745.
29. Spurrell E.L., Fisher C., Thomas J.M., Judson I.R. Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital. *Ann. Oncol.* 2005;16(3):437-444. DOI: 10.1093/annonc/mdio82.

30. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in synovial sarcoma // *J. Clin. Oncol.* 2004;22(20):4040-4050. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.093.
31. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H.Y. et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity // *J. Clin. Oncol.* 2000;18(10):2087-2094. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2087.
32. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* 2001;19(5):1255-1263. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3203.
33. Hasegawa T., Yokoyama R., Matsuno Y. et al. Prognostic significance of histologic grade and nuclear expression of β -catenin in synovial sarcoma // *Hum. Pathol.* 2001;32(3):257-263. DOI: 10.1053/hupa.2001.22764.
34. Sharma J., Deo S.V.S., Kumar S. et al. Clinicopathological profile and survival outcomes in patients with localised extremity synovial sarcomas // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2024;36(4):e97-e104. DOI: 10.1016/j.clon.2024.01.018.
35. Palmerini E., Staals E.L., Alberghini M. et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution // *Cancer*. 2009;115(3):2988-2998. DOI: 10.1002/cncr.24370.
36. Canter R.J., Qin L.-X., Maki R.G. et al. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2008;14(24):8191-8197. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0843.
37. Le Cesne A., Ouali M., Leahy M.G. et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials // *Ann. Oncol.* 2014;25(12):2425-2432. DOI: 10.1093/annonc/mdl460.
38. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC, 2020.
39. Coindre J.M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006;130(10):1448-1453. DOI: 10.5858/2006-130-1448-GOSTSR.
40. Wei S., Henderson-Jackson E., Qian X., Bui M.M. Soft tissue tumor immunohistochemistry update: illustrative examples of diagnostic pearls to avoid pitfalls // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141(8):1072-1091. DOI: 10.5858/arpa.2016-0417-RA.
41. Heim-Hall J., Yohe S.L. Application of immunohistochemistry to soft tissue neoplasms // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008;132(3):476-489. DOI: 10.5858/2008-132-476-AOITST.
42. Rosen G., Forscher C., Lowenbraun S. et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide // *Cancer*. 1994;73(10):2506-2511. DOI: 10.1002/1097-0142(19940515)73:10<2506::aid-cncr2820731009>3.0.co;2-s.
43. Li C., Krasniqi F., Donners R. et al. Synovial sarcoma: the misdiagnosed sarcoma // *EFORT Open Rev.* 2024;9(3):190-201. DOI: 10.1530/EOR-23-0193.
30. Guillou L., Benhattar J., Bonichon F. et al. Histologic grade, but not SYT-SSX fusion type, is an important prognostic factor in synovial sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(20):4040-4050. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.093.
31. Lewis J.J., Antonescu C.R., Leung D.H.Y. et al. Synovial sarcoma: a multivariate analysis of prognostic factors in 112 patients with primary localized tumors of the extremity. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(10):2087-2094. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.10.2087.
32. Eilber F.C., Rosen G., Eckardt J. et al. Treatment-induced pathologic necrosis: a predictor of local recurrence and survival in soft tissue sarcomas. *J. Clin. Oncol.* 2001;19(5):1255-1263. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3203.
33. Hasegawa T., Yokoyama R., Matsuno Y. et al. Prognostic significance of histologic grade and nuclear expression of β -catenin in synovial sarcoma. *Hum. Pathol.* 2001;32(3):257-263. DOI: 10.1053/hupa.2001.22764.
34. Sharma J., Deo S.V.S., Kumar S. et al. Clinicopathological profile and survival outcomes in patients with localised extremity synovial sarcomas. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2024;36(4):e97-e104. DOI: 10.1016/j.clon.2024.01.018.
35. Palmerini E., Staals E.L., Alberghini M. et al. Synovial sarcoma: retrospective analysis of 250 patients treated at a single institution. *Cancer*. 2009;115(3):2988-2998. DOI: 10.1002/cncr.24370.
36. Canter R.J., Qin L.-X., Maki R.G. et al. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(24):8191-8197. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0843.
37. Le Cesne A., Ouali M., Leahy M.G. et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann. Oncol.* 2014;25(12):2425-2432. DOI: 10.1093/annonc/mdl460.
38. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon: IARC, 2020.
39. Coindre J.M. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2006;130(10):1448-1453. DOI: 10.5858/2006-130-1448-GOSTSR.
40. Wei S., Henderson-Jackson E., Qian X., Bui M.M. Soft tissue tumor immunohistochemistry update: illustrative examples of diagnostic pearls to avoid pitfalls. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017;141(8):1072-1091. DOI: 10.5858/arpa.2016-0417-RA.
41. Heim-Hall J., Yohe S.L. Application of immunohistochemistry to soft tissue neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008;132(3):476-489. DOI: 10.5858/2008-132-476-AOITST.
42. Rosen G., Forscher C., Lowenbraun S. et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*. 1994;73(10):2506-2511. DOI: 10.1002/1097-0142(19940515)73:10<2506::aid-cncr2820731009>3.0.co;2-s.
43. Li C., Krasniqi F., Donners R. et al. Synovial sarcoma: the misdiagnosed sarcoma. *EFORT Open Rev.* 2024;9(3):190-201. DOI: 10.1530/EOR-23-0193.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Буланов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0009-0005-3772-6643.

Коломыцев Федор Павлович – студент 4-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. ORCID: 0009-0008-1646-2660.

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Bulanov – Cand Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Pathomorphology, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0005-3772-6643.

Fedor P. Kolymtsev – 4-year Student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0008-1646-2660.



Исследование возможности получения твердых дисперсий триметазидина дигидрохлорида пролонгированного высвобождения

Р. Альрухаие^{1, 2}, С.Н. Суслина²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия

² Университет Дамаска, Дамаск, Сирия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением предназначены для минимизации проблем традиционных лекарственных форм, таких как колебания концентрации препарата в плазме крови и необходимость частого дозирования. Триметазидина дигидрохлорид (ТМД), антиангинальный препарат, является кандидатом для создания лекарственных форм пролонгированного высвобождения, хотя это достаточно сложная задача из-за его высокой растворимости в воде.

Ц е л ь . Изучить возможность получения твердых дисперсий (ТД) ТМД с пролонгированным высвобождением с использованием различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR coagulant в качестве полимеров, замедляющих высвобождение действующих веществ.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . ТД в соотношениях активная фармацевтическая субстанция (АФС) : полимер 1:2, 1:4 и 1:8 были получены методом удаления растворителя – изопропилового спирта и оценивались по таким характеристикам, как однородность содержания АФС, сыпучесть и прессуемость, потеря в массе при высушивании, растворение. Были проведены также рентгенофазовый анализ и микроскопическое исследование.

Р е з у л ь т а т ы . АФС была равномерно распределена в приготовленных ТД, а ее содержание варьировало в диапазоне 96,91–103,16 %. Потеря в массе при высушивании составила 1,08–2,24 %, сыпучесть и прессуемость имели степень от хорошей до отличной. Скорость растворения снижалась за счет увеличения доли полимера, с возможностью увеличить время высвобождения препарата до 17 ч с помощью Eudragit® RSPO. Однако в ТД, приготовленных с POLYOX™ WSR coagulant, не удалось обеспечить профиль пролонгированного высвобождения. Рентгенофазовый анализ и микроскопическое исследование показали образование ТД, в которых молекулы АФС диспергируются в полимере.

З а к л ю ч е н и е . Методом удаления растворителя с использованием подходящего полимера в определенных пропорциях возможно получить ТД водорастворимой АФС – ТМД с пролонгированным высвобождением с характеристиками, необходимыми для проведения дальнейших фармацевтических исследований.

Ключевые слова: триметазидина дигидрохлорид, водорастворимая активная фармацевтическая субстанция, твердые дисперсии, пролонгированное высвобождение, Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR coagulant.

Образец цитирования: Альрухаие Р., Суслина С.Н. Исследование возможности получения твердых дисперсий триметазидина дигидрохлорида пролонгированного высвобождения // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):73-84. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-73-84

Поступила в редакцию 14.08.2025
Прошла рецензирование 30.09.2025
Принята к публикации 10.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Альрухаие Раним: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
E-mail: alrukhaie-r@rudn.ru

Received 14.08.2025
Revised 30.09.2025
Accepted 10.11.2025

Corresponding author
Ranim Alrouhayyah: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia.
E-mail: alrukhaie-r@rudn.ru

Investigation of the possibility of obtaining prolonged-release solid dispersions of trimetazidine dihydrochloride

R. Alrouhayyah^{1,2}, S.N. Suslina²

Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

²Damascus University, Damascus, Syria

ABSTRACT

Introduction. Prolonged-release formulations are designed to minimize the problems of traditional dosage forms, such as fluctuations in plasma concentration of a drug and the need for frequent dosing. Trimetazidine dihydrochloride (TMD), an antianginal drug, is a suitable candidate to develop prolonged-release formulations, although this is a rather challenging task due to its high water solubility.

Aim. To investigate the possibility of preparing prolonged-release solid dispersions (SDs) of TMD using different ratios of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR coagulant as polymers that prolong the drug release.

Materials and methods. SD variants with active pharmaceutical ingredient (API) to polymer ratios of 1:2, 1:4, and 1:8 were prepared by the solvent (isopropanol) evaporation method, and were evaluated on such characteristics as: API content uniformity, flowability and compressibility, weight loss on drying, dissolution. X-ray diffraction analysis and microscopy were also performed.

Results. The API was evenly distributed in the SDs prepared, and its content ranged from 96,91 to 103,16%. The weight loss on drying was 1,08–2,24%, the flowability and compressibility ranged from good to excellent. The dissolution rate was reduced due to an increase in the proportion of polymer, with the possibility of extending the drug release to 17 h using Eudragit® RSPO. However, it was not possible to obtain a prolonged-release profile in SDs prepared with POLYOX™ WSR coagulant. The X-ray diffraction analysis and microscopic examination showed the formation of SDs, in which the API is dispersed within the polymer.

Conclusion. By the solvent evaporation method using a suitable polymer in suitable proportions SD of water-soluble API – prolonged-release TMD – can be obtained with the characteristics required for further pharmaceutical investigation.

Keywords: trimetazidine dihydrochloride, water-soluble active pharmaceutical substance, solid dispersions, prolonged release, Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR coagulant.

Citation example: Alrouhayyah R., Suslina S.N. Investigation of the possibility of obtaining prolonged-release solid dispersions of trimetazidine dihydrochloride. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):73-84. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-73-84

ВВЕДЕНИЕ

Триметазидина дигидрохлорид (ТМД), производное пиперазина, синтезированное в 1969 г. в лабораториях Сервье (Франция) [1], является метаболическим модулятором с кардиоцитопро-тективным действием. Это эффективный, хорошо переносимый препарат, широко используемый в кардиологии в качестве монотерапии или адъю-вантной терапии благодаря своим выраженным противоишемическим свойствам [2, 3]. Согласно биофармацевтической классификационной системе (БКС), ТМД относится к лекарственным средствам класса I – он хорошо растворяется в воде и быстро проникает в ткани, имеет период полувыведения из плазмы около $6,0 \pm 1,4$ ч и время достижения максимальной концентрации $T_{max} 1,80 \pm 0,7$ ч [4], что делает его применение в лекарственных формах с пролонгированным

INTRODUCTION

Trimetazidine dihydrochloride (TMD), a piperazine derivative synthesized in 1969 at the Les Laboratoires Servier (France) [1], is a metabolic modulator with cardiocytoprotective effect. It is an effective and well-tolerated drug, widely used in cardiology as monotherapy or adjuvant therapy due to its pronounced anti-ischemic properties [2, 3]. According to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), TMD belongs to a class I drug, i.e. it is highly soluble in water and absorbed, with a plasma half-life of about $6,0 \pm 1,4$ h, and a time to peak drug concentration (T_{max}) of $1,80 \pm 0,7$ h [4]. This makes its formulation relevant, especially considering that TMZ is a safe drug suitable for the long-term treatment of chronic cardiac diseases, particularly ischemic heart disease. However, due to its high water solubility,

высвобождением актуальным, особенно учитывая, что ТМД – безопасное лекарственное средство, которое используется для длительного лечения хронических кардиологических заболеваний, особенно ишемической болезни сердца. Однако из-за высокой растворимости в воде его производство в лекарственных формах с пролонгированным высвобождением является сложной задачей.

Лекарственные формы с пролонгированным высвобождением значительно облегчают соблюдение режима лечения за счет снижения частоты приема препарата [5]. Системы пролонгированного высвобождения, основой которых являются твердые дисперсии (ТД), в последнее время получают все большее распространение и становятся объектом различных исследований. Эти системы имеют потенциальные преимущества с точки зрения биодоступности лекарственных средств и их пролонгированного высвобождения и позволяют минимизировать риск внезапного высвобождения лекарственного средства [6]. Системы пролонгированного высвобождения могут производиться путем получения ТД с носителями, повышающими растворимость, и последующего добавления к ним полимеров, контролирующих высвобождение, или путем непосредственного получения ТД с полимерами, продлевающими высвобождение, такими как Eudragit® RSPO, этилцеллюлоза, Kollidon® SR, POLYOX™ и др. [7].

Для проведения настоящего исследования ТД ТМД готовили методом удаления растворителя и используя различные пропорции POLYOX™ WSR Coagulant или Eudragit® RSPO в качестве полимеров, замедляющих высвобождение.

POLYOX™ представляют собой неионные полимеры на основе полиэтиленоксида. Это сыпучие гидрофильные порошки белого или грязно-белого цвета, доступные в широком диапазоне степеней вязкости, соответствующих молекулярной массе от 100 000 до 7 000 000 Да. Полимеры POLYOX™ обладают термопластичными свойствами, быстро гидратируются и очень быстро образуют гидрогели [8]. Это необычное сочетание свойств делает их востребованными в производстве широкого спектра фармацевтических препаратов, в том числе с контролируемым высвобождением, связующих веществ для таблеток и мукоадгезивных лекарственных средств [9]. Из различных видов POLYOX™ мы выбрали POLYOX™ WSR Coagulant, эффективное связующее вещество со смазывающими свойствами и способностью к быстрому гелеобразованию,

preparation of prolonged-release dosage forms of TMD is challenging.

Prolonged-release dosage forms significantly improve treatment compliance by reducing the frequency of dosing [5]. Prolonged-release systems based on solid dispersions (SDs) have recently been increasingly developed and have become the object of many studies. These systems provide potential advantages in terms of drug bioavailability and their prolonged release, and can minimize the risk of burst drug release [6]. Prolonged-release systems can be produced by preparing SDs with solubility-enhancing carriers and then formulating them with controlled-release polymers, or by directly preparing SDs with prolonged-release polymers such as Eudragit® RSPO, ethyl cellulose, Kollidon® SR, POLYOX™, etc. [7].

In our work, TMD SDs were prepared by the solvent evaporation method, using different proportions of POLYOX™ WSR Coagulant or Eudragit® RSPO as polymers that prolong the release.

POLYOX™ polymers are non-ionic ones of polyethylene oxide-based polymers. They are free-flowing, hydrophilic white or off-white powders available in a wide range of viscosity grades corresponding to molecular weights from 100 000 to 7 000 000 Da. POLYOX™ polymers possess thermoplastic properties, hydrate rapidly, and form hydrogels very rapidly [8]. The unique combination of properties makes them useful in the production of a wide range of pharmaceutical formulations, including controlled-release ones, tablet binders, and mucoadhesives [9]. Of the various types of POLYOX™, we selected POLYOX™ WSR Coagulant as an excellent tablet binder with lubricity and rapid hydrogel formation properties for producing controlled-release matrix tablets. POLYOX™ WSR Coagulant has a high molecular weight of 5 000 000 Da and a viscosity of 5500–7500 cP.

Eudragit® polymers are among the most well-known representatives of polymethacrylates. The Eudragit® family has the same general structure (Fig. 1) and differs from each other in their substituents, which impart different chemical properties [8, 10]. In general, Eudragit® polymers are divided into cationic, anionic, and neutral, and are available as powders, granules, aqueous dispersions, and organic solutions. Eudragit® RSPO, poly(ethyl acrylate, methyl methacrylate, 2-trimethylammonioethyl methacrylate chloride) in a ratio of 1:2:0,1, has low permeability and is mainly used to prolong the drug release in various dosage forms, such as tablets, microtablets, and microspheres [11].

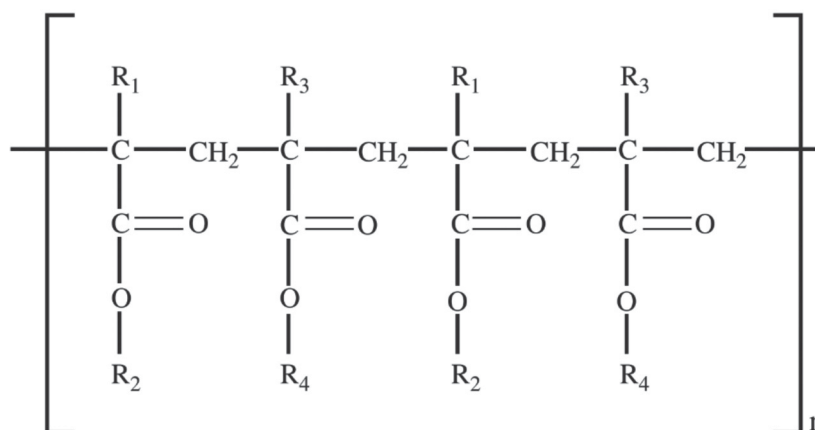


Рис. 1. Основной структурный скелет полимеров Eudragit® [8]
Fig. 1. The basic structural skeleton of Eudragit® polymers [8]

используемое в производстве матричных таблеток с контролируемым высвобождением. POLYOX™ WSR Coagulant имеет большую молекулярную массу – 5 000 000 Да и вязкость 5500–7500 сП.

Полимеры Eudragit® являются одними из наиболее известных представителей полиметакрилатов. Семейство Eudragit® имеет одинаковую общую структуру (рис. 1) и отличается друг от друга своими заместителями, которые определяют различные химические свойства [8, 10]. Как правило, полимеры Eudragit® подразделяются на катионные, анионные и нейтральные и выпускаются в виде порошков, гранул, водных дисперсий и органических растворов. Eudragit® RSPO, поли(этилакрилат, метилметакрилат, 2-триметил-аммониоэтилметакрилата хлорид) в соотношении 1:2:0,1, обладает низкой проницаемостью и используется в основном для продления высвобождения в различных лекарственных формах, таких как таблетки, микроtabletты и микроcферы [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность получения ТД ТМД с пролонгированным высвобождением с использованием различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR Coagulant в качестве полимеров, замедляющих высвобождение действующих веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовали ТМД (CAS 5011-34-7, Alcon biosciences Pvt. Ltd., Индия), POLYOX™ WSR Coagulant (CAS 25322-68-3, BASF, Германия),

AIM OF THE RESEARCH

To investigate the possibility of preparing prolonged-release SDs of TMD using different ratios of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR Coagulant as polymers that prolong the drug release.

MATERIALS AND METHODS

We used TMD (CAS 5011-34-7, Alcon biosciences Pvt. Ltd., India), POLYOX™ WSR Coagulant (CAS 25322-68-3, BASF, Germany), Eudragit® RSPO (CAS 33434-24-1, Evonik, Germany), and isopropanol (CAS 67-63-0, Chimmed, Russia). All other chemicals were of analytical grade.

SDs in the ratios of 1:2, 1:4, 1:8 (TMD : polymer) were prepared with each polymer (Table 1) by the solvent evaporation method. TMD was dissolved in excess amount of isopropanol, then a polymer was added and stirred into solution. The solution was evaporated under vacuum using a rotary evaporator at a temperature of $50 \pm 2^\circ\text{C}$ until a thin film was formed, which then was crushed in a mortar and passed through a 1-mm sieve. The SDs obtained were evaluated for the following parameters.

Uniformity of active pharmaceutical ingredient (API) content: the homogeneity of TMD distribution into the polymer was assessed using 3 precisely weighed portions (10 mg TMD) from each formulation. Each portion was ground in a mortar in the appropriate amount of 0,1 M HCl. The obtained suspension or solution (depending on the polymer solubility in 0,1 M HCl) was placed into a 50 ml flask (accounting for washing the mortar and pestle with the solvent used), made up to the mark with 0,1 M HCl, and filtered. The optical density of the filtrate was measured on a spectrophotometer (SF-103, Rus-

Eudragit® RSPO (CAS 33434-24-1, Evonik, Германия), изопропиловый спирт (CAS 67-63-0, Химмед, Россия). Все остальные реактивы были аналитического качества.

ТД в соотношениях ТМД : полимер 1:2, 1:4, 1:8 готовили с каждым полимером (табл. 1) методом удаления растворителя, при этом ТМД растворяли в избыточном количестве изопропилового спирта, затем добавляли полимер и перемешивали до полного растворения. Полученный раствор упаривали в вакууме на роторном испарителе при температуре $50 \pm 2^\circ\text{C}$ до образования тонкой пленки, которую затем измельчали в ступке и протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Полученные ТД оценивались по следующим показателям.

Однородность содержания активной фармацевтической субстанции (АФС): оценивали равномерность распределения ТМД в полимере, используя 3 точные навески (10 мг ТМД) из каждого приготовленного состава. Каждую навеску растирали в ступке с соответствующим количеством HCl 0,1 М. Полученную суспензию или раствор (в зависимости от растворимости полимера в HCl 0,1 М) помещали в мерную колбу объемом 50 мл (с учетом промывки ступки и пестика использованным растворителем), доводили до метки HCl 0,1 М и фильтровали. Оптическую плотность фильтрата измеряли на спектрофотометре (СФ-103, Россия) при $\lambda_{\text{max}} = 269$ нм после соответствующего разбавления и рассчитывали концентрацию по предварительно построенной калибровочной кривой [12]. Затем рассчитывали количество ТМД в каждой навеске, результаты представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Фармацевтико-технологические характеристики

Сыпучесть и прессуемость: оценивали в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС).1.4.2.0016 «Сыпучесть порошков» и ОФС.1.4.2.0024 «Насыпная плотность и плотность после уплотнения» [13], определяя:

1) угол естественного откоса: ТД насыпали с помощью воронки на плоскую горизонтальную поверхность, измеряли высоту и диаметр образовавшегося конуса для определения тангенса, а затем и угла естественного откоса;

2) плотность: измерения проводили на аппарате для измерения плотности Erweka GmbH SVMII (Германия), определяли насыпную плотность (ρ_{bulk}) и плотность после уплотнения (ρ_{tapped}), на основе которых рассчитывали коэффициент Хауснера и индекс Карра по следующим формулам:

сия) at $\lambda_{\text{max}} = 269$ nm after appropriate dilution, and the concentration was calculated using the calibration curve that was previously plotted [12]. Then, the amount of TMD in each weighed portions was calculated, and the results were presented as a mean $\pm$ standard deviation.

Pharmaceutical and technological characteristics

Flowability and compressibility were evaluated in accordance with the general pharmacopoeial monograph (GPM).1.4.2.0016 “Flowability of powders” and GPM.1.4.2.0024 “Bulk and tapped density” [13], by determining:

1) angle of repose: SD poured out of a funnel onto a flat horizontal surface, the height and diameter of the cone formed were measured to determine the tangent, and then the angle of repose was calculated;

2) density: measurements were carried out on an Erweka GmbH SVMII tapped density tester (Germany), bulk density (ρ_{bulk}) and tapped density (ρ_{tapped}) were determined, and on their basis, the Hausner ratio and the Carr index were calculated as follows:

$$\text{Hausner ratio} = \rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}};$$

$$\text{Compressibility index (Carr index)} =$$

$$= (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tap}} \times 100\%.$$

The tests of flowability and compressibility were repeated 3 times for each formulation. The result was presented as mean value $\pm$ standard deviation.

Weight loss on drying: the analysis was carried out in accordance with the GPM. 1.2.1.0010 “Weight loss on drying” [13] on 3 samples (1–2 g) of each formulation using an infrared analyzer Aquilon AV-50 (Russia) at a temperature of $105 \pm 2^\circ\text{C}$. The results were expressed as: mean value $\pm$ standard deviation.

Dissolution test was conducted in accordance with the GPM.1.4.2.0014.15 “Dissolution test for solid dosage forms” [13] on 6 samples (each contains 50 mg TMD) of each formulation using a Raytor RT 600 paddle dissolution apparatus (China) at 50 rpm in 900 ml of hydrochloric acid (0,1 M) for the first two hours, then in 900 ml of phosphate buffer (pH = 6,8) for the rest of the time, at a temperature of $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ throughout the experiment. Samples of 5 ml were taken at regular time intervals and replaced with 5 ml of pure medium (acidic or buffered). The samples selected were filtered through filters attached to the needles of the apparatus, and the absorbance of the filtrates was measured at $\lambda_{\text{max}} = 269$ nm, then the amount of released TMD was determined using the calibration curve that was plot-

Коэффициент Хауснера = $\rho_{\text{tapped}} / \rho_{\text{bulk}}$;

Коэффициент прессуемости (индекс Карра) =
 $= (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100 \%$.

Оценку сыпучести и прессуемости повторяли 3 раза для каждого состава. Результат представляли в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Потеря в массе при высушивании: анализ проводили в соответствии с ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании» [13] на 3 образцах (1–2 г) каждого состава с использованием инфракрасного анализатора влажности «Аквилон АВ-50» (Россия) при температуре 105 ± 2 °С. Результаты выражали в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Растворение: оценивали в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм» [13] на 6 образцах (по 50 мг ТМД) каждого состава с использованием аппарата для растворения Raytor RT 600 (Китай) и лопастной мешалки при скорости вращения 50 об./мин в 900 мл соляной кислоты (0,1 М) в течение первых двух часов, затем в 900 мл фосфатного буфера (рН = 6,8) в течение оставшегося времени при температуре $37 \pm 0,5$ °С в течение всего эксперимента. Пробы объемом 5 мл отбирали через определенные промежутки времени, заменяя их 5 мл чистой среды (кислой или буферной). Отобранные пробы фильтровали через фильтры, прикрепленные к иглам пробоотборника прибора, и измеряли поглощение фильтратов при $\lambda_{\text{max}} = 269$ нм, после чего определяли количество выделившегося ТМД по предварительно построенной калибровочной кривой (в кислой среде или в фосфатном буфере).

Рентгенофазовый анализ (РФА): проводился с использованием дифрактометра D8 (Германия) при Cu K α -излучении, напряжение на трубке 40 кВ, ток 30 мА. По оси x – удвоенный угол дифракции 2θ (в градусах), по оси y – интенсивность I (в импульсах); над линиями указывались межплоскостные расстояния. Анализ проводили в интервале углов от 5 до 70° с шагом 0,05° и с экспозицией в течение 1 с, образец вращался.

Микроскопия: исследование проводилось как для ТМД и полимеров в чистом виде, так и для ТД с использованием цифрового микроскопа Saike Digital (Китай). Небольшое количество (около 20 мг) исследуемого порошка помещали на предметное стекло и изучали на темном фоне при 40-кратном увеличении.

ted previously (in acidic medium or in phosphate buffer).

X-ray diffraction (XRD) data analysis was performed using a X-ray diffractometer D8 (Germany) Cu K α radiation with a tube voltage of 40 kV and a current of 30 mA. On the x -axis, the doubled diffraction angle was 2θ (in degrees), on the y -axis, the intensity is I (in pulses); interplane distances were indicated above the lines. The analysis was performed in the range of angles from 5 to 70° with a step of 0,05° and an exposure time of 1 s, the sample was rotated.

Microscopy was performed both for TMD and polymers as pure materials, as well as for SD, using a Saike Digital microscope (China). A small amount (about 20 mg) of the powder tested was placed on a glass slide and studied in a dark field at magnification $\times 40$.

RESULTS AND DISCUSSION

Using the solvent removal method, 6 formulations of TMD SDs were prepared, which were then subjected to various tests. The API TMD was evenly distributed in each formulation, and its content ranged from 96,91 to 103,16% (Table 1).

The SDs obtained showed good technological characteristics: the values of the angle of repose, Hausner ratio, and Carr index were in a good to excellent range, and the weight loss during drying was 1,08–2,24% (Table 1), indicating their suitability for further pharmaceutical processing.

The dissolution time of the obtained SDs varied depending on the type and proportion of the polymer, i.e. the higher the polymer : API ratio, the lower the dissolution rate. However, POLYOX™ WSR Coagulant failed to prolong the TMD release from SDs (SDp1, SDp2, SDp3) prepared, although, according to literature data, this polymer is successfully used to produce prolonged-release tablets, for example, by wet granulation. This can be explained rather by the faster dissolution of TMD, preceding the swelling of the polymer, i.e. the formation of a gel barrier that is capable to delay the release of the drug, which is the essential mechanism of drug release from POLYOX™-based prolonged-release tablets [14]. Besides, 68% of the TMD, contained in SDe1 (TMD : Eudragit® RSPO 1:2), dissolved within 2 h. However, increasing the proportion of this polymer to 4 (SDe2 and 8 (SDe3) led to a delay in the TMD release up to 12 and 17 h, respectively, which is consistent with the aim of our study to obtain TMZ SDs with prolonged release.

A comparison of the XRD analysis data for the pure TMD API (Fig. 2, A) and the TMD API recrystal-

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методом удаления растворителя были приготовлены 6 составов ТД ТМД, которые затем подверглись различным испытаниям. АФС ТМД была равномерно распределена в каждом составе, а ее содержание варьировалось в пределах 96,91–103,16 % (табл. 1).

Полученные ТД обладали хорошими технологическими характеристиками: значения угла естественного откоса, коэффициента Хауснера и индекса Карра находились в диапазоне «хорошо – отлично», а потеря в массе при высушивании составила 1,08–2,24 %, (см. табл. 1), что свидетельствует о возможности их использования в дальнейших фармацевтических исследованиях.

Время растворения полученных ТД варьировало в зависимости от типа и доли полимера: чем выше было соотношение полимер : АФС, тем меньше была скорость растворения. Однако POLYOX™ WSR Coagulant не влиял на пролонгацию высвобождения ТМД из ТД (ТДр1, ТДр2, ТДр3), хотя, согласно литературным данным, этот полимер успешно используется для получения таблеток с пролонгированным высвобождением, например, методом влажной грануляции. Это может быть объяснено скорее более быстрым растворением ТМД, предшествующим набуханию полимера, т.е. образованию гелевого барьера, способного задержать высвобождение препарата, что является основным механизмом высвобождения препарата из лекарственных форм пролонгированного действия, полученных на основе POLYOX™ [14]. Кроме того, 68 % ТМД,

lized in isopropanol (Fig. 2, B) showed the absence of TMD API polymorphism, as no shift or significant change in peak intensity was observed. Furthermore, a comparison of the XRD profiles for TMD, polymers, and SDs (Fig. 2) indicates the formation of SDs in which TMD is molecularly dispersed within the polymer [15].

Microscopic examination revealed a change in the crystalline nature of the API of TMD as a result of the formation of SDs in non-spherical particles (Fig. 3).

CONCLUSION

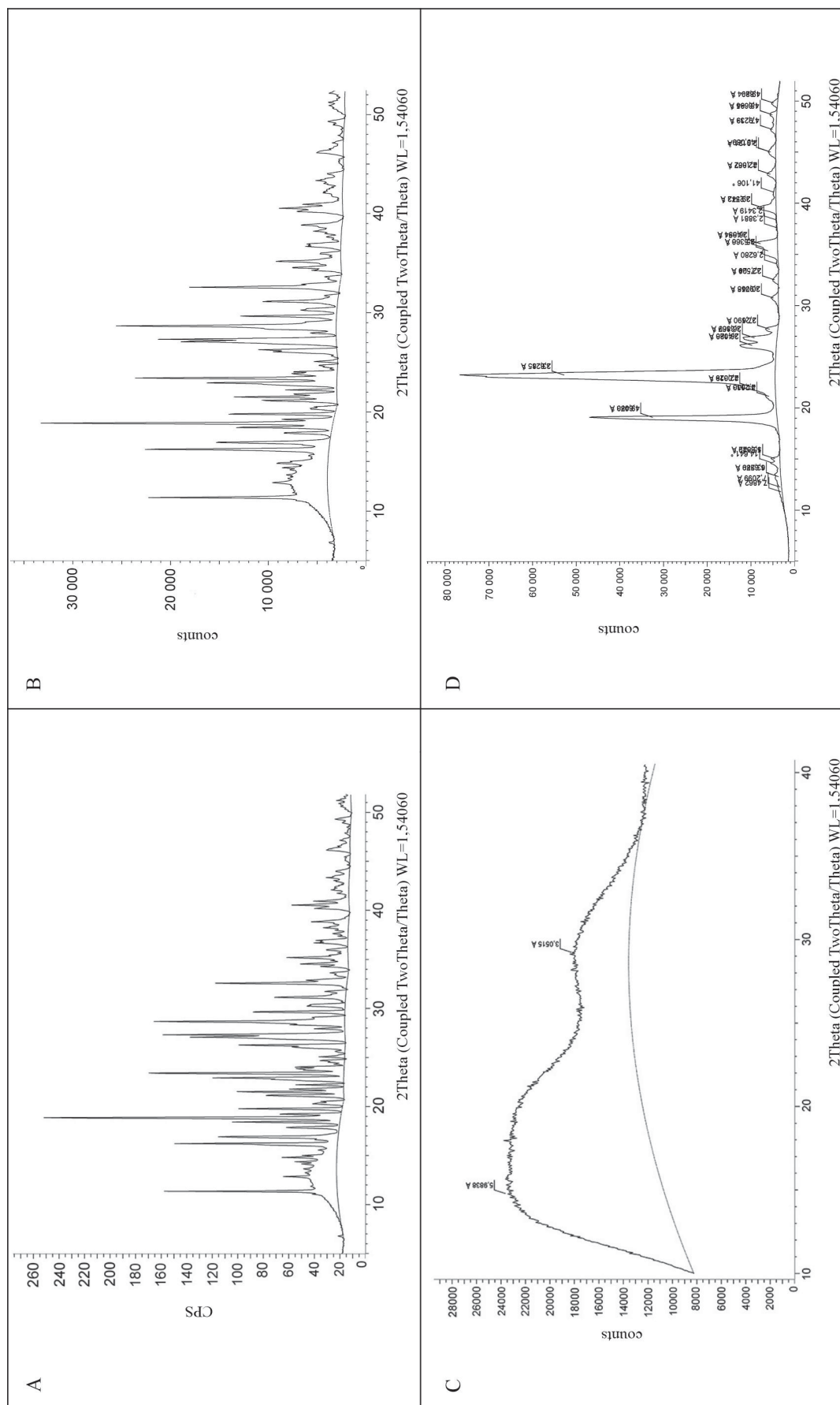
In this study, SDs of a highly soluble active substance – TMD were prepared by the solvent evaporation method using isopropanol as a solvent and different proportions of Eudragit® RSPO or POLYOX™ WSR Coagulant as a polymer well-known for its ability to prolong the drug release. The obtained SDs met the requirements for drug content uniformity and had the pharmaceutical and technological characteristics that are necessary for further pharmaceutical investigation. The XRD analysis and microscopic examination confirmed the formation of SDs in which the API is molecularly dispersed within the polymer. However, the dissolution test results showed that POLYOX™ WSR Coagulant failed to prolong the release of SDs at the studied ratios. Furthermore, in the formulation prepared with Eudragit® RSPO at a ratio of 1:2, approximately 68% of TMD released within the first 2 h of dissolution. However, increasing the API : Eudragit® RSPO ratio to 1:4 and 1:8 resulted

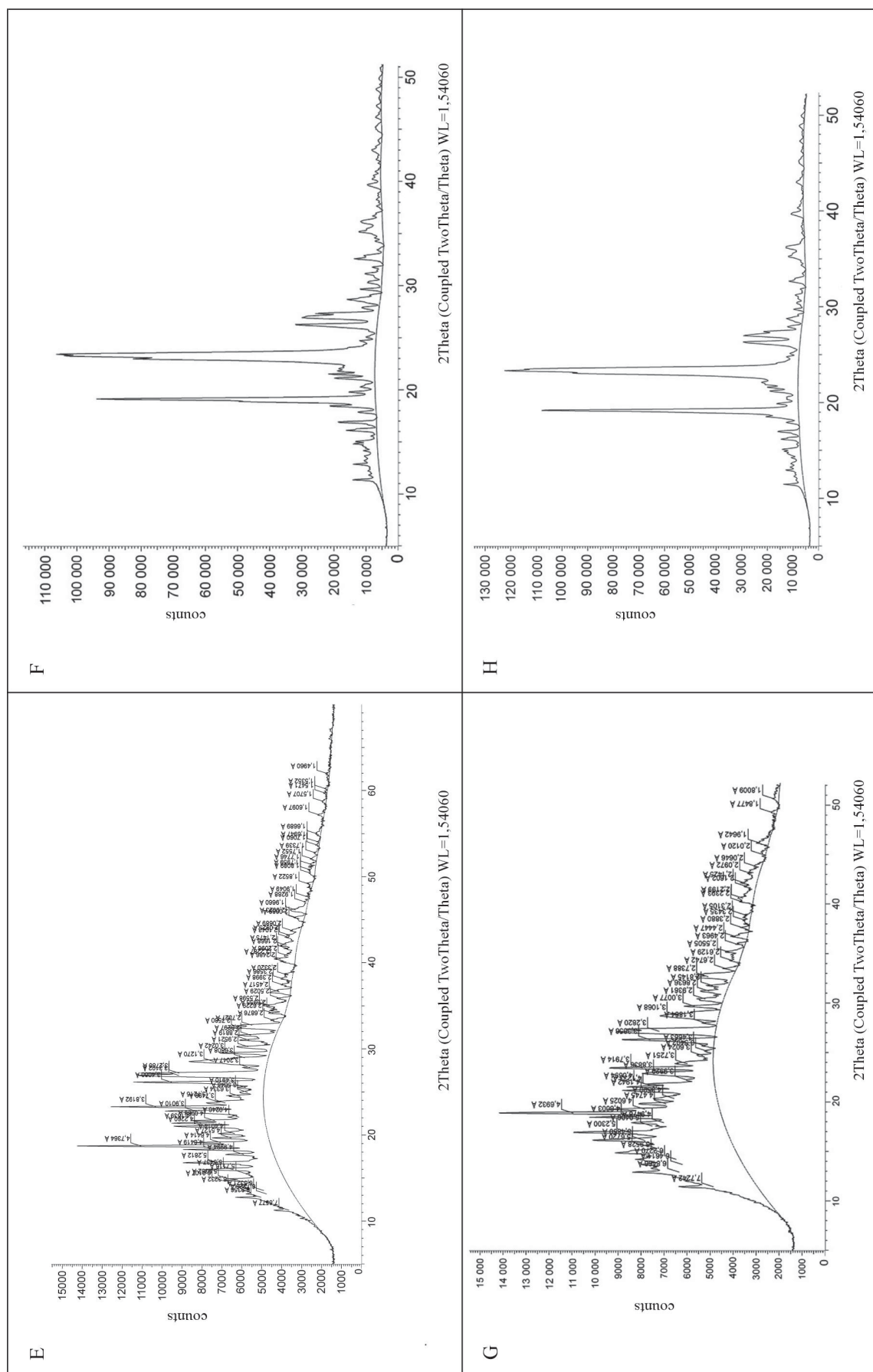
Таблица 1. Состав и характеристики приготовленных твердых дисперсий
Table 1. Formulation and characteristics of the solid dispersions prepared

Состав / Formulation				Характеристики / Characteristics					
Экспериментальный образец Experimental sample	ТМД TMD	Eudragit® RSPO	POLYOX™ WSR Coagulant	Содержание АФС, % API content, %	Угол естественного откоса, ° Angle of repose, °	Коэффициент Хауснера Hausner ratio	Индекс Карра, % Carr index, %	Потеря в массе при высушивании, % Weight loss on drying, %	Время растворения, ч Dissolution time, h
ТДр1 / SDp1	1	–	2	102,06 ± 1,10	34,25 ± 0,36	1,20 ± 0,01	16,52 ± 0,61	1,13 ± 0,05	0,5
ТДр2 / SDp2	1	–	4	99,48 ± 2,57	34,12 ± 0,17	1,17 ± 0,01	14,58 ± 0,77	1,63 ± 0,04	1
ТДр3 / SDp3	1	–	8	98,76 ± 1,19	31,10 ± 0,17	1,12 ± 0,01	10,66 ± 0,87	2,18 ± 0,06	1,5
ТДе1 / SDe1	1	2	–	98,18 ± 0,17	30,30 ± 0,21	1,15 ± 0,02	12,89 ± 0,93	2,19 ± 0,04	2
ТДе2 / SDe2	1	4	–	99,30 ± 0,58	31,42 ± 0,25	1,15 ± 0,01	13,06 ± 0,69	1,20 ± 0,04	12
ТДе3 / SDe3	1	8	–	99,12 ± 0,78	29,22 ± 0,50	1,13 ± 0,01	11,28 ± 0,58	1,65 ± 0,05	17

П р и м е ч а н и е . ТД – твердая дисперсия; ТМД – триметазидина дигидрохлорид; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ТДр – твердая дисперсия, POLYOX; ТДе – твердая дисперсия, Eudragit.

A b b r e v i a t i o n s : SD – solid dispersion; TMD – trimetazidine dihydrochloride; API – active pharmaceutical ingredient; SDp – solid dispersion, POLYOX™; SDe – solid dispersion, Eudragit®.





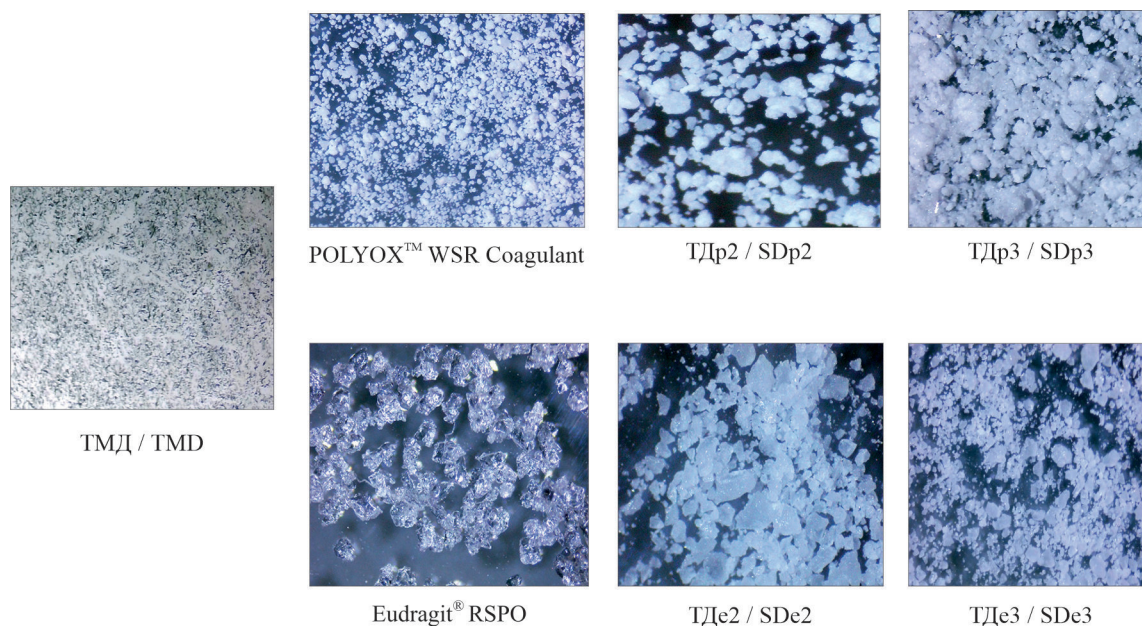


Рис. 3. Микрофотографии триметазидина дигидрохлорида (ТМД), Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR Coagulant и приготовленных с ними твердых дисперсий (ТДр – твердая дисперсия, POLYOX™; ТДе – твердая дисперсия, Eudragit®)

Fig. 3. Microphotographs of trimetazidine dihydrochloride (TMD), Eudragit® RSPO, POLYOX™ WSR Coagulant, and the solid dispersions prepared with them (SDp – solid dispersion, POLYOX™; SDe – solid dispersion, Eudragit®)

содержащегося в ТДе1 (ТМД : Eudragit® RSPO 1:2), растворилось в течение 2 часов. Однако увеличение доли этого полимера до 4 (ТДе2) и 8 (ТДе3) привело к задержке высвобождения ТМД до 12 и 17 ч соответственно, что согласуется с целью нашего исследования по получению ТД ТМД с пролонгированным высвобождением.

Сравнение данных РФА чистой АФС ТМД (рис. 2, А) и АФС ТМД после перекристаллизации в изопропиловом спирте (рис. 2, В) показало отсутствие полиморфизма АФС ТМД, поскольку не наблюдалось сдвига или значительного изменения интенсивности пика. Кроме того, сравнение профилей рентгеновской дифракции ТМД, полимеров и ТД (см. рис. 2) указывают на образование ТД, в которых ТМД молекулярно диспергирован в полимере [15].

Микроскопическое исследование показало изменение кристаллической природы АФС ТМД вследствие образования ТД в несферических частицах (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании ТД легкорастворимого действующего вещества – ТМД были получены методом удаления растворителя – изопропилового спирта и использования различных пропорций Eudragit® RSPO или POLYOX™ WSR Coagulant в качестве полимера, известного своей

in SDs with prolonged release of API up to 12 and 17 h, respectively. Thus, SDs can be an effective technology for prolonging the release of water-soluble drugs using suitable carriers in appropriate proportions.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the pharmaceutical company Mir-Pharm for providing the API of TMD and polymers.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

способностью пролонгировать высвобождение. Полученные ТД отвечали требованиям однородности содержания действующего вещества и обладали фармацевтико-технологическими характеристиками, необходимыми для проведения дальнейших фармацевтических исследований. Результаты РФА и микроскопического исследования свидетельствовали об образовании ТД, в которых АФС молекулярно диспергирована в полимере. Вместе с тем результаты теста на растворение показали, что POLYOX™ WSR Coagulant не обеспечивает получения ТД пролонгированного высвобождения в исследуемых соотношениях. Кроме того, в составе, при-

готовленном с Eudragit® RSPO в соотношении 1:2, высвобождалось около 68 % ТМД в течение первых 2 часов растворения. Однако увеличение соотношения АФС : Eudragit® RSPO до 1:4 и 1:8 привело к получению ТД, которые обеспечивали длительное высвобождение АФС в период до 12 и 17 ч соответственно. Таким образом, ТД могут быть эффективной технологией для пролонгирования высвобождения водорастворимых действующих веществ с использованием

подходящих носителей в соответствующих пропорциях.

Благодарность. Авторы выражают благодарность фармацевтической компании «Мир-Фарм» за предоставление АФС ТМД и полимеров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bezuglov E., Zholinsky A., Shoshorina M. et al. The application of trimetazidine in healthy individuals: a systematic review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(14):6882-6889. DOI: 10.26355/eur-rev_202309_33160.
2. Singh D., Oladimeji-Salami J., Akindele A.J. New insights on pharmacological and therapeutic potentials of trimetazidine beyond anti-anginal drug: A comprehensive review // *Eur. J. Pharmacol.* 2024;985:177062. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177062.
3. Nassiri S., van de Bovenkamp A.A., Remmelzwaal Sh. et al. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Open Heart.* 2024;11(1):e002579. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002579.
4. Dandagi P.M., Singh A., Manvi F.V., Belekar A.M. Formulation and effect of viscosity and concentration of methocel on release characteristics of trimetazidine matrix tablets // *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012;4(1):230-235.
5. Parikshit P. A review on nanoparticle-loaded hydrogels for extended drug release // *Asian J. Pharm. Tech.* 2024;14(1):55-58. DOI: 10.52711/2231-5713.2024.00011.
6. Patel K., Shah Sh., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review // *Daru.* 2022;30(1):165-189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
7. Bhosale N., Velhal A., Redasani V.K. et al. An overview on sustained release formulations using solid dispersion as solubility enhancement technique // *Asian J. Pharmaceut. Res. Dev.* 2023;11(3): 84-91.
8. Sheskey P.J., Cook W.G., Gable C.G. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. Pharmaceutical Press: London, UK and American Pharmacists Association: Washington, USA. 2017. 1184 p.
9. Shah A.P., Bhandary S.R. POLYOX (polyethylene oxide) - applications in pharma industry // *Pharmaceut. Rev.* 2010;8(3).
10. Elzayat E.M., Abdel-Rahman A.A., Ahmed S.M. et al. Multiple response optimization of processing and formulation parameters of Eudragit RL/RS-based matrix tablets for sustained delivery of diclofenac // *Pharm. Dev. Technol.* 2017;22:928-398. DOI: 10.1080/10837450.2016.1212880.
11. Khodaverdi E., Tekie F.S.M., Amoli S.S., Sadeghi F. Comparison of plasticizer effect on thermo-responsive

REFERENCES

1. Bezuglov E., Zholinsky A., Shoshorina M. et al. The application of trimetazidine in healthy individuals: a systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023;27(14):6882-6889. DOI: 10.26355/eur-rev_202309_33160.
2. Singh D., Oladimeji-Salami J., Akindele A.J. New insights on pharmacological and therapeutic potentials of trimetazidine beyond anti-anginal drug: A comprehensive review. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;985:177062. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.177062.
3. Nassiri S., van de Bovenkamp A.A., Remmelzwaal Sh. et al. Effects of trimetazidine on heart failure with reduced ejection fraction and associated clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2024;11(1):e002579. DOI:10.1136/openhrt-2023-002579.
4. Dandagi P.M., Singh A., Manvi F.V., Belekar A.M. Formulation and effect of viscosity and concentration of methocel on release characteristics of trimetazidine matrix tablets. *Int. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2012;4(1):230-235.
5. Parikshit P. A review on nanoparticle-loaded hydrogels for extended drug release. *Asian J. Pharm. Tech.* 2024;14(1):55-58. DOI: 10.52711/2231-5713.2024.00011.
6. Patel K., Shah Sh., Patel J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *Daru.* 2022;30(1):165-189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
7. Bhosale N., Velhal A., Redasani V.K. et al. An overview on sustained release formulations using solid dispersion as solubility enhancement technique. *Asian J. Pharmaceut. Res. Dev.* 2023;11(3): 84-91.
8. Sheskey P.J., Cook W.G., Gable C.G. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. Pharmaceutical Press: London, UK and American Pharmacists Association: Washington, USA. 2017. 1184 p.
9. Shah A.P., Bhandary S.R. POLYOX (polyethylene oxide) - applications in pharma industry. *Pharmaceut. Rev.* 2010;8(3).
10. Elzayat E.M., Abdel-Rahman A.A., Ahmed S.M. et al. Multiple response optimization of processing and formulation parameters of Eudragit RL/RS-based matrix tablets for sustained delivery of diclofenac. *Pharm. Dev. Technol.* 2017;22:928-398. DOI: 10.1080/10837450.2016.1212880.
11. Khodaverdi E., Tekie F.S.M., Amoli S.S., Sadeghi F. Comparison of plasticizer effect on thermo-responsive

- properties of Eudragit RS films // *AAPS PharmSci-Tech.* 2012;13:1024-1030. DOI: 10.1208/s12249-012-9827-y.
12. Альрухаие Р., Суслина С.Н. Разработка и валидация методики количественного определения триметазида дигидрохлорида для исследовательских целей // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2024;8(1):64-74. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-64-74.
 13. Государственная фармакопея РФ. XV изд. М., 2023. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=me2g4hcj30860500137> (дата обращения: 28.07.2025).
 14. Коцур Ю.М., Флисюк Е.В. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением // *Формулы фармации.* 2020;2(1):36-43. DOI: 10.17816/phf21267.
 15. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques // *Drug Dev. Ind. Pharmacy.* 2015;41(9):1401-1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.
 12. Alrouhayyah R., Suslina S.N. Development and validation of an accessible analytical method for the quantification of trimetazidine dihydrochloride for research purposes. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2024;8(1):64-74. DOI: 10.31549/2542-1174-2024-8-1-64-74.
 13. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 15th ed. (2023). Moscow. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/?ysclid=me2g4hcj30860500137> (accessed 28.07.2025).
 14. Kotsur Ju.M., Flisyuk E.V Modern polymers in prolonged release tablet technology. *Pharmacy Formulas.* 2020;2(1):36-43. DOI: 10.17816/phf21267. (In Russ.)
 15. Meng F., Gala U., Chauhan H. Classification of solid dispersions: correlation to (i) stability and solubility (ii) preparation and characterization techniques. *Drug Dev. Ind. Pharmacy.* 2015;41(9):1401-1415. DOI: 10.3109/03639045.2015.1018274.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Альрухаие Раним – ассистент кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия; кафедра аналитической и пищевой химии, факультет фармации, Университет Дамаска, Дамаск, Сирия. ORCID: 0000-0001-9651-2913.

Суслина Светлана Николаевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН), Москва, Россия. ORCID: 0000-0002-7333-2263.

ABOUT THE AUTHORS

Ranim Alrouhayyah – Assistant, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia; Department of Analytical and Food Chemistry, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Damascus, Syria. ORCID: 0000-0001-9651-2913.

Svetlana N. Suslina – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of General Pharmaceutical and Biomedical Technology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-7333-2263.

Разработка модели проектирования социально ориентированных технологий лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом 2 типа

И.А. Джупарова, И.А. Харина, А.С. Джупаров, А.А. Гербер

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . В условиях макроэкономической нестабильности и чрезвычайных ситуаций, связанных с возникновением угроз социального характера, необходимо расширенное изучение и проектирование социально ориентированных технологий (СОТ) в лекарственном обеспечении (ЛО) больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в Новосибирской области (НСО).

Ц е л ь . Разработка модели проектирования СОТ в ЛО больных СД2 на региональном уровне.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Для экспертной оценки приоритетных направлений и мероприятий СОТ в ЛО больных СД2 проведено анкетирование руководителей региональных и федеральных аптечных сетей, сотрудников Минздрава НСО и Росздравнадзора по НСО (всего 30 специалистов). Использовались следующие методы: контент-анализ, метод анализа иерархий, метод экспертных оценок, иерархический синтез, моделирование.

Р е з у л ь т а т ы . Согласно полученному результирующему вектору приоритетов, наиболее значимыми направлениями СОТ в ЛО больных СД2 признаны следующие (в порядке убывания): оптимизация организации и совершенствование механизма ЛО больных СД2; обеспечение доступности лекарственной помощи больным СД2 (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов; разработка организационно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения между собой и с больными СД2. Научно-практические мероприятия для проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД 2 типа должны проводиться в следующей последовательности: социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО; формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация лекарственных препаратов (ЛП) в системе обеспечения необходимыми ЛП; социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО; микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента с СД2; развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в муниципальных образованиях региона, специализированных аптек (коммерческих).

З а к л ю ч е н и е . Результаты исследования могут служить основой для дальнейшей оптимизации системы здравоохранения НСО в части повышения эффективности мер по улучшению качества ЛО больных СД2.

Ключевые слова: проектирование, социально ориентированные технологии, сахарный диабет 2 типа, лекарственное обеспечение, больные сахарным диабетом 2 типа, отдельные категории граждан, Новосибирская область, научно-практические мероприятия, метод анализа иерархий.

Образец цитирования: Джупарова И.А., Харина И.А., Джупаров А.С., Гербер А.А. Разработка модели проектирования социально ориентированных технологий лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом 2 типа // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):85-101. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-85-101

Поступила в редакцию 21.08.2025
Прошла рецензирование 08.10.2025
Принята к публикации 10.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Джупарова Ирина Алексеевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: uefarm@mail.ru

Received 21.08.2025
Revised 08.10.2025
Accepted 10.11.2025

Corresponding author
Irina A. Dzhuparova: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: uefarm@mail.ru

Development of a model for designing community-focused technologies of drug provision for patients with type 2 diabetes mellitus

I.A. Dzhuparova, I.A. Kharina, A.S. Dzhuparov, A.A. Gerber

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. In the context of macroeconomic instability and emergencies associated with social threats that may arise, an extended study and design of community-focused technologies (CFTs) in the drug provision (DP) for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the Novosibirsk region (NR) is necessary.

Aim. Development of a model for designing CFTs in DP for T2DM patients at the regional level.

Materials and methods. For an expert assessment of CFT priority areas of activity and measures in DP for T2DM patients, a survey was conducted among heads of regional and federal pharmacy chains, employees of the Ministry of Health of the NR, and Roszdravnadzor for the NR (in total, 30 specialists). The following methods were used: content analysis, analytic hierarchy process, expert assessment, hierarchic synthesis method, and modeling.

Results. According to the resulting vector of priorities, the most significant areas of CFTs in DP for T2DM patients were recognized as follows (in descending order): optimization of organization and improving the mechanism of DP for T2DM patients; ensuring the availability of pharmacotherapy for T2DM patients (specific categories of citizens) based on the use of the criteria and regional information services; developing organizational and functional forms and technologies to improve interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients. Research and practical activities for designing areas of CFTs in DP for T2DM patients should be carried out as follows: a sociological study of satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of DP in the NR; formation of an optimal assortment, positioning and stratification of medicines in the system of essential DP; a sociological study of the opinions of healthcare professionals and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR; micro-segmentation of T2DM patients based on aim and subjective criteria, T2DM patient profiling; development of DP infrastructure: opening the drug dispensing outlets in municipal formations of the region, specialized (commercial) pharmacies.

Conclusion. The results obtained can serve as a basis for further optimization of the healthcare system of the NR to increase the effectiveness of steps to improve the quality of DP for T2DM patients.

Keywords: design, community-focused technologies, type 2 diabetes mellitus, drug provision, patients with type 2 diabetes mellitus, eligible beneficiaries, Novosibirsk region, research and practical events, hierarchic analysis method.

Citation example: Dzhuparova I.A., Kharina I.A., Dzhuparov A.S., Gerber A.A. Development of a model for designing community-focused technologies of drug provision for patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):85-101. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-85-101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность разработки социально ориентированных технологий (СОТ) в лекарственном обеспечении (ЛО) населения обусловлена необходимостью повышения качества и доступности медицинской и фармацевтической помощи больным социально значимыми заболеваниями, в том числе сахарным диабетом (СД), что соответствует целям государственных программ и указов Президента РФ. Так, указом Президента Российской Федерации (РФ) В.В. Путина № 309 от 7 мая 2024 г. «О национальных целях развития РФ на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года» определены национальные цели РФ, важнейшей из которых является сохранение

INTRODUCTION

The relevance of developing community-focused technologies (CFT) in drug provision (DP) of the population is due to the need of improving the quality and availability of medical and pharmaceutical care for patients with major diseases, including diabetes mellitus (DM), which corresponds to the goals of state programs and decrees of the President of the Russian Federation (RF). Thus, the Decree of the President of the RF V.V. Putin No. 309 of May 7, 2024 “On the national development goals of the RF for the period up to 2030 and for the future up to 2036” defines the national goals of the RF, the most important of which is the preservation of the population, health promotion and increasing the well-being

населения, укрепление здоровья и повышение благополучия людей [1]. В рамках этой цели планируется в том числе увеличить ожидаемую продолжительность жизни до 78 лет к 2030 году и до 81 года к 2036 году. Указом Президента РФ В.В. Путина от 8 декабря 2025 г. № 896 утверждена Стратегия развития здравоохранения в РФ на период до 2030 г., определяющая основные задачи развития здравоохранения в РФ, в числе которых – реализация мероприятий по борьбе с СД, совершенствование механизмов ЛО граждан, обеспечение информационно-аналитической поддержки управленческих решений в здравоохранении [2].

Разработка государственных программ развития здравоохранения осуществляется и на региональном уровне. Так, в Новосибирской области (НСО) в последние годы разработаны государственные программы «Развитие здравоохранения НСО на период до 2030 года» (постановление Правительства НСО № 105-п от 19 марта 2019 г.) и «Борьба с сахарным диабетом на 2024–2025 годы в НСО» (постановление Правительства НСО № 84-п от 11 марта 2024 г.). Однако в данных программах вопросам ЛО населения, в том числе страдающего таким социально значимым заболеванием, как СД, не уделялось достаточного внимания. Это особенно важно, так как СД 2 типа (СД2) входит в число заболеваний с наиболее высокими темпами роста распространенности в мире и представляет собой угрозу вследствие ранней инвалидизации и смертности, обусловленной развитием множественных сосудистых и неврологических осложнений [3, 4].

Согласно данным Федерального регистра больных СД, в НСО за период 2018–2022 гг. число больных СД2 увеличилось на 8,27 %. Смертность от СД2 за период 2018–2022 гг., по данным Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по НСО (на 100 тыс. населения), увеличилась в 1,67 раза, причем среди умерших с СД2 преобладают женщины. Смертность от СД2 в 1,5 раза выше в г. Новосибирске по сравнению с муниципальными районами НСО [4].

В условиях макроэкономической нестабильности и чрезвычайных ситуаций, связанных с возникновением угроз социального характера, требуется расширенное изучение и проектирование СОР в ЛО больных СД2 в НСО [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать модель проектирования СОР в ЛО больных СД2 на региональном уровне.

of people [1]. Within the framework of this goal, it is planned, among other things, to increase life expectancy to 78 years by 2030 and to 81 years by 2036. By Decree of the President of the RF V.V. Putin of December 8, 2025 No. 896, the Strategy for the development of healthcare in the RF for the period up to 2030 was approved, defining the main tasks for the development of healthcare in the RF, including the implementation of measures to combat DM, improving mechanisms for DP of citizens, and ensuring information and analytical support for management call in healthcare [2].

The development of state healthcare programs is also underway at the regional level. Thus, in the Novosibirsk region (NR) in recent years, the state programs “Development of healthcare in the NR for the period up to 2030” (Decree of the Government of the NR No. 105-p of March 19, 2019) and “Fight against diabetes mellitus for 2024–2025 in the NR” (Decree of the Government of the NR No. 84-p of March 11, 2024) were developed. However, these programs have not paid attention to the issues of DP for the population, including those suffering from major diseases such as DM. This is particularly important, as type 2 diabetes mellitus (T2DM) is among the diseases with the fastest rates of prevalence in the world and threatens with early disability and mortality caused by multiple vascular and neurological complications [3, 4].

According to the data from the Federal Register of DM patients, in the NR over the period 2018–2022, the number of T2DM patients increased by 8,27%. T2DM mortality over the period 2018–2022, according to the data from the Territorial Body of the Federal State Statistics Service for the NR (per 100 000 population), increased by 1,67 times, with women predominating among the deceased with T2DM. T2DM mortality is 1,5 times higher in the city of Novosibirsk compared to the municipal districts of the NR [4].

In the context of macroeconomic instability and emergencies associated with of social threats that may arise, an extended study and design of CFT in the DP for T2DM patients in the NR is required [5].

AIM OF THE RESEARCH

To develop a model for designing CFT in the DP for T2DM patients at the regional level.

MATERIALS AND METHODS

A synthesis of data from scientific publications on DP for T2DM patients showed that, to improve the efficiency and availability of pharmaceutical care, it is necessary to use a system approach, methods of

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обобщение данных научных публикаций по ЛО больных СД2 показало, что для повышения эффективности и доступности лекарственной помощи необходимо использовать системный подход, методы многокритериального моделирования, ранжирования, балльный, логический, экспертных оценок, парных сравнений, анализа иерархий, а в качестве методического инструментария – СОР. Под СОР в рамках данного исследования понимается совокупность научно-практических мероприятий, направленных на достижение доступности и качества ЛО на основе проектирования и использования социальных инструментов, позволяющих учитывать потребности общества (здравоохранения) и индивидуальные особенности каждого потребителя (пациента), проживающего в регионе, характеризующемся определенным сочетанием факторов риска окружающей среды [6, 7].

Для формализации процедуры и количественного обоснования стратегического выбора наилучшего решения из конечного множества допустимых, альтернативных направлений проектирования СОР в ЛО больных СД2 на региональном уровне был использован метод анализа иерархий (МАИ) [8]. Особенностью данного метода является возможность получения ранжированных оценок мероприятий-альтернатив на основе субъективных мнений экспертов для выявления наиболее предпочтительного математически обоснованного варианта. Преимущество МАИ заключается не только в возможности обосновать выбор направлений СОР, научно-практических мероприятий, но и определить по величине приоритетов очередность их реализации.

Матрица парных сравнений представляется в форме таблицы, где в левом верхнем углу представляется тот критерий, к которому имеют непосредственное отношение элементы нижнего уровня. При заполнении матрицы руководствуются правилом: если элемент A_1 доминирует над элементом A_2 , то клетка, соответствующая первой строке и второму столбцу, заполняется целым числом, а клетка, соответствующая второй строке и первому столбцу, заполняется обратным к нему числом.

Для каждой получившейся матрицы рассчитываются нормированный вектор приоритетов (W), собственное число матрицы ($\lambda_{\max}$) и отношение согласованности (однородности) (ОС). При этом используются формулы (1) и (2):

multi-criteria modeling, ranking, scoring, logical analysis, expert assessments, paired comparisons, analytic hierarchy process (AHP), and CFT as a methodological toolkit. In our study, CFT is understood as a set of research and practice activities aimed at achieving availability and quality of DP based on the design and use of social tools that allow taking into account the needs of society (healthcare) and the individual characteristics of each consumer (patient) living in a region characterized by a certain combination of environmental risk factors [6, 7].

To formalize the procedure and quantitatively justify the strategic choice of the best solution from a finite set of potential, alternative directions for designing CFT in the DP for T2DM patients at the regional level, the AHP method was used [8]. The peculiarity of this method is the possibility of obtaining ranked assessments of activities-alternatives based on the subjective opinions of experts to identify the most appropriate mathematically proved option. The advantage of the AHP lies not only in the possibility of justifying the choice of CFT directions and research and practice activities but also in determining, based on the magnitude of priorities, the sequence of their implementation.

The pairwise comparison matrix is presented as a table, where the criterion to which the elements of the lower level are closely related is filled in the upper left corner. When the matrix is being filled out, at the following rule is used: if the A_1 element dominates the A_2 element, then the cell corresponding to the first row and the second column is filled with an integer, and the cell corresponding to the second row and the first column is filled with the inverse number.

For each matrix resulted, the normalized priority vector (W), the matrix eigenvalue ($\lambda_{\max}$), and the consistency ratio (CR) are calculated. Formulas (1) and (2) are used for this:

$$w_i = \sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}} \times \left(\sum_{i=1}^n \sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}} \right)^{-1}; \quad (1)$$

$$\lambda_{\max} = w_1 \sum_{i=1}^n a_{i1} + w_2 \sum_{i=1}^n a_{i2} + \dots + w_i \sum_{i=1}^n a_{ii} + \dots + w_n \sum_{i=1}^n a_{in}, \quad (2)$$

where w_i – coordinates of the normalized priority vector W , and $w_1 + w_2 + \dots + w_n = 1$;

a_{ij} – expert assessments entered into the matrix;

$\lambda_{\max}$ – the matrix eigenvalue.

CR is calculated using formula (3):

$$CR = IC / RI, \quad (3)$$

where IC – the index of consistency in the expert assessments, calculated using formula (4):

$$w_i = \sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}} \times \left(\sum_{i=1}^n \sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}} \right)^{-1}; \quad (1)$$

$$\lambda_{\max} = w_1 \sum_{i=1}^n a_{i1} + w_2 \sum_{i=1}^n a_{i2} + \dots + w_i \sum_{i=1}^n a_{ij} + \dots + w_n \sum_{i=1}^n a_{in}, \quad (2)$$

где w_i – координаты нормированного вектора приоритетов W , причем $w_1 + w_2 + \dots + w_n = 1$;

a_{ij} – экспертные оценки, занесенные в матрицу;

$\lambda_{\max}$ – собственное число матрицы.

ОС рассчитывается по формуле (3):

$$ОС = ИС / СИ, \quad (3)$$

где ИС – индекс согласованности (однородности) экспертных оценок, рассчитываемый по формуле (4):

$$ИС = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1}, \quad (4)$$

где n – количество альтернатив;

СИ – случайный индекс (среднее значение (математическое ожидание) индекса однородности случайным образом составленной матрицы парных сравнений).

Значение ОС, не превышающее 0,10–0,20 %, считается допустимым [8].

Разработка модели СОТ в ЛО больных СД2 включала следующую последовательность действий:

1) построение структурно-логической схемы исследуемой проблемы, выявление уровней иерархии, цели C , направлений $K_j, j = \bar{1}, m$, мероприятий-альтернатив $A_i, i = \bar{1}, n$ и их взаимосвязей;

2) проведение парных сравнений мероприятий-альтернатив относительно направлений посредством преобразования результатов проектирования в балльные оценки шкалы отношений;

3) подготовка исходной информации для ранжирования мероприятий-альтернатив и направлений СОТ: формирование матриц парных сравнений альтернатив, экспертиза иерархии направлений;

4) многоуровневая оценка мероприятий относительно направлений СОТ, цели на основе МАИ: расчет векторов многокритериальной оценки для всех уровней структурно-логической схемы, расчет параметров согласованности для всех уровней;

5) комплексная (многокритериальная) оценка мероприятий-альтернатив и направлений СОТ относительно цели;

6) проверка на согласованность оценок;

$$IC = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1}, \quad (4)$$

where n – the number of alternatives;

RI – random index (the mean (mathematical expectation) of the homogeneity index of a randomly generated pairwise comparison matrix).

An CR value not exceeding 0,10–0,20% is considered acceptable [8].

The development of the CFT model in DP for T2DM patients included the following sequence of actions:

1) construction of a structural-logical diagram of the problem under study, identification of hierarchic levels, goal C , directions $K_j, j = \bar{1}, m$, activities-alternatives $A_i, i = \bar{1}, n$, and their interrelationships;

2) conducting pairwise comparisons of activities-alternatives in relation to the directions by converting the results of designing into scores on the ratio scale;

3) preparation of initial information for ranking alternatives and CFT directions: formation of pairwise comparison matrices of alternatives, examination of the hierarchy of directions;

4) multi-level assessment of activities in relation to CFT directions and the goal based on the AHP: calculation of vectors of multi-criteria evaluation for all levels of the structural and logical diagram, calculation of parameters of consistency for all levels;

5) comprehensive (multi-criteria) assessment of activities-alternatives and CFT directions in relation to the goal;

6) check for assessment consistency;

7) construction of a model for designing CFT directions in DP for T2DM patients;

8) content analysis of the solution resulted.

Based on a system approach, a structural and logical diagram for the multi-criteria assessment of directions and research and practice activities (alternatives) for designing CFT in DP for T2DM patients was compiled (Fig. 1).

In accordance with the structural and logical diagram developed, the multi-criteria assessment of the directions for designing CFT and the research and practice activities that elaborate them included a comprehensive assessment by three directions K_1 – K_3 , where the research and practice activities A_1 – A_5 serve as alternatives.

In the diagram presented in Fig. 1, the third level contains the activities-alternatives (the most important for designing CFT in DP of the population), the second level contains the directions that include the activities-alternatives from the perspective of achieving the best solution in relation to the goal (first

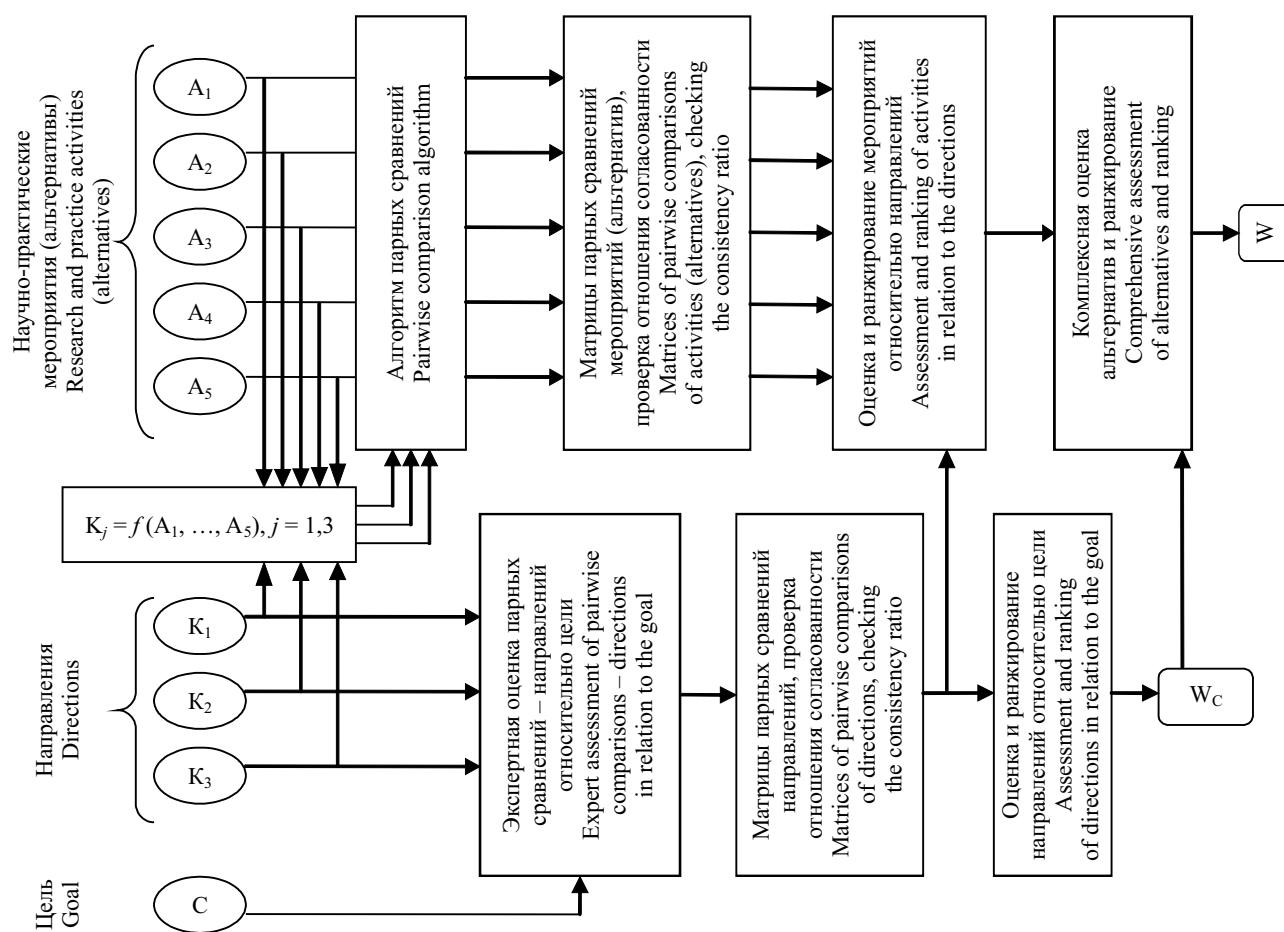


Рис. 1. Структурно-логическая схема проектирования социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении больных сахарным диабетом 2 типа

Fig. 1. Structural and logical diagram for designing community-focused technologies in drug provision for patients with type 2 diabetes mellitus

7) построение модели проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД2;

8) содержательный анализ результатов решения.

На основе системного подхода была составлена структурно-логическая схема многокритериальной оценки направлений и научно-практических мероприятий (альтернатив) проектирования СОТ ЛО больных СД2 (рис. 1).

В соответствии с разработанной структурно-логической схемой, многокритериальная оценка направлений проектирования СОТ и научно-практических мероприятий, их раскрывающих, включала комплексную оценку по трем направлениям K_1 – K_3 , где в качестве альтернатив выступают научно-практические мероприятия A_1 – A_5 .

В схеме, представленной на рис. 1, на третьем уровне размещаются мероприятия-альтернативы (наиболее важные для проектирования СОТ в ЛО населения), на втором – направления,

level). In accordance with the developed approach, pairwise comparison matrices were filled out using the expert assessment method.

Based on the content analysis of medical and pharmaceutical literature and regulatory documents, a list of CFT directions and activities was compiled, and a questionnaire for the expert assessment of priority CFT directions and activities was developed (the questionnaire involved heads of regional and federal pharmacy chains, employees of the Ministry of Health of the NR and Roszdravnadzor for the NR – 30 people in total). The experts' qualifications were determined by their level of competence, which includes their expertise (relevant professional experience, the presence of an academic degree or rank, etc.) and a calculated indicator (argumentativeness score).

The qualification of the experts was satisfactory, as their competence level was 0,45. The Kendall's coefficient of concordance (W) calculated was 0,9,

включающие мероприятия-альтернативы с точки зрения получения наилучшего решения относительно поставленной цели (первый уровень).

В соответствии с разработанным подходом заполняли матрицы парных сравнений с использованием метода экспертных оценок.

На основе контент-анализа медицинской и фармацевтической литературы, нормативных документов составлен перечень направлений СОТ и мероприятий, разработана анкета для экспертной оценки приоритетных направлений и мероприятий СОТ (в анкетировании приняли участие руководители региональных и федеральных аптечных сетей, сотрудники Министерства здравоохранения НСО и Росздравнадзора по НСО – всего 30 чел.). Качественный состав экспертов определялся по уровню компетентности, включающему качественные характеристики эксперта (стаж работы по специальности, наличие ученой степени или звания и др.) и расчетный показатель (коэффициент аргументации).

Качественный состав экспертов являлся удовлетворительным, так как уровень их компетентности составил 0,45. Рассчитанный коэффициент конкордации Кендалла (W) составил 0,9, что указывает на высокую согласованность мнений 30 экспертов.

С целью установления приоритетности каждого направления мероприятия оценка экспертами проводилась по шкале относительной важности от 1 до 9, предложенной Т. Саати (табл. 1).

Для агрегирования мнений экспертов использовали их среднегеометрическое значение, рассчитываемое по формуле (5):

$$a_{ij}^A = \sqrt[r]{a_{ij}^1 a_{ij}^2 \dots a_{ij}^r}, \quad (5)$$

где a_{ij}^A – агрегированная оценка элемента, принадлежащего i -й строке и j -му столбцу матрицы парных сравнений;

r – число матриц парных сравнений, каждая из которых составлена одним экспертом.

Далее в соответствии с МАИ осуществляли собственно иерархический синтез посредством последовательного определения векторов приоритетов мероприятий-альтернатив относительно направлений СОТ.

Расчет осуществляли, начиная от первого уровня к последующим верхним, путем перемножения соответствующих векторов матриц. Затем определяли результирующий вектор приоритетов мероприятий-альтернатив относительно

which indicates a high agreement in opinions among the 30 experts.

In order to reveal the priority of each direction and activity, the experts' assessment was carried out using a scale of relative importance from 1 to 9, proposed by T. Saaty (Table 1).

To aggregate the experts' opinions, their geometric mean was used, calculated according to formula (5):

$$a_{ij}^A = \sqrt[r]{a_{ij}^1 a_{ij}^2 \dots a_{ij}^r}, \quad (5)$$

where a_{ij}^A – aggregated assessment of the element belonging to the i^{th} row and j^{th} column of the pairwise comparison matrix;

r – the number of pairwise comparison matrices, each compiled by one expert.

Further, in accordance with the AHP, the actually hierarchic synthesis was carried out by sequentially determining the priority vectors of the activities-alternatives in relation to the CFT directions.

The calculation was carried out, starting from the first level to the subsequent higher ones, by multiplying the corresponding vectors of the matrices. Then, the resulting priority vector of the activities-alternatives in relation to the goal was determined, the activities were ranked, and the hierarchic homogeneity ratio (HHR) was also calculated.

RESULTS AND DISCUSSION

Based on processing the results of the experts' assessment, a multi-level assessment of the activities was carried out in relation to the directions of CFT designing and the goal using the AHP: calculation of multi-criteria evaluation vectors for all levels of the structural and logical diagram, calculation of parameters of consistency for all levels (Table 2).

Then, the pairwise comparison matrices of the activities-alternatives in relation to the directions of designing CFT (K_1-K_3) were filled out (Tables 3–5).

Then, the actual hierarchic synthesis of the comprehensive assessment was carried out by sequential determination of the priority vectors of the activities-alternatives in relation to the CFT directions.

The calculated normalized priority vectors (W_1-W_3), eigenvalues of the matrices ($\lambda_{\max}$), CR, and indices of consistency for the pairwise comparison matrices showed that the activities-alternatives (A_1-A_5) for the directions (K_1-K_3) identified are consistent and acceptable (Table 6).

Then, the priorities of the alternative solutions according to the CFT directions were determined (Table 7).

Таблица 1. Шкала относительной важности для экспертов
Table 1. Scale of relative importance for experts

Интенсивность относительной важности (баллы) Intensity of relative importance (points)	Определение Definition	Объяснения Explanations
1	Равная важность (отсутствие предпочтительности) Equal importance (no preference)	Равный вклад двух направлений (мероприятий) Equal contribution of two directions (activities)
3	Умеренное превосходство одного над другим (слабая предпочтительность) Moderate importance (weak preference)	Опыт и суждения свидетельствуют о слабом превосходстве одного направления (мероприятия) над другим Experience and judgment slightly favor one direction (activity) over another
5	Существенное или сильное превосходство (сильная предпочтительность) Significant or strong importance (strong preference)	Опыт и суждения свидетельствуют о сильном превосходстве одного направления (мероприятия) над другим Experience and judgment strongly favor one direction (activity) over another
7	Значительное превосходство (очень сильная предпочтительность) Very strong importance (very strong preference)	Одно направление (мероприятие) настолько сильно превосходит другое, что становится практически значимым A direction (activity) is favored very strongly over another that it becomes practically significant
9	Очень сильное превосходство (абсолютная предпочтительность) Extreme importance (absolute preference)	Очевидность превосходства одного направления (мероприятия) над другим подтверждается наиболее сильно The evidence favoring one direction (activity) over another is of the highest
2, 4, 6, 8	Промежуточные решения между двумя соседними суждениями Intermediate solutions between two adjacent judgments	Применяются в компромиссном случае Applied in a compromise situation

цели, ранжировали мероприятия, а также рассчитывали отношение однородности иерархии (ОИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе обработки результатов экспертной оценки специалистов осуществлялась многоуровневая оценка мероприятий относительно направлений проектирования СОР, цели на основе МАИ: расчет векторов многокритериальной оценки для всех уровней структурно-логической схемы, расчет параметров согласованности для всех уровней (табл. 2).

Затем осуществлялось заполнение матриц парных сравнений мероприятий-альтернатив относительно направлений проектирования СОР (K_1-K_3) (табл. 3–5).

Далее осуществляли собственно иерархический синтез комплексной оценки посредством последовательного определения векторов приоритетов мероприятий-альтернатив относительно направлений СОР.

In accordance with the AHP, the normalized priority vector (W_c), the matrix eigenvalue ($\lambda_{\max}$), the consistency ratio, and the index of consistency of the first level for the pairwise comparison matrix of directions of CFT designing (K_1-K_3) relative to the goal (C) were calculated. The results obtained are presented in Table 8.

Content analysis of the results obtained (Table 8) showed that, according to the resulting priority vector in the comprehensive assessment of designing CFT directions in DP for T2DM patients, the following directions are the most significant (in descending order): optimization of the organization and improvement of the DP mechanism for T2DM patients (65%); ensuring the availability of pharmaceutical care for T2DM patients (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services (28%); development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their interaction with T2DM patients (7%).

Таблица 2. Матрица парных сравнений направлений проектирования социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении больных сахарным диабетом 2 типа (K_1 – K_3)**Table 2.** The pairwise comparison matrix of directions for designing community-focused technologies in drug provision of patients with type 2 diabetes mellitus (K_1 – K_3)

Направление проектирования СОТ в ЛО больных СД2 Direction for designing CFT in DP for T2DM patients	Оптимизация организации и совершен- ствование механизма ЛО больных СД2 (K_1) Optimization of the organization and improvement of the DP mechanism for T2DM patients (K_1)	Обеспечение доступ- ности лекарственной помощи больным СД2 (отдельным категориям граждан) на основе использования крите- риев и региональных информационных сервисов (K_2) Ensuring the availability of pharmacological care for T2DM patients (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services (K_2)	Разработка организаци- онно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специа- листов здравоохранения между собой и с больными СД2 (K_3) Development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients (K_3)
Оптимизация организации и совершенствование механизма ЛО больных СД2 (K_1) Optimization of the organization and improvement of the DP mechanism for T2DM patients (K_1)	1	5	1/3
Обеспечение доступности лекарственной помощи населению (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональ- ных информационных сервисов (K_2) Ensuring the availability of pharmacological care for T2DM patients (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services (K_2)	3	1	1/7
Разработка организационно- функциональных форм и технологий совершенство- вания межведомственного взаимодействия специа- листов здравоохранения между собой и с больными СД2 (K_3) Development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients (K_3)	1/5	7	1

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

Таблица 3. Матрица парных сравнений мероприятий-альтернатив (A_1-A_5) по направлению социально ориентированных технологий «Оптимизация организации и совершенствование механизма лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом 2 типа» (K_1)

Table 3. The pairwise comparison matrix of activities-alternatives (A_1-A_5) for the community-focused technology direction "Optimization of the organization and improvement of the drug provision mechanism for patients with type 2 diabetes mellitus" (K_1)

Направление СОТ K_1 – Оптимизация организации и совершенствование механизма ЛО больных СД2 CFT direction K_1 : Optimization of the organization and improvement of the DP mechanism for T2DM patients	Мероприятия Activities				
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
Формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация ЛП в системе ОНЛП (A_1) Formation of an optimal assortment, positioning and stratification of MP in the system of essential drug provision (A_1)	1	4	8	2	1/2
Социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО (A_2) Sociological study of the opinions of healthcare professional and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR (A_2)	1/4	1	5	1/5	1/5
Социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО (A_3) Sociological study of the satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of the DP in the NR (A_3)	1/8	1/5	1	1/5	1/9
Микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента с СД2 (A_4) Micro-segmentation of T2DM patients based on objective and subjective criteria, T2DM patient profiling (A_4)	1/2	5	7	1	1/3
Развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в МО региона, специализированных аптек (коммерческих) (A_5) Development of DP infrastructure: opening the dispensing outlets in the municipal formations of the region, specialized (commercial) pharmacies (A_5)	2	5	9	3	1

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛП – лекарственные препараты; ОНЛП – обеспечение необходимыми ЛП; НСО – Новосибирская область; МО – муниципальное образование.

A b b r e v i a t i o n s : SOT – CFT – community-focused technologies; DP – drug supply; T2DM – type 2 diabetes mellitus; NR – Novosibirsk region.

Рассчитанные нормированные векторы приоритеты (W_1-W_3), собственные числа матриц ($\lambda_{\max}$), ОС, индексы согласованности для матриц парных сравнений показали, что мероприятия-альтернативы (A_1-A_5) по выделенным направлениям (K_1-K_3) согласованы и допустимы (табл. 6).

Затем определялись приоритеты альтернативных решений по направлениям СОТ (табл. 7).

В соответствии с МАИ рассчитывали нормированный вектор приоритетов (W_c), собственное число матрицы ($\lambda_{\max}$), отношения согласованности (ОС), индекс однородности (согласованности) первого уровня для матрицы парных сравнений направлений проектирования СОТ (K_1-K_3) относительно цели (С). Полученные результаты представлены в табл. 8.

Содержательный анализ полученных результатов, представленных в табл. 8, показал, что, согласно результирующему вектору приоритетов при комплексной оценке проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД2, наиболее

Then, the resulting priority vector of the activities-alternatives in relation to the goal was determined, the activities were ranked, and the homogeneity ratio for the hierarchy was also calculated (Table 9).

The data from Table 9 shows that the research and practice activities for designing the directions of CFT in DP for T2DM patients should be carried out in the following sequence: 1) a sociological study of the satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of the DP in the NR (35,59%); 2) formation of an optimal assortment, positioning and stratification of medicinal products in the system of essential drug provision (29,84%); 3) a sociological study of the opinions of healthcare professional and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR (23,19%); 4) micro-segmentation of T2DM patients based on objective and subjective criteria, T2DM patient profiling (7,63%); 5) development of DP infrastructure: opening the dispensing outlets in the municipal formations of

Таблица 4. Матрица парных сравнений мероприятий-альтернатив (A_1 – A_5) по направлению социально ориентированных технологий «Обеспечение доступности лекарственной помощи больным сахарным диабетом 2 типа (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов» (K_2)

Table 4. The pairwise comparison matrix of activities-alternatives (A_1 – A_5) for the community-focused technology direction “Ensuring the availability of pharmaceutical care for patients with type 2 diabetes mellitus (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services” (K_2)

Направление СОТ K_2 – Обеспечение доступности лекарственной помощи больным СД2 (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов CFT direction K_2 : Ensuring the availability of pharmaceutical care for patients with type 2 diabetes mellitus (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services	Мероприятия Activities				
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
Формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация ЛП в системе ОНЛП (A_1) Formation of an optimal assortment, positioning and stratification of medicinal products in the system of essential drug provision (A_1)	1	1/6	1/7	1	1/8
Социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО (A_2) Sociological study of the opinions of healthcare professional and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR (A_2)	6	1	1/3	7	1/4
Социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО (A_3) Sociological study of the satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of the DP in the NR (A_3)	7	3	1	8	1/2
Микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента с СД2 (A_4) Micro-segmentation of T2DM patients based on the objective and subjective criteria, T2DM patient profiling (A_4)	1	1/7	1/8	1	1/9
Развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в МО региона, специализированных аптек (коммерческих) (A_5) Development of DP infrastructure: opening the dispensing outlets in the municipal formations of the region, specialized (commercial) pharmacies (A_5)	8	4	2	9	1

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛП – лекарственные препараты; ОНЛП – обеспечение необходимыми ЛП; НСО – Новосибирская область; МО – муниципальное образование.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus; NR – Novosibirsk region.

значимыми признаны следующие направления (в порядке убывания): оптимизация организации и совершенствование механизма ЛО больных СД2 (65 %); обеспечение доступности лекарственной помощи больным СД2 (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов (28 %); разработка организационно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения с больными СД2 (7 %).

Затем определяли результирующий вектор приоритетов мероприятий-альтернатив относительно цели, ранжировали мероприятия, а также рассчитывали отношение однородности иерархии (табл. 9).

Из данных табл. 9 следует, что научно-практические мероприятия для проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД 2 типа

the region, specialized (commercial) pharmacies (4,47%).

Then, a model for designing the directions of CFT in the DP for T2DM patients at the regional level was constructed (Fig. 2).

CONCLUSION

The developed 3-level model for designing directions of CFT in the DP for T2DM patients at the regional level included the main directions for solving the problem of optimizing the organization and mechanism for improving the DP for T2DM patients, ensuring the availability of pharmaceutical care for the population (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services, as well as the development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients using the tools of

Таблица 5. Матрица парных сравнений мероприятий-альтернатив (A_1 – A_5) по направлению социально ориентированных технологий «Разработка организационно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения с больными сахарным диабетом 2 типа» (K_3)

Table 5. The pairwise comparison matrix of activities-alternatives (A_1 – A_5) for the community-focused technology direction “Development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with patients with type 2 diabetes mellitus” (K_3)

Направление СОТ K_3 – разработка организационно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения между собой и с больными СД2 CFT direction K_3 : Development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients	Мероприятия Activities				
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
Формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация ЛП в системе ОНЛП (A_1) Formation of an optimal assortment, positioning and stratification of medicinal products in the system of essential drug provision (A_1)	1	1/7	1/5	5	1/5
Социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО (A_2) Sociological study of the opinions of healthcare professional and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR (A_2)	7	1	3	9	3
Социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО (A_3) Sociological study of the satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of the DP in the NR (A_3)	5	1/3	1	7	1
Микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента с СД2 (A_4) Micro-segmentation of T2DM patients based on objective and subjective criteria, T2DM patient profiling (A_4)	1/5	1/9	1/7	1	1/7
Развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в МО региона, специализированных аптек (коммерческих) (A_5) Development of DP infrastructure: opening the dispensing outlets in the municipal formations of the region, specialized (commercial) pharmacies (A_5)	5	1/3	1	7	1

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛП – лекарственные препараты; ОНЛП – обеспечение необходимыми ЛП; НСО – Новосибирская область; МО – муниципальное образование.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus; NR – Novosibirsk region.

Таблица 6. Результаты расчетов приоритетов мероприятий-альтернатив (A_1 – A_5) по направлениям проектирования социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении (K_1 – K_3)

Table 6. Calculation results of the priority vectors of activities-alternatives (A_1 – A_5) for the directions of designing community-focused technologies in drug provision (K_1 – K_3)

Нормированные векторы приоритетов Normalized priority vectors	Мероприятия / Activities					$\lambda_{\max}$	ОС CR	ИС ₁ IC ₁
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5			
W_1	0,04	0,16	0,31	0,04	0,45	5,300	0,067	0,075
W_2	0,28	0,08	0,03	0,20	0,42	5,370	0,083	0,093
W_3	0,07	0,47	0,22	0,03	0,22	5,398	0,089	0,100

П р и м е ч а н и е . $\lambda_{\max}$ – собственное число матрицы; ОС – отношение согласованности; ИС₁ – индекс согласованности.

A b b r e v i a t i o n s : $\lambda_{\max}$ – eigenvalue of the matrix; CR – consistency ratio; IC₁ – index of consistency.

Таблица 7. Результаты оценки мероприятий-альтернатив (A_1 – A_5) по направлениям проектирования социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении (K_1 – K_3)**Table 7.** Results of the assessment of activities-alternatives (A_1 – A_5) for the directions of designing community-focused technologies in drug provision (K_1 – K_3)

Направление проектирования СОТ в ЛО Direction for designing CFT in drug provision	Мероприятия / Activities				
	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
Оптимизация организации и механизма совершенствования ЛО больных СД2 (K_1) Optimization of the organization and mechanism for improving DP for T2DM patients (K_1)	4	3	2	4	1
Обеспечение доступности лекарственной помощи населению (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов (K_2) Ensuring the availability of pharmaceutical care for the population (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services (K_2)	2	4	5	3	1
Разработка организационно-функциональных форм и технологий совершенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения между собой и с больными СД2 (K_3) Development of organizational and functional forms and technologies for improving interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients (K_3)	3	1	2	4	2

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

Таблица 8. Приоритеты направлений проектирования социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении больных сахарным диабетом 2 типа (K_1 – K_3)**Table 8.** Priorities of the directions for designing community-focused technologies in drug provision of patients with type 2 diabetes mellitus (K_1 – K_3)

Цель: проектирование СОТ в ЛО больных СД2 Goal: designing CFT in DP for T2DM patients	Оптимизация организации и совершенство- вания механизма ЛО больных СД2 Optimization of the organization and improvement of the DP mechanism for T2DM patients	Обеспечение доступности лекарственной помощи больным СД2 (отдельным категориям граж- дан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов Ensuring the availability of pharmaceutical care for T2DM patients (eligible beneficiaries) based on the use of criteria and regional information services	Разработка орга- низационно-функ- циональных форм и технологий совер- шенствования межведомственного взаимодействия специалистов здравоохранения между собой и с больными СД2 Development of organizational and functional forms and technologies for interagency collaboration between healthcare professionals and their communication with T2DM patients	$\lambda_{\max}$	ОС CR	ИС IC
	(K_1)	(K_2)	(K_3)			
Нормированный вектор приоритетов W Normalized priority vector W	0, 65	0, 28	0,07	3,045	0,039	0,023
Рейтинг направлений Rank of directions	1	2	3			

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ОС – отношение согласованности; ИС – индекс согласованности.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus; CR – consistency ratio; IC – index of consistency.

Таблица 9. Результаты комплексной оценки мероприятий для проектирования направлений социально ориентированных технологий лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом 2 типа**Table 9.** Results of the comprehensive assessment of the activities for designing the directions of community-focused technologies for drug provision of patients with type 2 diabetes mellitus

Мероприятие Activity	Нормированный вектор приоритетов W Normalized priority vector W	Рейтинг мероприятия Activity rank	ОС CR
Формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация ЛП в системе ОНЛП (A1) Formation of an optimal assortment, positioning and stratification of medicinal products in the system of essential drug provision (A ₁)	0,2984	2	0,0657
Социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО (A2) Sociological study of the opinions of healthcare professionals and pharmacists on the organization of the DP for T2DM patients in the NR (A ₂)	0,2319	3	
Социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО (A3) Sociological study of the satisfaction of the population suffering from T2DM with the organization of the DP in the NR (A ₃)	0,3559	1	
Микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента с СД2 (A4) Micro-segmentation of T2DM patients based on objective and subjective criteria, T2DM patient profiling (A ₄)	0,0763	4	
Развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в МО региона, специализированных аптек (коммерческих) (A5) Development of DP infrastructure: opening the dispensing outlets in the municipal formations of the region, specialized (commercial) pharmacies (A ₅)	0,0447	5	

П р и м е ч а н и е . СОТ – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ЛП – лекарственные препараты; ОНЛП – обеспечение необходимыми ЛП; НСО – Новосибирская область; МО – муниципальное образование; ОС – отношение согласованности.

A b b r e v i a t i o n s : CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus; NR – Novosibirsk region; CR – consistency ratio.

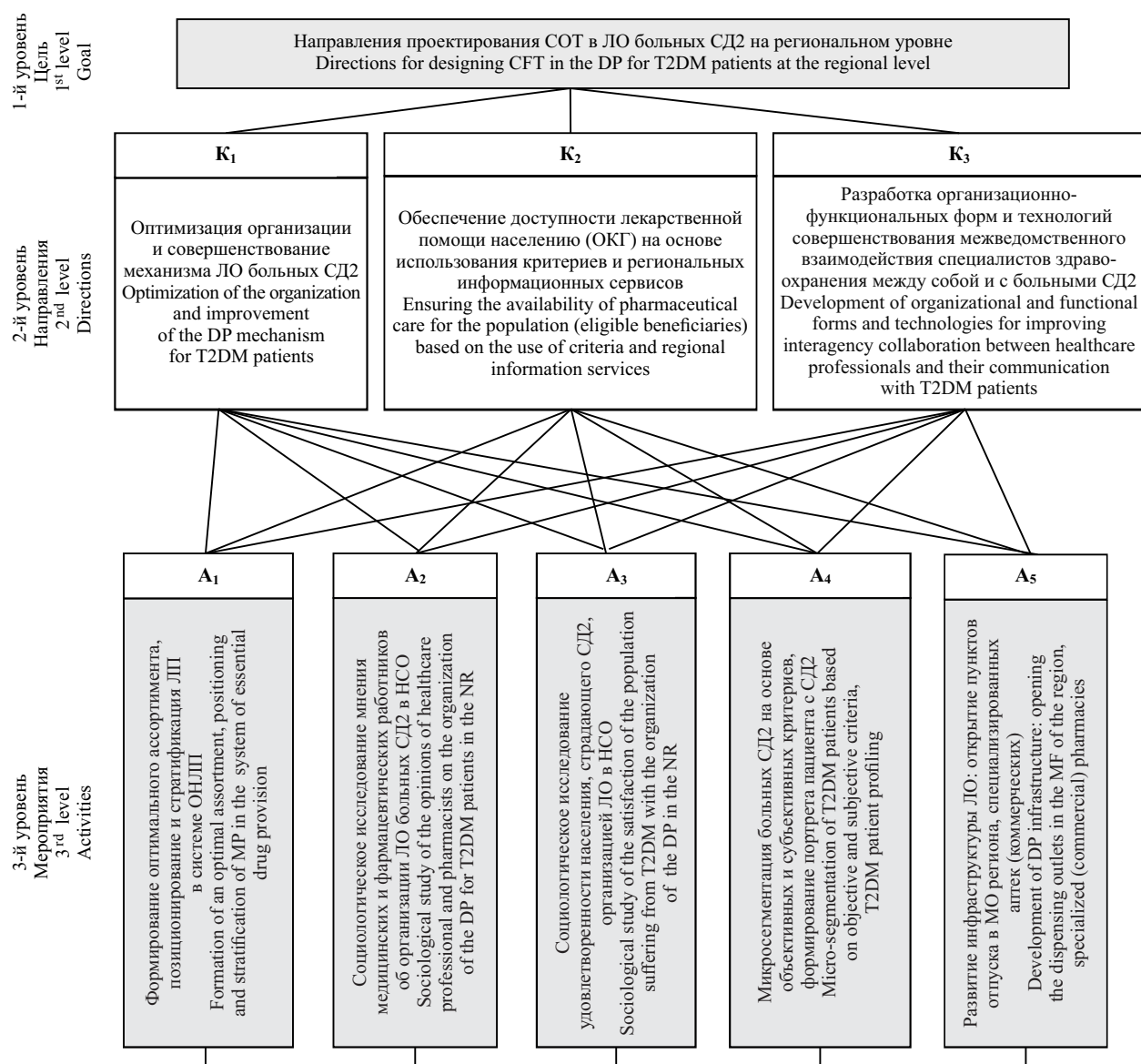


Рис. 2. Модель проектирования направлений социально ориентированных технологий в лекарственном обеспечении больных сахарным диабетом 2 типа на региональном уровне (COT – социально ориентированные технологии; ЛО – лекарственное обеспечение; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ОКГ – отдельные категории граждан; ОНЛП – обеспечение необходимыми лекарственными препаратами; НСО – Новосибирская область)

Fig. 2. The model for designing the directions of community-focused technologies in the drug provision of patients with type 2 diabetes mellitus at the regional level (CFT – community-focused technologies; DP – drug provision; T2DM – type 2 diabetes mellitus; NR – Novosibirsk region; MP – medicinal products; MF – municipal formations)

должны проводиться в следующей последовательности: 1) социологическое исследование удовлетворенности населения, страдающего СД2, организацией ЛО в НСО (35,59 %); 2) формирование оптимального ассортимента, позиционирование и стратификация ЛП в системе обеспечения необходимыми ЛП (29,84 %); 3) социологическое исследование мнения медицинских и фармацевтических работников об организации ЛО больных СД2 в НСО (23,19 %);

sociological study of T2DM patients, healthcare professionals and pharmacists, micro-segmentation, etc. The results of the study can serve as a basis for further optimization of the healthcare system of the NR in terms of increasing the effectiveness of measures to improve the quality of DP for T2DM patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

4) микросегментация больных СД2 на основе объективных и субъективных критериев, формирование портрета пациента СД2 (7,63 %); 5) развитие инфраструктуры ЛО: открытие пунктов отпуска в муниципальных образованиях региона, специализированных аптек (коммерческих) (4,47 %).

Затем была построена модель проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД 2 типа на региональном уровне (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная 3-уровневая модель проектирования направлений СОТ в ЛО больных СД2 на региональном уровне включала основные направления решения проблемы по оптимизации организации и механизма совершенствования ЛО больных СД2, обеспечения доступности

лекарственной помощи населению (отдельным категориям граждан) на основе использования критериев и региональных информационных сервисов, а также разработку организационно-функциональных форм и технологий совершенствования взаимодействия специалистов здравоохранения с больными СД2, решаемые с применением инструментария социологического исследования больных СД2, медицинских и фармацевтических работников, микросегментации и др. Результаты исследования могут служить основой для дальнейшей оптимизации системы здравоохранения НСО в части повышения эффективности мер по улучшению качества ЛО больных СД2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года: указ Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/ (дата обращения: 21.01.2026).
2. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года: Указ Президента Российской Федерации от 8 декабря 2025 г. № 896 // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_520966/ (дата обращения: 21.01.2026).
3. Харина И.А., Джупарова И.А. Фармакоэкономические аспекты лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Новосибирской области // Аспирантский вестник Поволжья. 2024;24(1):59-65. DOI: 10.35693/AVP112150.
4. Харина И.А., Джупарова И.А. Анализ лекарственного обеспечения больных сахарным диабетом в Новосибирской области // Кромеровские чтения-2022: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Пермь, 2022. С. 95–96.
5. Об утверждении Методических указаний по осуществлению исполнительными органами субъектов Российской Федерации переданных полномочий по организации обеспечения граждан, включенных в Федеральный регистр лиц, имеющих право на получение государственной социальной помощи, лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, в том числе с использованием электронного сертификата: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.11.2024 № 596н // КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_492550/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/ (дата обращения: 21.01.2026).

REFERENCES

1. On the national development goals of the Russian Federation for the period up to 2030 and for the future up to 2036: Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2024 No. 309. ConsultantPlus. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_475991/ (accessed 21.01.2026).
2. On the Strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2030: Decree of the President of the Russian Federation of December 8, 2025 No. 896. ConsultantPlus. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_520966/ (accessed 21.01.2026).
3. Kharina I.A., Dzhuparova I.A. Pharmacoeconomic aspects of drug provision for diabetic patients in the Novosibirsk region. *Aspirantskiy vestnik Povolzhiya*. 2024;24(1):59-65. DOI: 10.35693/AVP112150. (In Russ.)
4. Kharina I.A., Dzhuparova I.A. (2022). Analysis of drug provision for patients with diabetes mellitus in the Novosibirsk Region. In: Kromer's Readings-2022: proceedings of the All-Russian Research and Practice Conference with International Participation. Perm. P. 95–96. (In Russ.)
5. On approval of Methodological guidelines for the exercise by executive bodies of the subjects of the Russian Federation of the delegated powers for organizing the provision of medicinal products for medical use, medical devices, as well as specialized therapeutic nutrition products for disabled children, including through the use of an electronic certificate, to citizens included in the Federal Register of persons eligible for State social assistance: Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 02.11.2024 No. 596n. ConsultantPlus. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_492550/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/ (accessed 21.01.2026).
6. Tarabukina S.M. (2023). The use of community-focused technologies in solving problems of drug provision for the population under the conditions of the

6. Тарабукина С.М. Использование социально ориентированных технологий в решении проблем лекарственного обеспечения населения в условиях Крайнего Севера и Арктики: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук: 3.4.3 / ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. М., 2023. 49 с.
7. Абрамов Н.В., Петров А.Г., Андрианова Г.Н. Социально-ориентированные технологии, применяемые в лекарственном обеспечении инвалидов // Ремедиум. 2025;29(4):344-349. DOI: 10.32687/1561-5936-2025-29-4-344-349.
8. Быкова Т.В. Метод анализа иерархий как инструмент решения практических задач многокритериальной оптимизации // Математическое моделирование, компьютерный и натурный эксперимент в естественных науках. 2019;1:48-62.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Джупарова Ирина Алексеевна – д-р фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Харина Инна Андреевна – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Джупаров Александр Сергеевич – преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Гербер Александра Александровна – аспирант кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Far North and the Arctic. Dr. Sci. (Pharmaceut). Thesis: 3.4.3 / I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow. 49 p. (In Russ.)

7. Abramov N.V., Petrov A. G., Andrianova G. N. Socially oriented technologies used in the provision of medical care for disabled people. *Remedium*. 2025;29(4):344-349. DOI: 10.32687/1561-5936-2025-29-4-344-349. (In Russ.)
8. Bykova T.V. The analytic hierarchy process method as a tool to solve the practical tasks of multi-criterial optimization. *Mathematical Modeling, Computer, and Full-Scale Experiment in Natural Sciences*. 2019;1:48-62. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Irina A. Dzhuparova – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Head, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Inna A. Kharina – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexander S. Dzhuparov – Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexandra A. Gerber – Post-graduate Student, Department of Management and Economics of Pharmacy, Medical and Pharmaceutical Commodity Science, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Фармакоэкономическое исследование каптоприла, эналаприла и лизиноприла, выполненное с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цен

Е.Э. Изигина, Е.Н. Якушева, Г.Б. Артемьева, Д.С. Титов, Д.П. Бокова

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) – одна из серьезных проблем современной медицины. Высокое артериальное давление значительно увеличивает вероятность опасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС).

Цель. Проведение фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – каптоприла, эналаприла и лизиноприла с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цен.

Материалы и методы. Информация о клинической эффективности изучаемых иАПФ была сформирована на основании литературных данных. В качестве критерия клинической эффективности рассматривался уровень нормализации повышенного АД (систолического и диастолического). Затраты на фармакотерапию рассчитывали на основании предельных отпускных цен согласно данным Государственного реестра лекарственных средств. Для проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis – CEA) был выполнен расчет коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio – CER) для каптоприла, лизиноприла и эналаприла с целью определения наиболее экономически предпочтительного иАПФ, демонстрирующего минимальное значение CER. CEA проводился в 3 вариантах: CEA № 1 – расчет CER для 20 подгрупп (CER отдельно для каждой дозировки, продемонстрировавшей клиническую эффективность); CEA № 2 – расчет CER отдельно по каждой дозировке, стоимость которой была использована для расчета затрат; CEA № 3 – расчет CER одновременно по всем дозам.

Результаты. Значения CER эналаприла в случае его применения в суточной дозировке 20 мг, которая достигалась бы за счет приема 4 таблеток (табл.) по 5 мг, были статистически значимо меньше значений CER каптоприла и лизиноприла при оценке клинической эффективности по нормализации систолического артериального давления (САД). Также установлено, что значения CER эналаприла в случае его применения в суточной дозировке 20 мг, которая достигалась бы за счет приема 8 табл. по 2,5 мг, были статистически значимо меньше значений CER каптоприла и лизиноприла при оценке клинической эффективности по нормализации диастолического артериального давления (ДАД).

Заключение. Анализ «затраты-эффективность» ингибиторов АПФ показал, что эналаприл в дозировке 20 мг/сут является более экономически эффективным, чем каптоприл и лизиноприл, для нормализации САД и ДАД.

Ключевые слова: фармакоэкономика, анализ «затраты-эффективность», повышенное артериальное давление, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Государственный реестр предельных отпускных цен.

Образец цитирования: Изигина Е.Э., Якушева Е.Н., Артемьева Г.Б., Титов Д.С., Бокова Д.П. Фармакоэкономическое исследование каптоприла, эналаприла и лизиноприла, выполненное с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цен // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):102-125. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-102-125

Поступила в редакцию 01.09.2025
Прошла рецензирование 08.10.2025
Принята к публикации 10.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Изигина Екатерина Эдуардовна: ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9.
E-mail: ulitionok2016@yandex.ru

Received 01.09.2025
Revised 08.10.2025
Accepted 10.11.2025

Corresponding author
Ekaterina E. Izigina: Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 9, Visokovolynaya str., Ryazan, 390026, Russia.
E-mail: ulitionok2016@yandex.ru

A pharmacoeconomic study of captopril, enalapril, and lisinopril using data from the State Register of Maximum Selling Prices

E.E. Izagina, E.N. Yakusheva, G.B. Artemyeva, D.S. Titov, D.P. Bokova

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Arterial hypertension (AH) is a serious problem of modern medicine. High blood pressure significantly increases the risk of dangerous cardiovascular complications.

A i m . To perform a pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) – captopril, enalapril, and lisinopril using data from the State Register of Maximum Selling Prices.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . Data on the clinical effectiveness of the studied ACE inhibitors was obtained from literature sources. The level of reduction of elevated blood pressure (systolic and diastolic) was considered as the criterion of clinical efficacy. The costs of pharmacotherapy were calculated based on the data from the State Register of Medicines. To perform a cost-effectiveness analysis (CEA), the cost-effectiveness ratio (CER) was calculated for captopril, lisinopril, and enalapril in order to determine the most cost-effective ACE inhibitor with the minimum CER value. The CEA was performed in 3 variants: CEA No. 1 – calculation of CER for 20 subgroups (CER separately for each dose that demonstrated clinical effectiveness); CEA No. 2 – calculation of CER separately for each dose, the price of which was used to calculate the costs; CEA No. 3 – calculation of CER for all doses simultaneously.

R e s u l t s . The CER values for enalapril at a daily dose of 20 mg, achieved by taking four 5 mg tablets, were statistically significantly lower than the CER values for captopril and lisinopril when assessing clinical effectiveness by normalizing systolic blood pressure (SBP). It was also found that the CER values for enalapril at a daily dose of 20 mg (8 tablets at a dose of 2,5 mg) were statistically significantly lower than the CER values for captopril and lisinopril when assessing clinical effectiveness by normalizing diastolic blood pressure (DBP).

C o n c l u s i o n . A cost-effectiveness analysis of ACE inhibitors showed that enalapril 20 mg/day is more cost-effective than captopril and lisinopril for normalizing SBP and DBP.

Keywords: pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, high blood pressure, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, State Register of Maximum Selling Prices.

Citation example: Izagina E.E., Yakusheva E.N., Artemyeva G.B., Titov D.S., Bokova D.P. A pharmacoeconomic study of captopril, enalapril, and lisinopril using data from the State Register of Maximum Selling Prices. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):102-125. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-102-125

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний [1]. Распространенность АГ в Российской Федерации (РФ) не вызывает оптимизма, заболеваемость АГ составляет 41,1 % у мужчин и 29,0 % у женщин [2]. Согласно данным исследования, проведенного G. Danaei et al. (2009), в Соединенных Штатах Америки (США) АГ уступает лишь курению табака по частоте вызываемых случаев смерти от болезней сердца и сосудов [3]. E.S. Ford (2011), оценивший результаты двух крупных наблюдательных исследований, проведенных в США, с участием 23 272 пациентов, показано, что более половины летальных случаев связаны с коронарными и цереброваскулярными событиями, произошедшими на фоне высокого артериального давления (АД) [4]. Данные другого исследования, также проводившегося в США,

INTRODUCTION

Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases [1]. The prevalence of AH in the Russian Federation (RF) is not encouraging; the incidence of AH is 41,1% in men and 29,0% in women [2]. According to a study of Danaei et al. (2009), in the United States of America (USA), AH is second place following tobacco smoking in the structure of cardiovascular mortality causes [3]. Ford (2011), who assessed the results of two major observational studies conducted in the USA and involving 23,272 patients, showed that more than half of the deaths are associated with coronary and cerebrovascular events due to the high blood pressure (BP) [4]. Data from another study, also conducted in the USA, indicate a higher vulnerability to AH-related cardiovascular complications (CVC) in the female population (32%) compared to the male population (19%) [5].

указывают на более высокую уязвимость к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), связанным с АГ, женского населения (32 %) по сравнению с мужским (19 %) [5].

АГ – синдром повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. после повторного обследования [6]. Предупреждение и быстрое выявление АГ играет ключевую роль для эффективности лечения этого заболевания.

Определение степени и стадий АГ обеспечивает важную информационную базу для более точной диагностики и эффективного лечения данного состояния.

Классификация АГ согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО) «Артериальная гипертензия у взрослых» принимает во внимание факторы риска и включает 3 стадии (табл. 1).

Для предотвращения ССО и достижения целевых значений АД используются принципы, на которых основано лечение АГ. Методы лечения делят на нефармакологические и фармакологические. Изменение образа жизни может иметь положительное влияние на снижение высокого уровня АД и вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7], однако для большинства больных этого недостаточно, и им все же необходимо проводить антигипертензивную терапию. Многочисленные клинические исследования демонстрируют пользу от применения лекарственных средств (ЛС) в предотвращении развития заболеваний сердца [8]. В крупном исследовании, проведенном в северной части Италии, выявлено, что пациенты, прекратившие антигипертензивную терапию, в течение нескольких месяцев демонстрировали почти 40%-й рост числа госпитализаций вследствие сердечной недостаточности (СН) по сравнению с теми, кто не прекращал терапию [9].

Клинические рекомендации в настоящее время являются согласованным экспертами документом, в котором отражены подходы к ведению пациентов с определенными патологиями с учетом последних достижений науки и клинической практики [10]. Экспертные организации, включая РКО, Европейское общество по гипертензии (European Society of Hypertension – ESH), Американскую кардиологическую ассоциацию (American Heart Association – AHA) и Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ), рекомендуют фармакологическое лечение АГ, включающее моно- и комбинированную

АГ is a syndrome of increasing systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mm Hg after re-measurement [6]. Prevention and timely detection of AH plays a key role in the effectiveness of AH treatment.

Determining the grade and stages of AH provides an essential base for more accurate diagnosis and effective treatment of this condition.

AH classification according to the clinical guidelines of the Russian Society of Cardiology (RSC) “Arterial Hypertension in Adults” takes into account risk factors and includes 3 grades (Table 1).

To prevent CVC and achieve target BP values, the principles underlying AH treatment are used. Therapies are divided into non-pharmacological and pharmacological. Lifestyle changes can have a positive effect on reducing high BP and the risk of cardiovascular disease (CVD) [7], but for most patients this is not enough, and they still need antihypertensive therapy. Numerous clinical trials demonstrate the benefit of pharmacotherapy for preventing the CVD morbidity [8]. A major study conducted in northern Italy showed that patients who discontinued antihypertensive therapy had an almost 40% increase in the number of hospitalizations due to heart failure (HF) over several months compared to those who did not discontinue therapy [9].

Clinical guidelines are currently an expert consensus document that reflects approaches to the management of patients with specific pathologies, taking into account the latest advances in science and clinical practice [10]. Expert organizations, including the RCOC, the European Society of Hypertension (ESH), American Heart Association (AHA), and the World Health Organization (WHO), recommend pharmacological treatment of AH, including mono- and combination therapies with antihypertensive agents of various classes. At the initial stages of AH therapy, the world leading cardiology societies (RCOS, AHA, ESH) and WHO give priority to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs), however, when choosing a specific drug, the individual characteristics of the patient and the presence of comorbidities should be taken into account. Due to the lack of strict recommendations for the use of specific drugs, it can be assumed that within the group of drugs mentioned above, they have similar efficacy, and the choice may depend on economic factors and the individual characteristics of a patient.

AIM OF THE RESEARCH

Performing a pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis of ACE inhibitors, captopril, enalapril,

Таблица 1. Классификация стадий АГ в зависимости от уровней АД, наличия факторов риска, поражения органов, обусловленного гипертензией, и сопутствующих заболеваний [6]**Table 1.** Classification of arterial hypertension stages depending on blood pressure levels, risk factors, hypertension-related organ damage, and comorbidities [6]

Стадия Stage	Другие факторы риска, поражение органов-мишеней Other risk factors, target organ damage	Степень повышения АД (мм рт. ст.) Grade of blood pressure increase (mm Hg)			
		Высокое нормальное (САД 130–139) High normal (SBP 130–139)	1-я степень (САД 140–159, ДАД 90–99) Grade 1 (SBP 140–159, DBP 90–99)	2-я степень (САД 160–179, ДАД 100–109) Grade 2 (SBP 160–179, DBP 100–109)	3-я степень (САД ≥180, ДАД ≥110) Grade 3 (SBP ≥180, DBP ≥110)
Стадия 1 (неосложненная) Stage 1 (uncomplicated)	Нет других факторов риска No other risk factors	Низкий риск Low risk	Низкий риск Low risk	Умеренный риск Moderate risk	Высокий риск High risk
	1 или 2 фактора риска 1 or 2 risk factors	Низкий риск Low risk	Умеренный риск Moderate risk	Умеренно- высокий риск Moderate-high risk	Высокий риск High risk
	≥3 факторов риска ≥3 risk factors	Низко- умеренный риск Moderate risk	Умеренно- высокий риск Moderate-high risk	Высокий риск High risk	Высокий риск High risk
Стадия 2 (бессимптомное заболевание) Stage 2 (asymptomatic disease)	Поражение органов- мишеней, ХБП 3-й стадии или СД без поражения органов Target organ damage, stage 3 of CKD or DM without end-organ damage	Умеренно- высокий риск Moderate-high risk	Высокий риск High risk	Высокий риск High risk	Высокий / очень высокий риск High/very high risk
Стадия 3 (установленное заболевание) Stage 3 (verified disease)	Установление ССЗ, ХБП ≥4-й стадии или СД с поражением органов Verification of CVD, CKD ≥stage 4 or DM with organ damage	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk	Очень высокий риск Very high risk

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание.

Abbreviations: BP – blood pressure; SBP – systolic BP; DBP – diastolic BP; CKD – chronic kidney disease; DM – diabetes mellitus; CVD – cardiovascular disease.

терапию антигипертензивными средствами различных классов. На начальных стадиях терапии АГ ведущие кардиологические общества мира (РКО, АНА, ESH) и ВОЗ отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА), однако при выборе конкретного препарата следует учитывать индивидуальные особенности пациента и наличие сопутствующих заболеваний. В связи с отсутствием жестких рекомендаций по применению конкретных ЛС можно предположить, что внутри группы вышеуказанных препаратов они имеют схожую эффективность и выбор может зависеть от экономических факторов и индивидуальных особенностей пациента.

and lisinopril using data from the State Register of Maximum Selling Prices.

MATERIALS AND METHODS

Clinical effectiveness of ACE inhibitors in the treatment of high BP. Data on the clinical effectiveness of ACE inhibitors, captopril, lisinopril and enalapril was obtained via analysis of publications from Pubmed dated from 1955 to 2013. The criteria for inclusion of a publication in the study were:

- established evidence of elevated BP in patients;
- information on SBP and DBP levels at baseline and those achieved during treatment, and/or SBP and DBP values after BP normalization in percentage terms;

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение фармакоэкономического анализа «затраты – эффективность» ингибиторов иАПФ: каптоприла, эналаприла и лизиноприла – с использованием данных Государственного реестра предельных отпускных цен.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая эффективность иАПФ при лечении повышенного АД. Информация о клинической эффективности иАПФ: каптоприла, лизиноприла и эналаприла – была получена на основании анализа публикаций, размещенных в Pubmed за период с 1955 по 2013 г. Критериями включения публикации в исследование было наличие в ней следующей информации:

- установленный факт повышения АД у пациентов;
- наличие информации об уровне САД и ДАД до терапии и достигнутом в результате лечения уровне САД и ДАД и/или значения САД и ДАД после нормализации, выраженные в процентах;
- монотерапия с применением иАПФ (каптоприла, эналаприла и лизиноприла);
- наличие информации об используемых суточных дозировках иАПФ.

В результате проведенного поиска для анализа было отобрано 26 публикаций. Исследования были проранжированы на основании информации об уровне исходных САД и ДАД, соответствующих 1-й, 2-й или 3-й стадиям, согласно классификациям АГ ВОЗ и РКО «Артериальная гипертензия у взрослых». На основании литературных данных был рассчитан усредненный процент снижения САД и ДАД для каждой дозы, каждого из изучаемых иАПФ, который использовался в качестве критерия клинической эффективности для анализа «затраты-эффективность» (табл. 2).

Источники информации для расчета стоимости терапии. Затраты на фармакотерапию рассчитывали на основании предельных отпускных цен, согласно данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) (табл. 3) [37].

Анализ «затраты-эффективность». Расчет коэффициента «затраты-эффективность» (CER) осуществлялся по формуле

$$CER = DC / Ef,$$

где DC (direct costs) – прямые затраты (стоимость ЛП); Ef – эффективность лечения (процент снижения АД (САД и ДАД) при его нормализации).

- mono-therapy with ACE inhibitors (captopril, enalapril, and lisinopril);
- information on the daily dosages of ACE inhibitors used.

A total of 26 publications were identified for analysis as a result of the search. The studies were ranked based on information on baseline levels of SBP and DBP, corresponding to grades 1, 2 or 3, according to the WHO and RSC “Hypertension in Adults” classifications of hypertension. Based on the literature, the average percentage reduction in SBP and DBP for each dose of each of the ACE inhibitors studied was calculated and used as the criterion of clinical efficacy for the cost-effectiveness analysis (Table 2).

Sources of information for calculating the cost of therapy. The costs of pharmacotherapy were calculated based on maximum selling prices, according to data from the State Register of Medicines (SRM) (Table 3) [37].

Cost-effectiveness analysis. The cost-effectiveness ratio (CER) was calculated using the formula

$$CER = DC / Ef,$$

where DC are direct costs (cost of drugs); Ef is the effectiveness of treatment (percentage of reduction in BP (SBP and DBP) when it is normalized).

In the context of the economic evaluation, only direct medical costs of daily ACE inhibitor therapy were considered. To calculate the cost of daily treatment, it was assumed that patients could achieve the required dosage by splitting tablets or intake of multiple ACE inhibitor tablets. Direct non-medical and indirect costs were not considered in this pharmacoeconomic study.

Three variants of cost-effectiveness analysis were performed to calculate the CER per one day of therapy.

CEA No. 1: in the captopril group, CER was calculated for 20 subgroups (CER separately for each dosage that demonstrated clinical effectiveness) (the cost of therapy based on the price of 25 mg; 50 mg tablets/clinical effectiveness of the dosage according to literature data); in the lisinopril group, CER was calculated for 16 subgroups (CER separately for each dosage that demonstrated clinical effectiveness) (the cost of therapy based on the price of 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg tablets /clinical effectiveness of the dosage according to literature data); in the enalapril group, CER was calculated for 64 subgroups (CER separately for each dosage that demonstrated clinical effectiveness) (the cost of therapy based on the price of 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg tablets /clinical effectiveness of the dosage according to literature data) (Table 4).

Таблица 2. Дозировки ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
Table 2. Doses of angiotensin-converting enzyme inhibitors

Стадия 1 / Stage 1		Стадия 2 / Stage 2		Стадия 3 / Stage 3	
Дозировка, мг Dose, mg	Источники Sources	Дозировка, мг Dose, mg	Источники Sources	Дозировка, мг Dose, mg	Источники Sources
<i>Кантоприл / Captopril</i>					
САД / SBP					
25, 50, 67	[11–14]	25, 50, 75, 150, 450	[11, 15–19]	25, 50, 67, 75, 150, 450	[11–18, 20]
ДАД / DBP					
25, 50, 75, 150	[11, 12, 13, 18]	–	–	–	–
<i>Эналаприл / Enalapril</i>					
САД / SBP					
2,5, 5, 10, 40	[21–24]	5, 10, 20, 40	[16, 24–27]	5, 20, 40	[16]
ДАД / DBP					
2,5, 5, 10, 40	[21–23]	5, 10, 20	[25–27]	20, 40	[16]
<i>Лизиноприл / Lisinopril</i>					
САД / SBP					
10, 20, 40	[28–33]	10, 20, 40	[28–30, 32–34]	10, 20, 40	[32, 35]
ДАД / DBP					
10, 20, 40	[28–33]	10, 20, 40	[28, 31–33, 36]	10, 20	[31, 35]

При проведении экономической оценки рассматривались только прямые медицинские расходы на суточную терапию иАПФ. Для вычисления стоимости ежедневного лечения предполагалось, что пациенты могут достигать требуемой дозировки путем деления таблеток или приема нескольких таблеток иАПФ. Прямые немедицинские и непрямые затраты в рамках данного фармакоэкономического исследования не рассматривались.

CEA No. 2: in the captopril group, CER was calculated for 2 subgroups (the cost of therapy based on the price of 25 mg; 50 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data); in the lisinopril group, CER was calculated for 4 subgroups (the cost of therapy based on the price of 2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data); in the enalapril group, CER was calculated for 4 subgroups (the cost of therapy based on the price of

Таблица 3. Анализ цен для каждой дозы изучаемых иАПФ согласно данным ГРЛС
Table 3. Price analysis for each dose of the ACE inhibitors according to data from State Register of Medicines

Дозировка, мг / Dose, mg	Количество значений цен в ГРЛС Number of price values in SRM
<i>Кантоприл / Captopril</i>	
25	94
50	109
<i>Лизиноприл / Lisinopril</i>	
5	70
10	86
20	66
<i>Эналаприл / Enalapril</i>	
2,5	10
5	40
10	56
20	52

П р и м е ч а н и е . иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств.

A b b r e v i a t i o n s : ACE – angiotensin-converting enzyme; SRM – State Register of Medicines.

Таблица 4. Варианты CEA
Table 4. Variants of the cost-effectiveness analysis

Показатель Parameter	Эналаприл Enalapril				Лизиноприл Lisinopril				Каптоприл Captopril	
CEA № 1 (варианты данных для расчета CER) / CEA No. 1 (data subset for calculating CER)										
Затраты через стоимость дозировки (мг) Costs calculated based on the price of a dose (mg)	2,5	5	10	20	2,5	5	10	20	25	50
Клиническая эффективность (мг) Clinical effectiveness (mg)	2,5; 5; 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 22,5; 25; 27,5; 30; 32,5; 35; 37,5; 40				10; 20; 30; 40				25; 50; 67; 75; 100; 150; 225; 300; 375; 450	
CEA № 2 (варианты данных для расчета CER) / CEA No. 2 (data subset for calculating CER)										
Затраты через стоимость дозировки (мг) Costs calculated based on the price of a dose (mg)	2,5	5	10	20	2,5	5	10	20	25	50
Клиническая эффективность (мг) Clinical effectiveness (mg)	Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources				Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources				Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources	
CEA № 3 (варианты данных для расчета CER) / CEA No. 3 (data subset for calculating CER)										
Затраты через стоимость дозировки (мг) Costs calculated based on the price of a dose (mg)	2,5 + 5 + 10 + 20				2,5 + 5 + 10 + 20				25 + 50	
Клиническая эффективность (мг) Clinical effectiveness (mg)	Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources				Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources				Суммарно все дозы по литературным данным Total of all doses from literature sources	

Примечание. CEA – анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis); CER – коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio).

Abbreviations: CEA – cost-effectiveness analysis; CER – cost-effectiveness ratio.

Было выполнено три варианта анализа «затраты-эффективность» с целью расчета CER для одного дня терапии.

CEA № 1: в группе каптоприла проводился расчет CER для 20 подгрупп (CER отдельно для каждой дозировки, продемонстрировавшей клиническую эффективность) (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 25 мг; 50 мг/клиническая эффективность дозировки согласно литературным данным); в группе лизиноприла проводился расчет CER для 16 подгрупп (CER отдельно для каждой дозировки, продемонстрировавшей клиническую эффективность) (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг/клиническая эффективность дозировки согласно литературным данным); в группе эналаприла проводился расчет CER для 64 подгрупп (CER отдельно для каждой дозировки, продемонстрировавшей клиническую эффективность) (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 мг; 5 мг;

2,5 mg; 5 mg; 10 mg; 20 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data) (Table 4).

CEA No. 3: in the captopril group, one CER was calculated (the cost of therapy based on the price of 25 mg + 50 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data); in the lisinopril group, one CER was calculated (the cost of therapy based on the price of 2,5 mg + 5 mg + 10 mg + 20 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data); in the enalapril group, one CER was calculated (the cost of therapy based on the price of 2,5 mg + 5 mg + 10 mg + 20 mg tablets / the total clinical effectiveness of the dosages according to literature data) (Table 4).

CEA No. 1: CER calculated separately for SBP and DBP – $CER_{SBP_{x/y}} / CER_{DBP_{x/y}}$, respectively, where x is the ACE inhibitor dosage, the price of which was used to calculate the costs; y is the dosage demonstrating clinical effectiveness according to literature data, which was used to calculate CER (for example:

10 мг; 20 мг/клиническая эффективность дозировки согласно литературным данным) (табл. 4).

CEA № 2: в группе каптоприла проводился расчет CER для 2 подгрупп (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 25 мг; 50 мг/общая клиническая эффективность доз из литературных данных); в группе лизиноприла проводился расчет CER для 4 подгрупп (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг/общая клиническая эффективность доз по литературным данным); в группе эналаприла проводился расчет CER для 4 подгрупп (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 мг; 5 мг; 10 мг; 20 мг/общая клиническая эффективность доз по литературным данным) (см. табл. 4).

CEA № 3: в группе каптоприла проводился расчет одного CER (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 25 мг + 50 мг/общая клиническая эффективность доз по литературным данным); в группе лизиноприла проводился расчет одного CER (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 + 5 мг + 10 мг + 20 мг/общая клиническая эффективность доз по литературным данным); в группе эналаприла проводился расчет одного CER (стоимость терапии из расчета цены таблеток дозировкой 2,5 мг + 5 мг + 10 мг + 20 мг/общая клиническая эффективность доз по литературным данным) (см. табл. 4).

CEA № 1: расчет CER выполнялся отдельно для САД и ДАД – $CER_{САДx/y} / CER_{ДАДx/y}$ соответственно, где x – дозировка иАПФ, стоимость которой была использована для расчета затрат; y – дозировка, демонстрирующая клиническую эффективность по литературным данным, которая была использована для расчета коэффициента CER (например: $CER_{САД20/5}$ означает, что коэффициент рассчитан для САД, затраты рассчитывали через стоимость дозировки 20 мг, клинически эффективная дозировка, по литературным данным, – 5 мг).

CEA № 2: расчет CER выполнялся отдельно для САД и ДАД – $CER_{САДx} / CER_{ДАДx}$ соответственно, где x – дозировка иАПФ, стоимость которой была использована для расчета затрат.

CEA № 3: расчет CER выполнялся отдельно для САД и ДАД ($CER_{САД} / CER_{ДАД}$) одновременно по всем дозам.

Анализ чувствительности фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность». Для оценки достоверности полученных результатов проведен детерминированный однофакторный анализ чувствительности, демонстрирующий, в какой степени будут меняться

$CER_{SBP20/5}$ means that the ratio was calculated for SBP, costs were calculated using the price of a 20 mg dose, the clinically effective dosage, according to literature data, is 5 mg).

CEA No. 2: CER calculated separately for SBP and DBP – CER_{SBPx} / CER_{DBPx} , respectively, where x is the ACE inhibitor dosage, the price of which was used to calculate costs.

CEA No. 3: CER calculated separately for SBP and DBP (CER_{SBP} / CER_{DBP}) simultaneously for all doses.

Sensitivity analysis of pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis. To assess the validity of the results obtained, a deterministic univariate analysis of sensitivity was performed, demonstrating the extent to which the study results would change with variations in a number of baseline parameters. In this pharmacoeconomic study, values of clinical effectiveness of the ACE inhibitors under the study (captopril, enalapril, and lisinopril) were used as modifiable variables.

Statistical data processing. Mathematical and statistical data processing was performed using Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA), SPSS Statistics 20 (IBM, USA), Graphpad Prism 9.0 (GraphPad Software, USA), and Office XP (Microsoft, USA) software. For quantitative data, distributions of data was assessed using the Shapiro-Wilk test, and the homogeneity of variances – using the Levene's test. Non-parametric data were analyzed using the Kruskal-Wallis test. Dunn's test was used for multiple comparisons. Differences were deemed statistically significant at $p < 0,05$. For descriptive analysis, the median, upper and lower quartiles (lq; uq) were calculated.

RESULTS

Cost-effectiveness analysis

1) CEA No.1: the $CER_{SBP20/5}$ values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP} values of captopril in the range of [73,69–99,16%] and the CER_{SBP} values of lisinopril in the range of [68,75–97,55%]. The $CER_{DBP20/2,5}$ values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP} values of captopril in the range of [76,19–98,29%] and the CER_{DBP} values of lisinopril in the range of [65,51–96,51%] (Table 5).

2) CEA No. 2: the CER_{SBP25} and CER_{SBP50} values of captopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{SBP2,5}$ values of lisinopril by 59,10 and 48,49%, respectively, while the CER_{SBP25} values of captopril were also statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP5} values of lisinopril by 31,65%. Within the captopril group, the CER_{SBP25} values were statistically significantly lower

результаты исследования при изменении ряда исходных параметров. В рамках данного фармакоэкономического исследования в качестве изменяемых параметров были приняты значения клинической эффективности изучаемых иАПФ (каптоприла, эналаприла и лизиноприла).

Статистическая обработка данных.

Математико-статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США), SPSS Statistics 20 (IBM, США), Graphpad Prism 9.0 (GraphPad Software, США), пакета Office XP (Microsoft, США). Для количественных данных оценивали характер распределения по критерию Шапиро – Уилка, гомогенность дисперсий – по тесту Левена. Непараметрические данные анализировали, используя критерий Краскела – Уоллиса. В качестве метода множественных сравнений использовался критерий Данна. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для целей описательной статистики рассчитывали медиану (median), нижний и верхний квартили (lq; uq).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ «затраты-эффективность» (CEA)

1) CEA № 1: значения $CER_{САД20/5}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{САД}$ каптоприла в диапазоне [73,69–99,16 %] и $CER_{САД}$ лизиноприла в диапазоне [68,75–97,55 %]. Значения $CER_{ДАД20/2,5}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД}$ каптоприла в диапазоне [76,19–98,29 %] и $CER_{ДАД}$ лизиноприла в диапазоне [65,51–96,51%] (табл. 5).

($p < 0,001$) than the CER_{SBP50} values by 20,58%. The CER_{SBP10} and CER_{SBP20} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP50} values of captopril by 16,17 and 33,82%, respectively. Also, the CER_{SBP20} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP25} values of captopril by 16,66%. Within the lisinopril group, the CER_{SBP5} , CER_{SBP10} , and CER_{SBP20} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{SBP2,5}$ values in the range of [40,15–65,90%], while the CER_{SBP10} and CER_{SBP20} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP5} values by 27,84 and 43,03%, respectively. Also, the CER_{SBP20} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP10} values of lisinopril by 21,05%. The $CER_{SBP2,5}$, CER_{SBP5} , CER_{SBP10} , and CER_{SBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{SBP2,5}$ and CER_{SBP50} values of captopril in the range of [18,51%–54,41%]. $CER_{SBP2,5}$, CER_{SBP5} , CER_{SBP10} , and CER_{SBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{SBP2,5}$, CER_{SBP5} , and CER_{SBP10} values of lisinopril in the range of [22,80%–76,51%], and the CER_{SBP10} and CER_{SBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP20} values of lisinopril by 24,44% and 31,11%, respectively. Moreover, within the enalapril group, the values of CER_{SBP10} and CER_{SBP20} were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the values of $CER_{SBP2,5}$ and CER_{SBP5} in the range of [17,07%–29,54%], and CER_{SBP20} values was statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the values of CER_{SBP10} by 8,82% (Table 6).

Таблица 5. Результаты CEA № 1 (по показателю клинической эффективности для САД и ДАД (median [lq; uq]))
Table 5. Results of Cost-effectiveness analysis No. 1 (by clinical effectiveness for SBP and DBP (median [lq; uq]))

САД / SBP			
Каптоприл / Captopril			
Расчет затрат через стоимость дозы 25 мг Calculation of costs based on the price of a 25 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозы 50 мг Calculation of costs based on the price of a 50 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
25	0,19 [0,07; 0,26] ¹ ¹ $p < 0,001$; +73,69%; $n = 285$	25	0,19 [0,15; 0,30] ¹ ¹ $p < 0,001$; +73,69%; $n = 336$
50	0,47 [0,23; 1,02] ¹ ¹ $p < 0,001$; +89,37%; $n = 380$	50	0,53 [0,40; 1,58] ¹ ¹ $p < 0,001$; +90,57%; $n = 448$
67	0,56 [0,25; 0,93] ¹ ¹ $p < 0,001$; +91,08%; $n = 285$	67	0,85 [0,52; 6,22] ¹ ¹ $p < 0,001$; +94,12%; $n = 336$
75	0,50 [0,20; 0,74] ¹ ¹ $p < 0,001$; +90,00%; $n = 190$	75	0,52 [0,39; 0,95] ¹ ¹ $p < 0,001$; +90,39%; $n = 224$
100	0,65 [0,26; 1,03] ¹ ¹ $p < 0,001$; +92,31%; $n = 190$	100	0,67 [0,51; 1,31] ¹ ¹ $p < 0,001$; +92,54%; $n = 224$
150	0,77 [0,89; 3,01] ¹ ¹ $p < 0,001$; +93,51%; $n = 190$	150	0,80 [0,60; 1,78] ¹ ¹ $p < 0,001$; +93,75%; $n = 224$

Продолжение табл. 5 / Continuation of Table 5

Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
225	2,32 [0,07; 0,26] ¹ ¹ p < 0,001; +97,85%; n = 95			225	2,95 [2,32; 3,05] ¹ ¹ p < 0,001; +98,31%; n = 112		
300	3,09 [1,19; 4,01] ¹ ¹ p < 0,001; +98,39%; n = 95			300	3,93 [3,09; 4,07] ¹ ¹ p < 0,001; +98,73%; n = 112		
375	3,86 [1,49; 5,01] ¹ ¹ p < 0,001; +98,71%; n = 95			375	4,92 [3,86; 5,09] ¹ ¹ p < 0,001; +98,99%; n = 112		
450	4,64 [1,79; 6,02] ¹ ¹ p < 0,001; +98,93%; n = 95			450	5,90 [4,64; 6,11] ¹ ¹ p < 0,001; +99,16%; n = 112		
<i>Лизиноприл / Lisinopril</i>							
Расчет затрат через стоимость дозировки 2,5 мг Calculation of costs based on the price of a 2,5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 5 мг Calculation of costs based on the price of a 5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 10 мг Calculation of costs based on the price of a 10 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 20 мг Calculation of costs based on the price of a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
10	0,47 [0,39; 0,56] ¹ ¹ p < 0,001; +89,37%; n = 66	10	0,29 [0,21; 0,38] ¹ ¹ p < 0,001; +82,76%; n = 210	10	0,20 [0,15; 0,27] ¹ ¹ p < 0,001; +75,00%; n = 258	10	0,16 [0,12; 0,22] ¹ ¹ p < 0,001; +68,75%; n = 198
20	1,11 [0,86; 1,32] ¹ ¹ p < 0,001; +95,50%; n = 66	20	0,73 [0,49; 0,96] ¹ ¹ p < 0,001; +93,16%; n = 210	20	0,53 [0,35; 0,68] ¹ ¹ p < 0,001; +90,57%; n = 258	20	0,39 [0,28; 0,53] ¹ ¹ p < 0,001; +87,18%; n = 198
30	1,53 [1,30; 1,73] ¹ ¹ p < 0,001; +96,74%; n = 66	30	0,98 [0,70; 1,30] ¹ ¹ p < 0,001; +94,90%; n = 210	30	0,69 [0,50; 0,92] ¹ ¹ p < 0,001; +92,76%; n = 258	30	0,54 [0,41; 0,76] ¹ ¹ p < 0,001; +90,74%; n = 198
40	2,04 [1,74; 2,31] ¹ ¹ p < 0,001; +97,55%; n = 66	40	1,31 [0,94; 1,73] ¹ ¹ p < 0,001; +96,19%; n = 210	40	0,92 [0,67; 1,23] ¹ ¹ p < 0,001; +94,57%; n = 258	40	0,72 [0,54; 1,02] ¹ ¹ p < 0,001; +93,06%; n = 198
<i>Эналаприл / Enalapril</i>							
Расчет затрат через стоимость дозировки 2,5 мг Calculation of costs based on the price of a 2,5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 5 мг Calculation of costs based on the price of a 5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 10 мг Calculation of costs based on the price of a 10 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 20 мг Calculation of costs based on the price of a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
2,5	0,12 [0,12; 0,12]; n = 10	2,5	0,12 [0,11; 0,12]; n = 40	2,5	0,12 [0,06; 0,12]; n = 57	2,5	0,10 [0,05; 0,10]; n = 52
5	0,08 [0,06; 0,11]; n = 50	5	0,08 [0,06; 0,11]; n = 200	5	0,08 [0,05; 0,11]; n = 285	5	0,05 [0,04; 0,09]; n = 260
7,5	0,10 [0,10; 0,13]; n = 40	7,5	0,10 [0,10; 0,13]; n = 160	7,5	0,10 [0,06; 0,13]; n = 228	7,5	0,08 [0,06; 0,10]; n = 208
10	0,15 [0,14; 0,25]; n = 30	10	0,15 [0,14; 0,23]; n = 120	10	0,14 [0,08; 0,15]; n = 171	10	0,11 [0,08; 0,13]; n = 156
12,5	0,32 [0,17; 0,34] ¹ ¹ p < 0,001; +84,37%; n = 50	12,5	0,26 [0,17; 0,34] ¹ ¹ p < 0,001; +80,77%; n = 200	12,5	0,21 [0,16; 0,34] ¹ ¹ p < 0,001; +76,19%; n = 285	12,5	0,17 [0,13; 0,28] ¹ ¹ p < 0,001; +70,58%; n = 260
15	0,39 [0,21; 0,40] ¹ ¹ p < 0,001; +87,17%; n = 50	15	0,32 [0,21; 0,40] ¹ ¹ p < 0,001; +84,37%; n = 200	15	0,26 [0,19; 0,40] ¹ ¹ p < 0,001; +80,77%; n = 285	15	0,21 [0,16; 0,34] ¹ ¹ p < 0,001; +76,19%; n = 260
17,5	0,45 [0,24; 0,47] ¹ ¹ p < 0,001; +88,88%; n = 50	17,5	0,37 [0,24; 0,47] ¹ ¹ p < 0,001; +86,48%; n = 200	17,5	0,30 [0,22; 0,47] ¹ ¹ p < 0,001; +83,40%; n = 285	17,5	0,25 [0,19; 0,39] ¹ ¹ p < 0,001; +80,00%; n = 260
20	0,52 [0,28; 0,54] ¹ ¹ p < 0,001; +90,38%; n = 40	20	0,52 [0,28; 0,54] ¹ ¹ p < 0,001; +90,38%; n = 160	20	0,43 [0,28; 0,54] ¹ ¹ p < 0,001; +88,37%; n = 228	20	0,42 [0,23; 0,45] ¹ ¹ p < 0,001; +88,09%; n = 208
22,5	0,59 [0,31; 0,61] ¹ ¹ p < 0,001; +91,52%; n = 40	22,5	0,59 [0,31; 0,61] ¹ ¹ p < 0,01; +91,52%; n = 160	22,5	0,49 [0,31; 0,61] ¹ ¹ p < 0,001; +89,79%; n = 228	22,5	0,48 [0,25; 0,51] ¹ ¹ p < 0,001; +89,58%; n = 208
25	0,66 [0,34; 0,68] ¹ ¹ p < 0,001; +92,43%; n = 40	25	0,66 [0,34; 0,68] ¹ ¹ p < 0,001; +92,43%; n = 160	25	0,55 [0,34; 0,68] ¹ ¹ p < 0,001; +90,91%; n = 228	25	0,53 [0,28; 0,56] ¹ ¹ p < 0,001; +90,56%; n = 208
27,5	0,73 [0,38; 0,75] ¹ ¹ p < 0,001; +93,15%; n = 40	27,5	0,73 [0,38; 0,75] ¹ ¹ p < 0,001; +93,15%; n = 160	27,5	0,60 [0,38; 0,75] ¹ ¹ p < 0,001; +91,70%; n = 228	27,5	0,58 [0,31; 0,62] ¹ ¹ p < 0,001; +91,37%; n = 208

Продолжение табл. 5 / Continuation of Table

Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
30	0,79 [0,41; 0,81] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,67%; <i>n</i> = 40	30	0,79 [0,41; 0,81] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,67%; <i>n</i> = 160	30	0,66 [0,41; 0,81] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +92,43%; <i>n</i> = 228	30	0,64 [0,34; 0,68] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +92,18%; <i>n</i> = 208
32,5	0,86 [0,44; 0,88] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,18%; <i>n</i> = 40	32,5	0,86 [0,44; 0,88] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,18%; <i>n</i> = 160	32,5	0,71 [0,44; 0,88] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +92,95%; <i>n</i> = 228	32,5	0,69 [0,37; 0,73] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +92,75%; <i>n</i> = 208
35	0,93 [0,48; 0,95] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,62%; <i>n</i> = 40	35	0,93 [0,48; 0,95] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,62%; <i>n</i> = 160	35	0,77 [0,48; 0,95] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,50%; <i>n</i> = 228	35	0,75 [0,40; 0,79] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,40%; <i>n</i> = 208
37,5	0,99 [0,51; 1,02] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,95%; <i>n</i> = 40	37,5	0,99 [0,51; 1,02] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,95%; <i>n</i> = 160	37,5	0,82 [0,51; 1,02] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,90%; <i>n</i> = 228	37,5	0,80 [0,43; 0,85] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +93,75%; <i>n</i> = 208
40	1,06 [0,55; 1,09] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +95,28%; <i>n</i> = 40	40	1,06 [0,55; 1,09] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +95,28%; <i>n</i> = 160	40	0,88 [0,55; 1,09] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,31%; <i>n</i> = 228	40	0,85 [0,45; 0,90] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001; +94,11%; <i>n</i> = 208
ДАД / DBP							
<i>Каптоприл / Captopril</i>							
Расчет затрат через стоимость дозировки 25 мг Calculation of costs based on the price of a 25 mg dose				Расчет затрат через стоимость дозировки 50 мг Calculation of costs based on the price of a 50 mg dose			
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
25	0,22 [0,08; 0,29]; <i>n</i> = 285			25	0,22 [0,16; 0,29]; <i>n</i> = 336		
50	0,42 [0,14; 0,54] ² ² <i>p</i> < 0,001; +76,19%; <i>n</i> = 285			50	0,43 [0,33; 0,59] ² ² <i>p</i> < 0,001; +76,74%; <i>n</i> = 336		
67	0,56 [0,23; 0,88] ² ² <i>p</i> < 0,001; +82,14%; <i>n</i> = 285			67	0,57 [0,43; 1,20] ² ² <i>p</i> < 0,001; +82,45%; <i>n</i> = 336		
75	0,63 [0,26; 0,88] ² ² <i>p</i> < 0,001; +84,12%; <i>n</i> = 380			75	0,68 [0,46; 0,89] ² ² <i>p</i> < 0,001; +85,29%; <i>n</i> = 448		
100	0,84 [0,35; 1,32] ² ² <i>p</i> < 0,001; +88,09%; <i>n</i> = 285			100	0,86 [0,65; 1,80] ² ² <i>p</i> < 0,001; +88,37%; <i>n</i> = 336		
150	1,17 [0,53; 1,98] ² ² <i>p</i> < 0,001; +91,45%; <i>n</i> = 285			150	1,26 [0,85; 2,70] ² ² <i>p</i> < 0,001; +92,06%; <i>n</i> = 336		
225	2,30 [0,89; 2,98] ² ² <i>p</i> < 0,001; +96,65%; <i>n</i> = 95			225	2,93 [2,30; 3,03] ² ² <i>p</i> < 0,001; +96,58%; <i>n</i> = 112		
300	3,07 [1,18; 3,98] ² ² <i>p</i> < 0,001; +96,74%; <i>n</i> = 95			300	3,90 [3,07; 4,04] ² ² <i>p</i> < 0,001; +97,44%; <i>n</i> = 112		
375	3,83 [1,48; 4,97] ² ² <i>p</i> < 0,001; +97,38%; <i>n</i> = 95			375	4,88 [3,83; 5,05] ² ² <i>p</i> < 0,001; +97,95%; <i>n</i> = 112		
450	4,60 [1,78; 5,97] ² ² <i>p</i> < 0,001; +97,82%; <i>n</i> = 95			450	5,86 [4,60; 6,06] ² ² <i>p</i> < 0,001; +98,29%; <i>n</i> = 112		
<i>Лизиноприл / Lisinopril</i>							
Расчет затрат через стоимость дозировки 2,5 мг Calculation of costs based on the price of a 2,5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 5 мг Calculation of costs based on the price of a 5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 10 мг Calculation of costs based on the price of a 10 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 20 мг Calculation of costs based on the price of a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
10	0,51 [0,33; 0,63] ² ² <i>p</i> < 0,001; +80,39%; <i>n</i> = 66	10	0,29 [0,21; 0,39] ² ² <i>p</i> < 0,001; +65,51%; <i>n</i> = 210	10	0,21 [0,16; 0,29]; <i>n</i> = 258	10	0,17 [0,12; 0,22]; <i>n</i> = 198
20	1,13 [0,95; 1,40] ² ² <i>p</i> < 0,001; +91,16%; <i>n</i> = 66	20	0,70 [0,54; 0,91] ² ² <i>p</i> < 0,001; +85,71%; <i>n</i> = 210	20	0,49 [0,38; 0,64] ² ² <i>p</i> < 0,001; +79,59%; <i>n</i> = 258	20	0,39 [0,31; 0,52] ² ² <i>p</i> < 0,001; +74,35%; <i>n</i> = 198
30	2,15 [1,84; 2,92] ² ² <i>p</i> < 0,001; +95,34%; <i>n</i> = 44	30	1,36 [0,98; 1,76] ² ² <i>p</i> < 0,001; +92,64%; <i>n</i> = 140	30	0,95 [0,72; 1,24] ² ² <i>p</i> < 0,001; +89,47%; <i>n</i> = 172	30	0,76 [0,57; 1,01] ² ² <i>p</i> < 0,001; +86,84%; <i>n</i> = 132
40	2,87 [2,45; 3,89] ² ² <i>p</i> < 0,001; +96,51%; <i>n</i> = 44	40	1,81 [1,31; 2,34] ² ² <i>p</i> < 0,001; +94,47%; <i>n</i> = 140	40	1,26 [0,97; 1,65] ² ² <i>p</i> < 0,001; +92,07%; <i>n</i> = 172	40	1,02 [0,76; 1,35] ² ² <i>p</i> < 0,001; +90,19%; <i>n</i> = 132

Окончание табл. 5 / End of Table 5

Эналаприл / Enalapril							
Расчет затрат через стоимость дозировки 2,5 мг Calculation of costs based on the price of a 2,5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 5 мг Calculation of costs based on the price of a 5 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 10 мг Calculation of costs based on the price of a 10 mg dose		Расчет затрат через стоимость дозировки 20 мг Calculation of costs based on the price of a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
2,5	0,13 [0,13; 0,13]; $n = 10$	2,5	0,13 [0,12; 0,13]; $n = 40$	2,5	0,13 [0,06; 0,13]; $n = 57$	2,5	0,10 [0,05; 0,10]; $n = 52$
5	0,10 [0,09; 0,26]; $n = 30$	5	0,10 [0,09; 0,24]; $n = 120$	5	0,09 [0,06; 0,13]; $n = 171$	5	0,08 [0,05; 0,11]; $n = 156$
7,5	0,14 [0,14; 0,39]; $n = 20$	7,5	0,14 [0,14; 0,39]; $n = 80$	7,5	0,14 [0,11; 0,39]; $n = 114$	7,5	0,11 [0,11; 0,32]; $n = 104$
10	0,21 [0,21; 0,52]; $n = 30$	10	0,21 [0,21; 0,48]; $n = 120$	10	0,21 [0,13; 0,27]; $n = 171$	10	0,43 [0,17; 66,85] ² ² $p < 0,001$; +76,74%; $n = 156$
12,5	0,31 [0,26; 0,65] ² ; ² $p < 0,001$; +67,74%; $n = 30$	12,5	0,31 [0,26; 0,60] ² ² $p < 0,001$; +67,74%; $n = 120$	12,5	0,26 [0,18; 0,33] ² ² $p < 0,001$; +61,53%; $n = 171$	12,5	0,23 [0,16; 0,29]; $n = 156$
15	0,37 [0,31; 0,78] ² ² $p < 0,001$; +72,97%; $n = 30$	15	0,37 [0,31; 0,72] ² ² $p < 0,001$; +72,97%; $n = 120$	15	0,31 [0,22; 0,40] ² ² $p < 0,001$; +67,74%; $n = 171$	15	0,27 [0,20; 0,35] ² ² $p < 0,001$; +62,96%; $n = 156$
17,5	0,43 [0,36; 0,91] ² ² $p < 0,001$; +76,74%; $n = 30$	17,5	0,43 [0,36; 0,84] ² ² $p < 0,001$; +76,74%; $n = 120$	17,5	0,37 [0,25; 0,47] ² ² $p < 0,001$; +72,97%; $n = 171$	17,5	0,32 [0,23; 0,40] ² ² $p < 0,001$; +68,75%; $n = 156$
20	0,42 [0,29; 0,49] ² ² $p < 0,001$; +76,19%; $n = 40$	20	0,42 [0,29; 0,49] ² ² $p < 0,001$; +76,19%; $n = 160$	20	0,38 [0,25; 0,49] ² ² $p < 0,001$; +73,68%; $n = 228$	20	0,35 [0,21; 0,41] ² ² $p < 0,001$; +71,42%; $n = 208$
22,5	0,47 [0,33; 1,17] ² ² $p < 0,001$; +78,72%; $n = 30$	22,5	0,47 [0,33; 1,08] ² ² $p < 0,001$; +78,72%; $n = 120$	22,5	0,36 [0,26; 0,61] ² ² $p < 0,001$; +72,30%; $n = 171$	22,5	0,39 [0,23; 0,52] ² ² $p < 0,001$; +74,35%; $n = 156$
25	0,52 [0,37; 1,31] ² ² $p < 0,001$; +80,76%; $n = 30$	25	0,52 [0,37; 1,20] ² ² $p < 0,001$; +80,76%; $n = 120$	25	0,40 [0,29; 0,67] ² ² $p < 0,001$; +75,00%; $n = 171$	25	0,43 [0,26; 0,58] ² ² $p < 0,001$; +76,74%; $n = 156$
27,5	0,58 [0,40; 1,44] ² ² $p < 0,001$; +82,75%; $n = 30$	27,5	0,58 [0,40; 1,32] ² ² $p < 0,001$; +82,75%; $n = 120$	27,5	0,44 [0,32; 0,74] ² ² $p < 0,001$; +77,28%; $n = 171$	27,5	0,48 [0,28; 0,64] ² ² $p < 0,001$; +79,19%; $n = 156$
30	0,63 [0,44; 1,57] ² ² $p < 0,001$; +84,12%; $n = 30$	30	0,63 [0,44; 1,44] ² ² $p < 0,001$; +84,12%; $n = 120$	30	0,48 [0,35; 0,81] ² ² $p < 0,001$; +79,17%; $n = 171$	30	0,52 [0,31; 0,70] ² ² $p < 0,001$; +80,76%; $n = 156$
32,5	0,68 [0,48; 1,70] ² ² $p < 0,001$; +85,29%; $n = 30$	32,5	0,68 [0,48; 1,56] ² ² $p < 0,001$; +85,29%; $n = 120$	32,5	0,52 [0,38; 0,88] ² ² $p < 0,001$; +80,76%; $n = 171$	32,5	0,56 [0,34; 0,76] ² ² $p < 0,001$; +82,14%; $n = 156$
35	0,73 [0,51; 1,83] ² ² $p < 0,001$; +86,30%; $n = 30$	35	0,73 [0,51; 1,69] ² ² $p < 0,001$; +86,30%; $n = 120$	35	0,56 [0,41; 0,94] ² ² $p < 0,001$; +82,14%; $n = 171$	35	0,61 [0,36; 0,81] ² ² $p < 0,001$; +83,60%; $n = 156$
37,5	0,79 [0,55; 1,96] ² ² $p < 0,001$; +87,34%; $n = 30$	37,5	0,79 [0,55; 1,81] ² ² $p < 0,001$; +87,34%; $n = 120$	37,5	0,60 [0,44; 1,01] ² ² $p < 0,001$; +83,40%; $n = 171$	37,5	0,65 [0,39; 0,87] ² ² $p < 0,001$; +84,61%; $n = 156$
40	0,84 [0,59; 2,09] ² ² $p < 0,001$; +88,09%; $n = 30$	40	0,84 [0,59; 1,93] ² ² $p < 0,001$; +88,09%; $n = 120$	40	0,64 [0,46; 1,08] ² ² $p < 0,001$; +84,37%; $n = 171$	40	0,70 [0,41; 0,93] ² ² $p < 0,001$; +85,71%; $n = 156$

Примечание. CEA – анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis); CER – коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

*Дозировка иАПФ, продемонстрировавшая клиническую эффективность.

¹ Уровень значимости $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД20/5} эналаприла.

² Уровень значимости $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД20/2,5} эналаприла.

Abbreviations: CER – cost-effectiveness ratio; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

* Dosage of ACE inhibitors that demonstrated clinical effectiveness.

¹ Significance level $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP20/5} of enalapril.

² Significance level $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP20/2,5} of enalapril.

2) CEA № 2: CER_{САД25} и CER_{САД50} каптоприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{САД2,5} лизиноприла на 59,10 и 48,49 % соответственно, при этом значения

3) CEA No. 2: 1) the CER_{DBP25} and CER_{DBP50} values of captopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP2,5} values of lisinopril by 50,00 and 39,51%, respectively, while the CER_{DBP25}

CER_{CAD25} каптоприла были также статистически значимо меньше ($p < 0,001$) CER_{CAD5} лизиноприла на 31,65 %. Внутри группы каптоприла значения CER_{CAD25} были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD50} на 20,58 %. Значения CER_{CAD10} и CER_{CAD20} лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD50} каптоприла на 16,17 и 33,82 % соответственно; также CER_{CAD20} лизиноприла был статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD25} каптоприла на 16,66 %. Внутри группы лизиноприла значения CER_{CAD5} , CER_{CAD10} и CER_{CAD20} были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{CAD2,5}$ в диапазоне [40,15–65,90 %], при этом значения CER_{CAD10} и CER_{CAD20} были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD5} на 27,84 и 43,03 % соответственно. Также значения CER_{CAD20} лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD10} лизиноприла на 21,05 %. Значения $CER_{CAD2,5}$, CER_{CAD5} , CER_{CAD10} и CER_{CAD20} эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD25} и CER_{CAD50} каптоприла в диапазоне [18,51–54,41 %]. Значения $CER_{CAD2,5}$, CER_{CAD5} , CER_{CAD10} и CER_{CAD20} эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{CAD2,5}$, CER_{CAD5} и CER_{CAD10} лизиноприла в диапазоне [22,80–76,51 %], а также значения CER_{CAD10} и CER_{CAD20} эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD20} лизиноприла на 24,44 и 31,11 % соответственно. При этом внутри группы эналаприла значения CER_{CAD10} и CER_{CAD20} были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{CAD2,5}$ и CER_{CAD5} в диапазоне [17,07%–29,54%], а также CER_{CAD20} были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений CER_{CAD10} на 8,82% (табл. 6).

values of captopril were also statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP5} of lisinopril by 23,45%. Within the captopril group, the CER_{DBP25} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP50} values by 17,33%. The CER_{DBP10} and CER_{DBP20} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP50} values of captopril by 25,33 and 41,33%, respectively. Also, the CER_{DBP20} of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP25} values of captopril by 29,03%. Within the lisinopril group, the CER_{DBP5} , CER_{DBP10} , and CER_{DBP20} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{DBP2,5}$ values in the range of [36,47%–64,51%], while the CER_{DBP10} and CER_{DBP20} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP5} values by 30,86 and 45,67%, respectively. The CER_{DBP20} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP10} values of lisinopril by 21,42%. The $CER_{DBP2,5}$, CER_{DBP5} , CER_{DBP10} , and CER_{DBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP25} and CER_{DBP50} values of captopril in the range of [24,19%–56,00%]. The $CER_{DBP2,5}$, CER_{DBP5} , CER_{DBP10} , and CER_{DBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the $CER_{DBP2,5}$ and CER_{DBP5} values of lisinopril in the range of [41,97%–70,16%], and the CER_{DBP5} , CER_{DBP10} , and CER_{DBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP10} values of lisinopril in the range of [21,42%–41,07%]. The CER_{DBP10} and CER_{DBP20} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP20} values of lisinopril by 15,91% and 25,00%, respectively. Within the enalapril group, the CER_{DBP10} and CER_{DBP20} values were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the

Таблица 6. Результаты CEA № 2 (по показателю клинической эффективности для САД и ДАД) (median [Iq; uq])

Table 6. Results of Cost-effectiveness analysis No. 2 (by clinical effectiveness for systolic and diastolic blood pressure) (median [Iq; uq])

Препарат Drug	Доза [#] , мг Dosage [#] , mg	CER
САД / SBP		
Каптоприл Captopril	25	0,54 [0,21; 1,20] ⁵⁻⁹ ⁵ $p < 0,001 + 16,66\%$; ⁶ $p < 0,001 + 18,51\%$; ⁷ $p < 0,001 + 24,07\%$; ⁸ $p < 0,001 + 37,03\%$; ⁹ $p < 0,001 + 42,59\%$; $n = 1900$
	50	0,68 [0,39; 1,84] ^{1, 4-9} ¹ $p < 0,001 + 20,58\%$; ⁴ $p < 0,001 + 16,17\%$; ⁵ $p < 0,001 + 33,82\%$; ⁶ $p < 0,001 + 35,29\%$; ⁷ $p < 0,001 + 39,70\%$; ⁸ $p < 0,001 + 50,00\%$; ⁹ $p < 0,001 + 54,41\%$; $n = 2240$
Лизиноприл Lisinopril	2,5	1,32 [0,65; 1,90] ¹⁻⁹ ¹ $p < 0,001 + 59,10\%$; ² $p < 0,001 + 48,49\%$; ³ $p < 0,001 + 40,15\%$; ⁴ $p < 0,001 + 56,81\%$; ⁵ $p < 0,001 + 65,90\%$; ⁶ $p < 0,001 + 66,66\%$; ⁷ $p < 0,001 + 68,93\%$; ⁸ $p < 0,001 + 74,24\%$; ⁹ $p < 0,001 + 76,51\%$; $n = 264$
	5	0,79 [0,43; 1,22] ^{1, 4-9} ¹ $p < 0,001 + 31,65\%$; ⁴ $p < 0,001 + 27,84\%$; ⁵ $p < 0,001 - 43,03\%$; ⁶ $p < 0,001 + 44,30\%$; ⁷ $p < 0,001 + 48,10\%$; ⁸ $p < 0,001 + 56,96\%$; ⁹ $p < 0,001 + 60,75\%$; $n = 840$

Препарат Drug	Доза [#] , мг Dosage [#] , mg	CER
	10	0,57 [0,30; 0,88] ⁵⁻⁹ ⁵ $p < 0,001 - 21,05\%$; ⁶ $p < 0,001 + 22,80\%$; ⁷ $p < 0,001 + 28,07\%$; ⁸ $p < 0,001 + 40,35\%$; ⁹ $p < 0,001 + 45,61\%$; $n = 1032$
	20	0,45 [0,24; 0,66] ^{8,9} ⁸ $p < 0,001 + 24,44\%$; ⁹ $p < 0,001 + 31,11\%$; $n = 792$
Эналаприл Enalapril	2,5	0,44 [0,21; 0,85] ^{8,9} ⁸ $p < 0,001 + 22,72\%$; ⁹ $p < 0,001 + 29,54\%$; $n = 640$
	5	0,41 [0,21; 0,79] ^{8,9} ⁸ $p < 0,001 - 17,07\%$; ⁹ $p < 0,001 + 24,39\%$; $n = 2560$
	10	0,34 [0,15; 0,68] ⁹ ⁹ $p < 0,001 + 8,82\%$; $n = 3648$
	20	0,31 [0,13; 0,60]; $n = 3328$
ДАД / DBP		
Каптоприл Captopril	25	0,62 [0,25; 1,35] ¹⁴⁻¹⁸ ¹⁴ $p < 0,001 + 29,03\%$; ¹⁵ $p < 0,001 + 24,19\%$; ¹⁶ $p < 0,001 + 29,03\%$; ¹⁷ $p < 0,001 + 40,32\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 46,77\%$; $n = 2185$
	50	0,75 [0,37; 1,62] ^{10, 13-18} ¹⁰ $p < 0,001 + 17,33\%$; ¹³ $p < 0,001 + 25,33\%$; ¹⁴ $p < 0,001 + 41,33\%$; ¹⁵ $p < 0,001 + 37,33\%$; ¹⁶ $p < 0,001 + 41,33\%$; ¹⁷ $p < 0,001 + 50,66\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 56,00\%$; $n = 2575$
Лизиноприл Lisinopril	2,5	1,24 [0,69; 2,15] ¹⁰⁻¹⁸ ¹⁰ $p < 0,001 + 50,00\%$; ¹¹ $p < 0,001 + 39,51\%$; ¹² $p < 0,001 + 34,67\%$; ¹³ $p < 0,001 + 54,83\%$; ¹⁴ $p < 0,001 + 64,51\%$; ¹⁵ $p < 0,001 + 62,09\%$; ¹⁶ $p < 0,001 + 64,51\%$; ¹⁷ $p < 0,001 + 70,16\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 73,38\%$; $n = 220$
	5	0,81 [0,42; 1,39] ^{10, 13-18} ¹⁰ $p < 0,001 + 23,45\%$; ¹³ $p < 0,001 + 30,86\%$; ¹⁴ $p < 0,001 + 45,67\%$; ¹⁵ $p < 0,001 + 41,97\%$; ¹⁶ $p < 0,001 + 45,67\%$; ¹⁷ $p < 0,001 + 54,32\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 58,75\%$; $n = 700$
	10	0,56 [0,29; 1,00] ^{14, 16-18} ¹⁴ $p < 0,001 + 21,42\%$; ¹⁶ $p < 0,001 - 21,42\%$; ¹⁷ $p < 0,001 + 33,92\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 41,07\%$; $n = 860$
	20	0,44 [0,23; 0,81] ^{17, 18} ¹⁷ $p < 0,001 + 15,91\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 25,00\%$; $n = 660$
Эналаприл Enalapril	2,5	0,47 [0,29; 0,77] ^{17, 18} ¹⁷ $p < 0,001 + 21,27\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 29,78\%$; $n = 460$
	5	0,44 [0,26; 0,74] ^{17, 18} ¹⁷ $p < 0,001 + 15,91\%$; ¹⁸ $p < 0,001 + 25,00\%$; $n = 1840$
	10	0,37 [0,20; 0,63]; $n = 2622$
	20	0,33 [0,18; 0,57]; $n = 2392$

П р и м е ч а н и е . CEA – анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis); CER – коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

[#]Дозировка иАПФ, стоимость которой была использована для расчета затрат.

- ¹ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД25} каптоприла. ² $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД50} каптоприла.
³ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД5} лизиноприла. ⁴ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД10} лизиноприла.
⁵ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД20} лизиноприла. ⁶ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД2,5} эналаприла.
⁷ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД5} эналаприла. ⁸ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД10} эналаприла.
⁹ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{САД20} эналаприла. ¹⁰ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД25} каптоприла.
¹¹ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД50} каптоприла. ¹² $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД5} лизиноприла.
¹³ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД10} лизиноприла. ¹⁴ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД20} лизиноприла.
¹⁵ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД2,5} эналаприла. ¹⁶ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД5} эналаприла.
¹⁷ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД10} эналаприла. ¹⁸ $p < 0,05$ по сравнению с CER_{ДАД20} эналаприла.

A b b r e v i a t i o n s : CER – cost-effectiveness ratio; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

[#]Dosage of the angiotensin-converting enzyme inhibitors whose price was used to calculate costs.

- ¹ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP5} of captopril. ² $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP50} of captopril.
³ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP5} of lisinopril. ⁴ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP10} of lisinopril.
⁵ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP20} of lisinopril. ⁶ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP2,5} of enalapril.
⁷ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP5} of enalapril. ⁸ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP10} of enalapril.
⁹ $p < 0,05$ compared with the CER_{SBP20} of enalapril. ¹⁰ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP25} of captopril.
¹¹ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP50} of captopril. ¹² $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP5} of lisinopril.
¹³ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP10} of lisinopril. ¹⁴ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP20} of lisinopril.
¹⁵ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP2,5} of enalapril. ¹⁶ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP5} of enalapril.
¹⁷ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP10} of enalapril. ¹⁸ $p < 0,05$ compared with the CER_{DBP20} of enalapril.

3) CEA № 2: значения $CER_{ДАД25}$ и $CER_{ДАД50}$ каптоприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД2,5}$ лизиноприла на 50,00 и 39,51 % соответственно, при этом значения $CER_{ДАД25}$ каптоприла были также статистически значимо меньше ($p < 0,001$) $CER_{ДАД5}$ лизиноприла на 23,45 %. Внутри группы каптоприла значения $CER_{ДАД25}$ были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД50}$ на 17,33 %. Значения $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД50}$ каптоприла на 25,33 и 41,33 % соответственно; также $CER_{ДАД20}$ лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД25}$ каптоприла на 29,03 %. Внутри группы лизиноприла значения $CER_{ДАД5}$, $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД2,5}$ в диапазоне [36,47–64,51 %], при этом значения $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД5}$ на 30,86 и 45,67 % соответственно. Также значения $CER_{ДАД20}$ лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД10}$ лизиноприла на 21,42 %. Значения $CER_{ДАД2,5}$, $CER_{ДАД5}$, $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД25}$ и $CER_{ДАД50}$ каптоприла в диапазоне [24,19–56,00 %]. Значения $CER_{ДАД2,5}$, $CER_{ДАД5}$, $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД2,5}$ и $CER_{ДАД5}$ лизиноприла в диапазоне [41,97–70,16 %], а также значения $CER_{ДАД5}$, $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД10}$ лизиноприла в диапазоне [21,42–41,07 %]. Значения $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД20}$ лизиноприла на 15,91 и 25,00 % соответственно. При этом внутри группы эналаприла значения $CER_{ДАД10}$ и $CER_{ДАД20}$ были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД2,5}$ и $CER_{ДАД5}$ эналаприла в диапазоне [15,91%–29,78 %] (см. табл. 6).

4) CEA № 3: значения $CER_{САД}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{САД}$ каптоприла и $CER_{САД}$ лизиноприла на 46,16 и 41,70 % (рис. 1).

5) CEA № 3: значения $CER_{ДАД}$ лизиноприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД}$ каптоприла на 7,36 %. При этом значения $CER_{ДАД}$ эналаприла были статистически значимо меньше ($p < 0,001$) значений $CER_{ДАД}$ каптоприла и лизиноприла на 42,65 и 38,10 % (рис. 2).

$CER_{DBP2,5}$ and CER_{DBP5} values in the range of [15,91%–29,78%] (Table 6).

4) CEA No. 3: the CER_{SBP} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{SBP} values of captopril and the CER_{SBP} values of lisinopril by 46,16 and 41,70% (Fig. 1).

5) CEA No. 3: the CER_{DBP} values of lisinopril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP} values of captopril by 7,36%. At the same time, the CER_{DBP} values of enalapril were statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the CER_{DBP} values of captopril and lisinopril by 42,65 and 38,10% (Fig. 2).

Sensitivity analysis. A deterministic univariate analysis of sensitivity confirmed some of the data obtained previously.

CEA No. 1: the maximum values of $CER_{SBP20/5}$ of enalapril remained statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the minimum values of CER_{SBP} of captopril in the range of [64,29%–99,24%] and CER_{SBP} of lisinopril [61,54%–96,72%], and the maximum values of $CER_{DBP20/2,5}$ of enalapril remained statistically significantly lower ($p < 0,001$) than the minimum values of CER_{DBP} of captopril in the range of [77,50%–99,24%] and CER_{DBP} of lisinopril [25,00%–95,22%] (Table 7).

The deterministic univariate analysis of sensitivity performed for CEA No. 2 and CEA No. 3 did not confirm the results of the cost-effectiveness analyses.

DISCUSSION

Our study demonstrates the need for a cost-effectiveness analysis taking into account the specific dose of drugs with clinical effectiveness proved, as this can significantly impact financial costs. When enalapril is used at a dosage of 20 mg per day, which would be achieved by taking four tablets (5 mg each) to SBP control, the CER is statistically significantly higher than the same coefficient for captopril and lisinopril (Table 7), indicating that lower costs are required to achieve effect with enalapril. When normalizing elevated DBP with intake of 8 tablets (2,5 mg) of enalapril per day (daily dose of 20 mg), a statistically significant advantage in CER is also observed compared to the other ACE inhibitors studied (captopril and lisinopril). However, it is worth noting that the need to take multiple tablets, even if the required dose is completed, may negatively impact patient adherence to therapy. A deterministic univariate analysis of sensitivity performed for CEA No. 2 and CEA No. 3 did not confirm their results.

Limits of the study:

- The clinical effectiveness of daily doses of the studied ACE inhibitors (captopril, lisinopril,

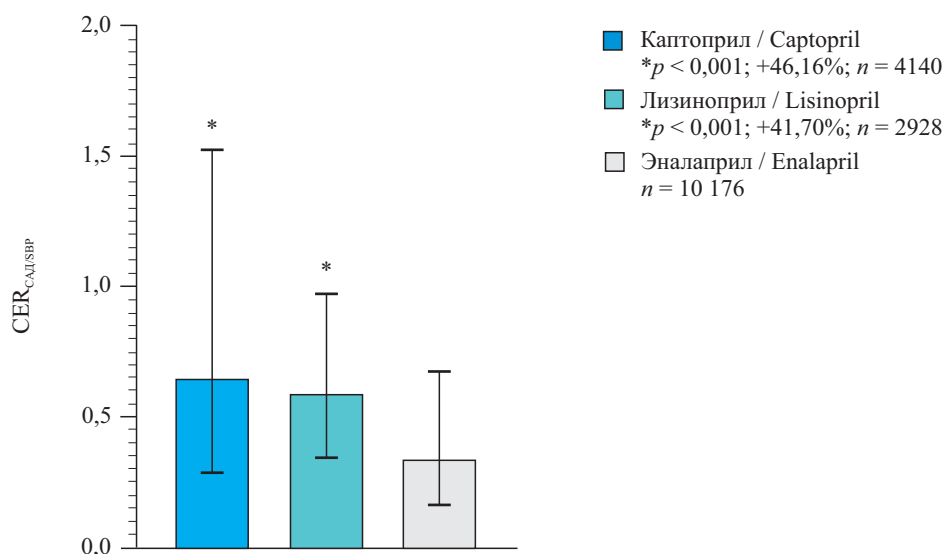


Рис. 1. Результаты СЕА (анализ «затраты-эффективность») № 3 (по показателю клинической эффективности для систолического артериального давления (САД))

(*p < 0,05 по сравнению с CER_{САД} (коэффициент «затраты-эффективность») эналаприла)

Fig. 1. Results of Cost-effectiveness analysis No. 3 (by clinical effectiveness for systolic blood pressure (SBP))

(*p < 0,05 compared with CER_{SBP} (cost-effectiveness ratio) of enalapril)

Анализ чувствительности. Детерминированный однофакторный анализ чувствительности подтвердил часть ранее полученных данных.

СЕА № 1: максимальные значения CER_{САД20/5} эналаприла оставались статистически значимо меньше (p < 0,001) минимальных значений CER_{САД} каптоприла в диапазоне [64,29–99,24 %]

and enalapril) was determined on the basis of literature data.

- It was assumed that the values for clinical effectiveness based on literature data can be obtained from the results of one day of pharmacotherapy.

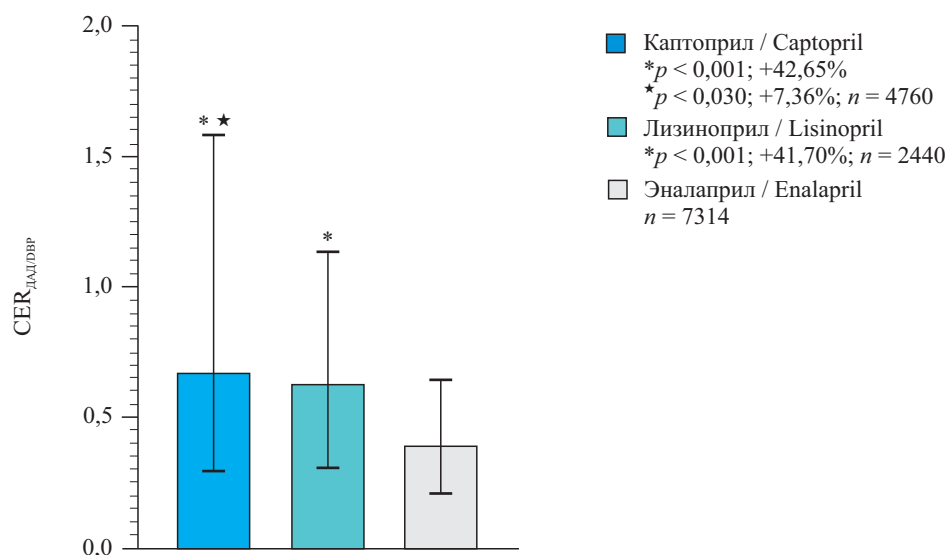


Рис. 2. Результаты СЕА (анализ «затраты-эффективность») № 3

(по показателю клинической эффективности для диастолического артериального давления (ДАД))

(*p < 0,05 по сравнению с CER_{ДАД} (коэффициент «затраты-эффективность») эналаприла;

*p < 0,05 по сравнению с CER_{ДАД} лизиноприла)

Fig. 2. Results of the Cost-effectiveness analysis No. 3 (by clinical effectiveness for diastolic blood pressure (DBP))

(*p < 0,05 compared with CER_{DBP} (cost-effectiveness ratio) of enalapril; *p < 0,05 compared with CER_{DBP} of lisinopril)

и $CER_{САД}$ лизиноприла [61,54–96,72 %], а также максимальные значения $CER_{ДАД20/2,5}$ эналаприла оставались статистически значимо меньше ($p < 0,001$) минимальных значений $CER_{ДАД}$ каптоприла в диапазоне [77,50–99,24 %] и $CER_{ДАД}$ лизиноприла [25,00–95,22 %] (табл. 7).

Детерминированный однофакторный анализ чувствительности, выполненный для СЕА № 2 и СЕА №3, не подтвердил результаты анализов «затраты-эффективность».

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует необходимость проведения анализа «затраты-эффективность» с учетом конкретной дозировки препаратов, при которой была установлена их клиническая эффективность, поскольку это может существенно влиять на финансовые расходы. При применении эналаприла в дозировке 20 мг в сутки, которая достигалась бы приемом 4 таблеток (по 5 мг) для контроля САД, коэффициент CER статистически значимо превосходит аналогичный коэффициент для каптоприла и лизиноприла (см. табл. 7), что указывает на то, что в слу-

- Data on the clinical effectiveness of the studied ACE inhibitors (captopril, lisinopril, and enalapril) was obtained on the basis of measures of central tendency and measures of their variability according to literature data, taking into account the doses/dose range under the study.
- The ability of the studied ACE inhibitors to reduce SBP and DBP in pathological conditions accompanied by increased BP (hypertension, hypertensive crisis) considered as a criterion of clinical effectiveness.
- Bioequivalence of ACE inhibitors (captopril, lisinopril, and enalapril) from different manufacturers was not taken into account.
- Retrieval of the literature data on captopril, lisinopril, and enalapril for the calculation of clinical efficacy took place over the period of 1955–2013.

CONCLUSION

During a pharmacoeconomic cost-effectiveness analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitors, captopril, enalapril, and lisinopril using the

Таблица 7. Результаты детерминированного однофакторного анализа чувствительности СЕА №1 (по показателю клинической эффективности для САД и ДАД) (median [lq; uq])

Table 7. Results of the deterministic univariate analysis of sensitivity of Cost-effectiveness analysis No. 1 (by clinical effectiveness for systolic and diastolic blood pressure) (median [lq; uq])

САД / SBP			
Каптоприл / Captopril			
Расчет затрат через дозировку 25 мг Cost calculation based on a 25 mg dose		Расчет затрат через дозировку 50 мг Cost calculation based on a 50 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
25	–	25	0,14 [0,10; 0,22] ¹ ¹ $p < 0,001$ +64,29%; $n = 336$
50	0,32 [0,05; 0,19] ¹ ¹ $p < 0,001$ +84,38%; $n = 285$	50	0,40 [0,23; 0,53] ¹ ¹ $p < 0,001$ +87,50%; $n = 336$
67	0,34 [0,12; 0,52] ¹ ¹ $p < 0,001$ +85,30%; $n = 189$	67	0,36 [0,27; 0,74] ¹ ¹ $p < 0,001$ +86,20%; $n = 224$
75	0,38 [0,14; 0,49] ¹ ¹ $p < 0,001$ +86,85%; $n = 189$	75	0,39 [0,30; 0,62] ¹ ¹ $p < 0,001$ +87,18%; $n = 224$
100	0,47 [0,19; 0,85] ¹ ¹ $p < 0,001$ +89,37%; $n = 189$	100	0,48 [0,37; 1,08] ¹ ¹ $p < 0,001$ +89,59%; $n = 224$
150	0,68 [0,27; 0,98] ¹ ¹ $p < 0,001$ +92,65%; $n = 189$	150	0,71 [0,54; 1,25] ¹ ¹ $p < 0,001$ +92,96%; $n = 224$
225	2,55 [0,98; 3,31] ¹ ¹ $p < 0,001$ +98,04%; $n = 95$	225	3,25 [2,55; 3,36] ¹ ¹ $p < 0,001$ +98,47%; $n = 112$
300	3,40 [1,31; 4,41] ¹ ¹ $p < 0,001$ +98,53%; $n = 95$	300	4,33 [3,40; 4,48] ¹ ¹ $p < 0,001$ +98,85%; $n = 112$
375	4,25 [1,64; 5,52] ¹ ¹ $p < 0,001$ +98,83%; $n = 95$	375	5,41 [4,25; 5,60] ¹ ¹ $p < 0,001$ +99,08%; $n = 112$
450	5,10 [1,97; 6,62] ¹ ¹ $p < 0,001$ +99,02%; $n = 95$	450	6,50 [5,10; 6,72] ¹ ¹ $p < 0,001$ +99,24%; $n = 112$

Продолжение табл. 7 / Continuation of Table 7

Лизиноприл / Lisinopril							
Расчет затрат через дозировку 2,5 мг Cost calculation based on a 2,5 mg dose		Расчет затрат через дозировку 5 мг Cost calculation based on a 5 mg dose		Расчет затрат через дозировку 10 мг Cost calculation based on a 10 mg dose		Расчет затрат через дозировку 20 мг Cost calculation based on a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
10	0,29 [0,26; 0,34] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +82,76%; <i>n</i> = 66	10	0,18 [0,14; 0,26] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +72,30%; <i>n</i> = 210	10	0,13 [0,10; 0,18] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,019 +61,54%; <i>n</i> = 258	10	–
20	0,77 [0,64; 0,91] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +93,51%; <i>n</i> = 66	20	0,49 [0,35; 0,64] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +89,80%; <i>n</i> = 210	20	0,34 [0,25; 0,45] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +85,30%; <i>n</i> = 258	20	0,27 [0,20; 0,36] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +81,49%; <i>n</i> = 198
30	1,14 [0,88; 1,35] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +95,62%; <i>n</i> = 66	30	0,74 [0,51; 0,95] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +93,25%; <i>n</i> = 210	30	0,53 [0,36; 0,68] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +90,57%; <i>n</i> = 258	30	0,40 [0,29; 0,53] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +87,50%; <i>n</i> = 198
40	1,52 [1,17; 1,80] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +96,72%; <i>n</i> = 66	40	0,99 [0,68; 1,27] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +94,95%; <i>n</i> = 210	40	0,71 [0,48; 0,90] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +92,96%; <i>n</i> = 258	40	0,53 [0,39; 0,70] ¹ ¹ <i>p</i> < 0,001 +90,57%; <i>n</i> = 198
Эналаприл / Enalapril							
Доза* Dosage*		CER					
Расчет затрат через дозировку 5 мг Cost calculation based on a 5 mg dosage		0,05 [0,04; 0,08]; <i>n</i> = 260					
ДАД / DBP							
Каптоприл / Captopril							
Расчет затрат через дозировку 25 мг Cost calculation based on a 25 mg dose				Расчет затрат через дозировку 50 мг Cost calculation based on a 50 mg dose			
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
67	0,40 [0,16; 0,56] ² ² <i>p</i> < 0,001 +77,50%; <i>n</i> = 190	67	0,41 [0,31; 0,71] ²	67	0,41 [0,31; 0,71] ²		
75	0,47 [0,18; 0,63] ² ² <i>p</i> < 0,001 +80,86%; <i>n</i> = 285	75	² <i>p</i> < 0,001 +78,05%; <i>n</i> = 224	75	² <i>p</i> < 0,001 +78,05%; <i>n</i> = 224		
100	0,60 [0,24; 0,84] ² ² <i>p</i> < 0,001 +85,00%; <i>n</i> = 190	100	0,62 [0,47; 1,07] ² ² <i>p</i> < 0,001 +85,49%; <i>n</i> = 224	100	0,62 [0,47; 1,07] ² ² <i>p</i> < 0,001 +85,49%; <i>n</i> = 224		
150	0,85 [0,34; 1,26] ² ² <i>p</i> < 0,001 +89,42%; <i>n</i> = 190	150	0,88 [0,67; 1,61] ² ² <i>p</i> < 0,001 +89,78%; <i>n</i> = 224	150	0,88 [0,67; 1,61] ² ² <i>p</i> < 0,001 +89,78%; <i>n</i> = 224		
225	2,30 [0,89; 2,98] ² ² <i>p</i> < 0,001 +96,09%; <i>n</i> = 95	225	2,93 [2,30; 3,03] ² ² <i>p</i> < 0,001 +96,93%; <i>n</i> = 112	225	2,93 [2,30; 3,03] ² ² <i>p</i> < 0,001 +96,93%; <i>n</i> = 112		
300	3,07 [1,18; 3,98] ² ² <i>p</i> < 0,001 +97,07%; <i>n</i> = 95	300	3,90 [3,07; 4,04] ² ² <i>p</i> < 0,001 +97,70%; <i>n</i> = 112	300	3,90 [3,07; 4,04] ² ² <i>p</i> < 0,001 +97,70%; <i>n</i> = 112		
375	3,83 [1,48; 4,97] ² ² <i>p</i> < 0,001 +97,66%; <i>n</i> = 95	375	4,88 [3,83; 5,05] ² ² <i>p</i> < 0,001 +98,16%; <i>n</i> = 112	375	4,88 [3,83; 5,05] ² ² <i>p</i> < 0,001 +98,16%; <i>n</i> = 112		
450	4,60 [1,78; 5,97] ² ² <i>p</i> < 0,001 +98,05%; <i>n</i> = 95	450	5,86 [4,60; 6,06] ² ² <i>p</i> < 0,001 +98,47%; <i>n</i> = 112	450	5,86 [4,60; 6,06] ² ² <i>p</i> < 0,001 +98,47%; <i>n</i> = 112		
Лизиноприл / Lisinopril							
Расчет затрат через дозировку 2,5 мг Cost calculation based on a 2,5 mg dose		Расчет затрат через дозировку 5 мг Cost calculation based on a 5 mg dose		Расчет затрат через дозировку 10 мг Cost calculation based on a 10 mg dose		Расчет затрат через дозировку 20 мг Cost calculation based on a 20 mg dose	
Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
10	0,34 [0,28; 0,42] ² ² <i>p</i> < 0,011 +73,53%; <i>n</i> = 66	10	–	10	–	10	–

Окончание табл. 7 / End of Table 7

Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER	Доза* Dosage*	CER
20	0,90 [0,79; 1,23] ² ² p < 0,001 +90,00%; n = 44	20	0,57 [0,42; 0,75] ² ² p < 0,001 +84,22%; n = 140	20	0,40 [0,31; 0,52] ² ² p < 0,001 +77,50%; n = 172	20	0,32 [0,24; 0,43] ² ² p < 0,001 +71,88%; n = 132
30	1,41 [1,19; 1,96] ² ² p < 0,001 +93,62%; n = 44	30	0,90 [0,64; 1,14] ² ² p < 0,001 +90,00%; n = 140	30	0,63 [0,47; 0,81] ² ² p < 0,001 +85,72%; n = 172	30	0,51 [0,37; 0,65] ² ² p < 0,001 +82,36%; n = 132
40	1,88 [1,59; 2,61] ² ² p < 0,001 +95,22%; n = 44	40	1,20 [0,85; 1,52] ² ² p < 0,001 +92,50%; n = 140	40	0,85 [0,63; 1,08] ² ² p < 0,001 +89,42%; n = 172	40	0,68 [0,49; 0,87] ² ² p < 0,001 +86,77%; n = 132

Эналаприл / Enalapril

Доза* Dosage*	CER
Расчет затрат через дозировку 2,5 мг Cost calculation based on a 2,5 mg dosage	0,09 [0,05; 0,09]; n = 52

П р и м е ч а н и е . CEA – анализ «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis); CER – коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

*Дозировка иАПФ (мг), продемонстрировавшая клиническую эффективность.

¹p < 0,05 по сравнению с CER_{САД20/5} эналаприла.

²p < 0,05 по сравнению с CER_{ДАД20/2,5} эналаприла.

A b b r e v i a t i o n s : CER – cost-effectiveness ratio; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

*ACE inhibitor dosage (mg) that has demonstrated clinical efficacy.

¹p < 0,05 compared with the CER_{SBP20/5} of enalapril.

²p < 0,05 compared with the CER_{DBP20/2,5} of enalapril.

чае применения эналаприла для достижения эффективности необходимы меньшие затраты. При нормализации повышенного ДАД 8 таблетками (по 2,5 мг) эналаприла в день (суточная доза 20 мг) также наблюдается статистически значимое преимущество CER в сравнении с альтернативными изученными иАПФ (каптоприлом и лизиноприлом). Однако стоит отметить, что необходимость приема множества таблеток, даже в случае формирования таким образом необходимой дозы, может отрицательно влиять на приверженность пациентов к назначенной терапии. Детерминированный однофакторный анализ чувствительности, выполненный для CEA № 2 и CEA №3, не подтвердил их результаты.

Ограничения исследования:

- Клиническая эффективность суточных дозировок изучаемых иАПФ (каптоприла, лизиноприла и эналаприла) определялась на основании литературных данных.
- Исходили из того, что значения по клинической эффективности на основе литературных данных могут быть получены по результатам оценки одних суток фармакотерапии.
- Информация о клинической эффективности изучаемых иАПФ (каптоприла, лизиноприла и эналаприла) формировалась на

SRM, in which CER values were calculated separately for each dosage demonstrating clinical effectiveness (CEA No. 1), it was found that the CER values of enalapril, when used at a daily dose of 20 mg (intake of 4 tablets at a dose of 5 mg) were statistically significantly lower than the CER values of captopril and lisinopril when assessing the clinical effectiveness of normalizing SBP. It was also shown that the CER values of enalapril, when used at a daily dose of 20 mg (intake of 8 tablets at a dose of 2,5 mg) were statistically significantly lower than the CER values of captopril and lisinopril when assessing the clinical effectiveness of normalizing DBP.

Authors' contributions. All authors confirm that their authorship complies with the ICMJE criteria.

E.E. Izigina – performing the study, interpreting the results, statistical processing of data, preparing and editing the text, summarizing the study results, and formulating conclusions.

E.N. Yakusheva – developing the concept of the study, planning the study, summarizing the study results, and formulating conclusions.

G.B. Artemyeva – developing the concept of the study, planning the study, summarizing the study results, and formulating conclusions.

основании мер центральной тенденции и мер их изменчивости по литературным данным с учетом заявленных в исследовании дозировок/диапазона дозировок.

- В качестве критерия клинической эффективности рассматривалась способность изучаемых иАПФ снижать САД и ДАД на фоне патологических состояний, характеризующихся повышением АД (АГ, гипертензивный криз);
- Биоеквивалентность иАПФ (каптоприла, лизиноприла и эналаприла) разных производителей не учитывалась.
- Сбор литературных данных по каптоприлу, лизиноприлу и эналаприлу для расчета клинической эффективности проводился за временной промежуток 1955–2013 годов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведения фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – каптоприла, эналаприла и лизиноприла с использованием ГРЛС, в котором значения CER рассчитывались отдельно для каждой дозировки, продемонстрировавшей клиническую эффективность (СЕА № 1), было установлено, что значения CER эналаприла в случае его применения в суточной дозировке 20 мг, которая достигалась бы за счет приема 4 табл. по 5 мг, были статистически значимо меньше CER каптоприла и лизиноприла при оценке клинической эффективности по нормализации САД. Также показано, что значения CER эналаприла в случае его применения в суточной дозировке 20 мг, которая достигалась бы за счет приема 8 табл. по 2,5 мг, были статистически значимо меньше CER каптоприла и лизиноприла при оценке клинической эффективности по нормализации ДАД.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Е.Э. Изигина – проведение исследования, интерпретация результатов исследования, статистическая обработка данных, подготовка и

D.S. Titov – performing the study, interpreting the study results, preparing and editing the text, summarizing the study results, and formulating conclusions.

D.P. Bokova – performing the study, interpreting the study results, formulating conclusions, and designing the work.

Compliance with Ethical Principles. The authors state that approval from an ethics committee was not required, as the analysis involved anonymized medical records (archival materials) and no direct human participants.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

редактирование текста, обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Е.Н. Якушева – разработка концепции исследования, планирование исследования, обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Г.Б. Артемьева – разработка концепции исследования, планирование исследования, обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Д.С. Титов – проведение исследования, интерпретация результатов исследования, подготовка и редактирование текста, обобщение результатов исследования, формулировка выводов.

Д.П. Бокова – проведение исследования, интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, оформление работы.

Соответствие принципам этики. Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные медицинских карт (архивные материалы) и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селезнев С.В., Якушин С.С., Мыльников П.Ю. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг при неконтролируемой артериальной гипертензии: результаты пилотной части исследования // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023;31(2):195-202. DOI: 0.17816/PAVLOVJ119880.

REFERENCES

1. Seleznev S.V., Yakushin S.S., Mylnikov P.Yu. et al. Therapeutic drug monitoring in uncontrolled arterial hypertension: result of the pilot part of study. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(2):195-202. DOI: 0.17816/PAVLOVJ119880. (In Russ.)

2. Гленза А., Добрынина Н.В., Якушин С.С. Изучение некоторых предикторов возникновения атеросклероза у лиц с повышенным артериальным давлением и у больных с гипертонической болезнью в популяции региона с высоким уровнем смертности // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2024;12(2):221-228. DOI: 10.23888/HMJ2024122221-228.
3. Danaei G., Ding E.L., Mozaffarian D. et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors // PLoS Med. 2009;6(4):e1000058. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000058.
4. Ford E.S. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and non-hypertensive adults in the United States // Circulation. 2011;123(16):1737-144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005645.
5. Willey J.Z., Moon Y.P., Kahn E. et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study // J. Am. Heart Assoc. 2014;3(5):e001106. DOI: 10.1161/JAHA.114.001106.
6. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):230-239. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117.
7. Prabhakaran D., Anand S., Watkins D. et al.; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition // Lancet. 2018;391(10126):1224-1236. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32471-6.
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // Lancet. 2016;387(10022):957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
9. Corrao G., Zambon A., Parodi A. et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy // J. Hypertens. 2008;26(4):819-824. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
10. Ларина В.Н., Вартанян Е.А., Федорова Е.В. и др. Актуализация подходов к ведению пациентов в свете новых европейских рекомендаций по артериальной гипертензии: аналитический обзор // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2023;14(3):187-196. DOI: 10.17816/CS56784411.
11. Dyadyk A.I., Bagriy A.E., Lebed I.A. et al. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 1997;12(5):945-951. DOI: 10.1093/ndt/12.5.945.
12. Chalmers D., Dombey S.L., Lawson D.H. Post marketing surveillance of captopril (for hypertension): a preliminary report // Br. J. Clin. Pharmacol. 1987;24(3):343-349. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03179.x.
13. Maghraoui H., Zaouche K., Yahya Y. et al. Care of the hypertensive urgencies and emergencies in the emergency department // Tunis Med. 2019;97(3):468-475.
2. Glenza A., Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Study of some predictors of atherosclerosis in persons with elevated blood pressure and in patients with essential hypertension in the population of a region with a high mortality rate. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2024;12(2):221-228. DOI: 10.23888/HMJ2024122221-228. (In Russ.)
3. Danaei G., Ding E.L., Mozaffarian D. et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med*. 2009;6(4):e1000058. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000058.
4. Ford E.S. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and non-hypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123(16):1737-144. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005645.
5. Willey J.Z., Moon Y.P., Kahn E. et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3(5):e001106. DOI: 10.1161/JAHA.114.001106.
6. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):230-239. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117. (In Russ.)
7. Prabhakaran D., Anand S., Watkins D. et al.; Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group. Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet*. 2018;391(10126):1224-1236. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32471-6.
8. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
9. Corrao G., Zambon A., Parodi A. et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J. Hypertens*. 2008;26(4):819-824. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
10. Larina V.N., Vartanyan E.A., Fedorova E.V. et al. Updating approaches to patient management in the light of new European guidelines on arterial hypertension: analytical review. *Cardiosomatics*. 2023;14(3):187-196. DOI: 10.17816/CS56784411. (In Russ.)
11. Dyadyk A.I., Bagriy A.E., Lebed I.A. et al. ACE inhibitors captopril and enalapril induce regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant*. 1997;12(5):945-951. DOI: 10.1093/ndt/12.5.945.
12. Chalmers D., Dombey S.L., Lawson D.H. Post marketing surveillance of captopril (for hypertension): a preliminary report. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1987;24(3):343-349. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1987.tb03179.x.
13. Maghraoui H., Zaouche K., Yahya Y. et al. Care of the hypertensive urgencies and emergencies in the emergency department. *Tunis Med*. 2019;97(3):468-475.
14. Walley T., Winstanley P., Roberts D. et al. Adverse effects of captopril in hospital outpatients with hyper-

14. Walley T., Winstanley P., Roberts D. et al. Adverse effects of captopril in hospital outpatients with hypertension // *Postgrad. Med. J.* 1990;66(772):106-109. DOI: 10.1136/pgmj.66.772.106.
15. Mirdamadi A., Abrishamkar R., Kargaran A. Comparing outcomes of clonidine and captopril in patients with hypertensive urgency: A randomized clinical trial // *ARYA Atheroscler.* 2022;18(1):1-6. DOI: 10.48305/arya.v18i1.2146.
16. Rumboldt Z., Marinković M., Drinovec J. Enalapril versus captopril: a double-blind multicentre comparison in essential hypertension // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1988;8(3):181-188.
17. el-Mehairy M.M., Shaker A., Ramadan M. et al. Control of essential hypertension with captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981;11(5):469-475. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01152.x.
18. Rabinad Estrada E., Ingelmo Morin M., Martinez Amenos A. et al. Captopril in essential hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982;14(Suppl 2):103S-105S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02065.x.
19. Karlberg B.E., Asplund J., Nilsson O.R. et al. Captopril, an orally active converting enzyme inhibitor, in the treatment of primary hypertension. A controlled long-term study with reference to initial plasma renin activity // *Acta Med Scand.* 1981;209(4):245-252. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb11586.x.
20. Karlberg B.E., Asplund J., Wettre S. et al. Long-term experience of captopril in the treatment of primary (essential) hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982;14(Suppl 2):133S-137S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02070.x.
21. Bergstrand R., Herlitz H., Johansson S. et al. Effective dose range of enalapril in mild to moderate essential hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985;19(5):605-611. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02687.x.
22. Espinel C.H., Williams J.L., Coughlin S.S. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension // *Clin. Ther.* 1990;12(2):181-190.
23. Maclean D., Ramsay L.E., Richardson P.J. Enalapril and nifedipine in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a 6 month comparison // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990;30(2):203-211. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03766.x.
24. Akat P.B., Bapat T.R., Murthy M.B. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan and enalapril in patients of mild to moderate essential hypertension // *Indian J. Pharmacol.* 2010;42(3):153-156. DOI: 10.4103/0253-7613.66838.
25. Enalapril in essential hypertension: a comparative study with propranolol. Enalapril in Hypertension Study Group (UK) // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984;18(1):51-56. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05021.x.
26. Cooper W.D., Sheldon D., Brown D. et al. Post-marketing surveillance of enalapril: experience in 11,710 hypertensive patients in general practice // *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1987;37(301):346-349.
27. Alicajić F. Comparative evaluation of the antihypertensive efficacy of amlodipine versus enalapril // *Med. Arh.* 2009;63(1):42-43. (In Bosnian)
28. Hwang Y.S., Yen H.W. Efficacy of once-daily lisinopril monotherapy in systemic hypertension. *Postgrad. Med. J.* 1990;66(772):106-109. DOI: 10.1136/pgmj.66.772.106.
15. Mirdamadi A., Abrishamkar R., Kargaran A. Comparing outcomes of clonidine and captopril in patients with hypertensive urgency: A randomized clinical trial. *ARYA Atheroscler.* 2022;18(1):1-6. DOI: 10.48305/arya.v18i1.2146.
16. Rumboldt Z., Marinković M., Drinovec J. Enalapril versus captopril: a double-blind multicentre comparison in essential hypertension. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1988;8(3):181-188.
17. el-Mehairy M.M., Shaker A., Ramadan M. et al. Control of essential hypertension with captopril, an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1981;11(5):469-475. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01152.x.
18. Rabinad Estrada E., Ingelmo Morin M., Martinez Amenos A. et al. Captopril in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982;14(Suppl 2):103S-105S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02065.x.
19. Karlberg B.E., Asplund J., Nilsson O.R. et al. Captopril, an orally active converting enzyme inhibitor, in the treatment of primary hypertension. A controlled long-term study with reference to initial plasma renin activity. *Acta Med Scand.* 1981;209(4):245-252. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1981.tb11586.x.
20. Karlberg B.E., Asplund J., Wettre S. et al. Long-term experience of captopril in the treatment of primary (essential) hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1982;14(Suppl 2):133S-137S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb02070.x.
21. Bergstrand R., Herlitz H., Johansson S. et al. Effective dose range of enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985;19(5):605-611. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb02687.x.
22. Espinel C.H., Williams J.L., Coughlin S.S. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clin. Ther.* 1990;12(2):181-190.
23. Maclean D., Ramsay L.E., Richardson P.J. Enalapril and nifedipine in the treatment of mild to moderate essential hypertension: a 6 month comparison. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990;30(2):203-211. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1990.tb03766.x.
24. Akat P.B., Bapat T.R., Murthy M.B. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of telmisartan and enalapril in patients of mild to moderate essential hypertension. *Indian J. Pharmacol.* 2010;42(3):153-156. DOI: 10.4103/0253-7613.66838.
25. Enalapril in essential hypertension: a comparative study with propranolol. Enalapril in Hypertension Study Group (UK). *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984;18(1):51-56. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb05021.x.
26. Cooper W.D., Sheldon D., Brown D. et al. Post-marketing surveillance of enalapril: experience in 11,710 hypertensive patients in general practice. *J.R. Coll. Gen. Pract.* 1987;37(301):346-349.
27. Alicajić F. Comparative evaluation of the antihypertensive efficacy of amlodipine versus enalapril. *Med. Arh.* 2009;63(1):42-43. (In Bosnian)
28. Hwang Y.S., Yen H.W. Efficacy of once-daily lisinopril monotherapy in systemic hypertension.

28. Hwang Y.S., Yen H.W. Efficacy of once-daily lisinopril monotherapy in systemic hypertension // *Clin. Cardiol.* 1993;16(2):129-132. DOI: 10.1002/clc.4960160209.
29. Hirschl M.M., Bur A., Woisetschlaeger C. et al. Effects of candesartan and lisinopril on the fibrinolytic system in hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2007;9(6):430-435. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2007.06506.x.
30. Espinel C.H., Williams J.L., Coughlin S.S. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension // *Clin. Ther.* 1990;12(2):181-90.
31. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 1):330-338. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.330.
32. Hart W., Clarke R.J. ACE inhibition versus calcium antagonism in the treatment of mild to moderate hypertension: a multicentre study. Ireland-Netherlands Lisinopril-Nifedipine Study Group // *Postgrad. Med. J.* 1993;69(812):450-455. DOI: 10.1136/pgmj.69.812.450.
33. Taddei S., Omboni S., Ghiadoni L. et al. Combination of lisinopril and nifedipine GITS increases blood pressure control compared with single drugs in essential hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003;41(4):579-585. DOI: 10.1097/00005344-200304000-00010.
34. Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM // *Rev. Esp. Cardiol.* 1995;48(11):746-753. (In Spanish)
35. Strasser R.H., Puig J.G., Farsang C. et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension // *J. Hum. Hypertens.* 2007;21(10):780-787. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002220.
36. Lorimer A.R., Lyons D., Fowler G. et al. Differences between amlodipine and lisinopril in control of clinic and twenty-four hour ambulatory blood pressures // *J. Hum. Hypertens.* 1998;12(6):411-416. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000620.
37. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (дата обращения: 12.04.2024).
- Clin. Cardiol.* 1993;16(2):129-132. DOI: 10.1002/clc.4960160209.
29. Hirschl M.M., Bur A., Woisetschlaeger C. et al. Effects of candesartan and lisinopril on the fibrinolytic system in hypertensive patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2007;9(6):430-435. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2007.06506.x.
30. Espinel C.H., Williams J.L., Coughlin S.S. Enalapril and lisinopril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 1990;12(2):181-90.
31. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of 1 year of lisinopril treatment on cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;27(3 Pt 1):330-338. DOI: 10.1161/01.hyp.27.3.330.
32. Hart W., Clarke R.J. ACE inhibition versus calcium antagonism in the treatment of mild to moderate hypertension: a multicentre study. Ireland-Netherlands Lisinopril-Nifedipine Study Group. *Postgrad. Med. J.* 1993;69(812):450-455. DOI: 10.1136/pgmj.69.812.450.
33. Taddei S., Omboni S., Ghiadoni L. et al. Combination of lisinopril and nifedipine GITS increases blood pressure control compared with single drugs in essential hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003;41(4):579-585. DOI: 10.1097/00005344-200304000-00010.
34. Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM // *Rev. Esp. Cardiol.* 1995;48(11):746-753. (In Spanish)
35. Strasser R.H., Puig J.G., Farsang C. et al. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2007;21(10):780-787. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002220.
36. Lorimer A.R., Lyons D., Fowler G. et al. Differences between amlodipine and lisinopril in control of clinic and twenty-four hour ambulatory blood pressures. *J. Hum. Hypertens.* 1998;12(6):411-416. DOI: 10.1038/sj.jhh.1000620.
37. State Register of Medicines. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx> (accessed 12.04.2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Изигина Екатерина Эдуардовна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0001-7994-794X.

Якушева Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0001-6887-4888.

Артемьева Галина Борисовна – д-р мед. наук, доцент, заведующий центром менеджмента здра-

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina E. Izigina – Assistant, Department of Pharmacy Management and Economics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0001-7994-794X.

Elena N. Yakusheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0001-6887-4888.

Galina B. Artemyeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Center for Healthcare Management and Project Management, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0002-8946-7912.

воохранения и управления проектами ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия. ORCID: 0000-0002-8946-7912.

Титов Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия). ORCID: 0000-0002-4535-9549.

Бокова Дарья Павловна – студентка 4-го курса ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия.

Dmitry S. Titov – Cand. Sci. (Biol.), Head, Department of Pharmacy Management and Economics, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia. ORCID: 0000-0002-4535-9549.

Daria P. Bokova – 4th-year Student, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.



Противотуберкулезная иммунизация и ее осложнения у детей Оренбургской области

К.А. Панина¹, Т.Н. Игнатова¹, А.М. Михайловский¹, М.Б. Тен²

¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Оренбург, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Вакцина БЦЖ, разработанная французскими учеными Альбером Кальметом и Камилем Гереном в 1921 г., до настоящего времени остается эффективным методом специфической профилактики туберкулеза. Однако при применении вакцин БЦЖ/БЦЖ-М возможны поствакцинальные осложнения, что является одной из причин несогласия родителей на проведение вакцинации. Число таких отказов ежегодно растет, создавая актуальную медицинскую проблему. Кроме того, дети, не вакцинированные БЦЖ, попадают в группу повышенного риска заболевания туберкулезом.

Ц е л ь . Анализ случаев осложненного течения поствакцинального периода противотуберкулезной иммунизации в 2008–2022 гг. среди детей Оренбургской области и демонстрация на примере двух клинических случаев возможных клинических проявлений осложнений БЦЖ-вакцинации у детей.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Проведен клинико-эпидемиологический анализ всех случаев осложненного течения поствакцинального периода противотуберкулезной иммунизации у детей Оренбургской области в 2008–2022 гг. Использовали данные полицевого регистра контингентов Оренбургского областного клинического противотуберкулезного диспансера. Анализировались сведения, полученные в ходе непосредственного наблюдения за детьми и анализа медицинской документации (этапы первичной диагностики и верификации диагноза). Рассмотрены два клинических случая осложнений: БЦЖ-лимфаденита и БЦЖ-остита.

Р е з у л ь т а т ы . Показатель осложнений на 100 000 привитых варьировал от 21,6 в 2008 г. до 19,6 в 2022 г. и характеризовался волнообразной динамикой с тенденцией к снижению. Наиболее частыми осложнениями после вакцинации БЦЖ (51,3 % случаев) были воспаление регионарных лимфатических узлов (лимфаденит), холодные абсцессы (31,3 % случаев) и специфические воспаления костно-суставной системы (БЦЖ-оститы) – 12,5 % случаев.

З а к л ю ч е н и е . При применении БЦЖ/БЦЖ-М возможны поствакцинальные реакции и осложнения, и в связи с этим необходимо распространять фактические данные о крайне низкой вероятности возникновения у детей осложнений в поствакцинальном периоде противотуберкулезной иммунизации. Причиной отказа населения от вакцинации является недостаточная активная противотуберкулезная работа среди беременных женщин и молодых матерей, которым необходимо разъяснять необходимость прививки БЦЖ, знакомить их с особенностями вакцинального процесса у новорожденных. Рост отказов от прививки БЦЖ в регионе не зависит от возможных поствакцинальных осложнений. Представленные клинические примеры могут оказаться полезными для специалистов первичного звена педиатрической помощи (участковых педиатров, детских хирургов).

Ключевые слова: туберкулез, дети, вакцинация БЦЖ, осложнения.

Образец цитирования: Панина К.А., Игнатова Т.Н., Михайловский А.М., Тен М.Б. Противотуберкулезная иммунизация и ее осложнения у детей Оренбургской области // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):126-142. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-126-142

Поступила в редакцию 18.08.2025
Прошла рецензирование 25.09.2025
Принята к публикации 17.12.2025

Автор, ответственный за переписку
Игнатова Татьяна Николаевна: ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер». 460041, г. Оренбург, Нежинское шоссе, 6.
E-mail: tanyaignatova2801@mail.ru

Received 18.08.2025
Revised 25.09.2025
Accepted 17.12.2025

Corresponding author
Tatiana N. Ignatova: Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, 6, Nezhinskoe Shosse, Orenburg, 460041, Russia.
E-mail: tanyaignatova2801@mail.ru

Vaccination against tuberculosis and its complications in children of the Orenburg region

K.A. Panina¹, T.N. Ignatova¹, A.M. Mikhajlovsky¹, M.B. Ten²

¹Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Orenburg, Russia

²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine, developed by French scientists Albert Calmette and Camille Guérin in 1921, remains an effective method for the specific prevention of tuberculosis. However, post-vaccination complications are possible when using the BCG/BCG-M vaccines, which is one of the reasons of parental vaccination refusal. The number of such refusals increases annually, creating a pressing medical problem. Furthermore, non-BCG vaccinated children are at increased risk of tuberculosis.

A i m . Analysis of cases of complications following anti-tuberculosis vaccination in 2008–2022 among children of the Orenburg region and demonstration of possible clinical manifestations of complications of BCG vaccination in children using two case reports as an example.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . A clinical and epidemiological analysis of all cases of complications following anti-tuberculosis vaccination in children in the Orenburg region from 2008 to 2022 was performed. Data from the personal register at the Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary were used. Data from the follow-up of children and medical records (primary diagnostics and verification of diagnosis) were analyzed. Two clinical cases of complications were examined: BCG lymphadenitis and BCG osteitis.

R e s u l t s . The complication rate per 100 000 of vaccinated ranged from 21,6 in 2008 to 19,6 in 2022, showing a fluctuating trend with a downward trajectory. The most common complications following BCG vaccination (51,3% of cases) were inflammation in the regional lymph nodes (lymphadenitis), cold abscesses (31,3% of cases), and specific osteoarticular inflammation (BCG osteitis) – 12,5% of cases.

C o n c l u s i o n . Post-BCG/BCG-M vaccination reactions and complications are possible, and it is essential to spread the actual information regarding the extremely low risk of post-BCG complications in children. The reason for the population's refusal of BCG vaccination is the lack of active anti-tuberculosis campaigns among pregnant women and new mothers, who need to be educated about the necessity of BCG vaccination and introduced to the features of vaccination in newborns. The increase in BCG vaccination refusals in the region is not related to possible post-vaccination complications. The case reports presented may be useful for primary pediatric care specialists (primary care pediatricians and pediatric surgeons).

Keywords: tuberculosis, children, BCG vaccination, complications.

Citation example: Panina K.A., Ignatova T.N., Mikhajlovsky A.M., Ten M.B. Vaccination against tuberculosis and its complications in children of the Orenburg region. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):126-142. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-126-142

ВВЕДЕНИЕ

Вакцина БЦЖ, разработанная в 1921 г. французскими учеными: микробиологом Альбером Кальметом (Albert Calmette) и ветеринаром Камилем Гереном (Camille Guérin) – до сих пор остается эффективным методом специфической профилактики туберкулеза и используется во многих странах мира. С момента своего появления вакцина БЦЖ была внедрена в национальные программы иммунизации в различных государствах, что позволило значительно снизить заболеваемость и смертность от туберкулеза, особенно среди детей. Эффективность вакцины подтверждена множеством клинических исследова-

INTRODUCTION

The Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine, developed in 1921 by French scientists Albert Calmette, a microbiologist, and Camille Guérin, a veterinarian, remains an effective method for the specific prevention of tuberculosis and is used in many countries worldwide. Since its introduction, the BCG vaccine has been incorporated into national immunization programs in numerous countries, significantly reducing tuberculosis morbidity and mortality, particularly among children. The vaccine's effectiveness has been confirmed by numerous clinical studies, which have shown that it not only reduces the risk of the disease but also lessens the severity of

ний, которые показали, что она не только снижает риск заболевания, но и уменьшает тяжесть течения болезни в случае первичного инфицирования возбудителем туберкулеза [1–3]. Иммунизация БЦЖ-штаммом считается безопасной и эффективной процедурой, но, в связи с особенностями размножения живых вакцинных микобактерий в организме привитых детей, иногда может вызывать осложнения местного или системного характера, что зачастую становится поводом для отказа от этого метода профилактики.

Живые микобактерии штамма БЦЖ-1 обладают определенными биологическими и иммунологическими свойствами и, размножаясь в организме привитого, приводят к формированию длительного иммунитета против туберкулеза [4, 5]. При применении вакцины БЦЖ/БЦЖ-М возможны поствакцинальные осложнения, что является одной из причин отказа родителей от вакцинации. Поэтому необходимо транслировать фактические данные о крайне низкой вероятности возникновения у детей осложнений в поствакцинальном периоде, которые в последние годы не превышают 0,02 %, т.е. один-два случая на 100 тыс. доз вакцины [6–8]. Общее число осложнений после вакцинации БЦЖ составляет 0,02–1,2 %, после ревакцинации – 0,003%. Осложнения в виде БЦЖ-лимфаденитов и холодных абсцессов, по данным [9], составляют не более 0,01–0,02 % от числа привитых.

В Оренбургской области наблюдается тревожная тенденция: несмотря на сокращение общего числа новорожденных детей, количество отказов матерей от вакцинации против туберкулеза неуклонно растет. За период с 2018 по 2022 г. случаи таких отказов увеличились с 849 до 1057, в общей сложности за пять лет зарегистрировано 4719 отказов. Это вызывает серьезное беспокойство, поскольку дети, не получившие БЦЖ-прививку, попадают в группу повышенного риска заболевания туберкулезом, включая развитие наиболее тяжелых его форм с летальным исходом [10]. Ситуация требует пристального внимания и принятия мер для повышения уровня вакцинации.

Следует отметить, что основная причина того, что младенцы не получают прививки вовремя или вовсе не получают их в первый год жизни – это медицинские противопоказания, обусловленные состоянием здоровья ребенка. Родители же часто отказываются от вакцинации по личным убеждениям, чаще всего из-за страха перед возможными побочными эффектами после при-

the disease in primary infection with *Mycobacterium (M.) tuberculosis* (MBT) [1–3]. Immunization with the BCG strain is considered a safe and effective procedure. However, due to the specifics of live vaccine mycobacteria growth in vaccinated children, it can sometimes cause local or systemic complications, which often becomes a reason for refusal of this method of prevention.

Live mycobacteria of the BCG-1 strain have certain biological and immunological properties and, multiplying in the vaccinated body, lead to the formation of long-term immunity to tuberculosis [4, 5]. When using the BCG/BCG-M vaccine, post-vaccination complications are possible, which is one of the reasons for parental vaccination refusal of vaccination. Therefore, it is necessary to spread the factual data on the extremely low probability of post-BCG complications in children, which in recent years, have not exceeded 0,02%, i.e. one or two cases per 100 thousand doses of the vaccine [6–8]. The total number of complications after BCG vaccination is 0,02–1,2%, after revaccination – 0,003%. Such complications as BCG lymphadenitis and cold abscesses make up no more than 0,01–0,02% of the number of vaccinated [9].

A disturbing trend is being observed in the Orenburg region: despite a decline in the overall number of newborns, the number of mother's refusal of BCG vaccination is steadily increasing. Between 2018 and 2022, such refusals have mounted from 849 to 1057, with a total of 4,719 refusals recorded over the five-year period. This is a serious concern, as children who have not received the BCG vaccine are at increased risk of tuberculosis, including developing its most severe and fatal forms [10]. This situation requires close attention and measures to raise a vaccination rate.

It should be noted that the main reason why infants fail to receive vaccines in a timely manner or at all in the first year of life is medical contraindications due to the child's health. Parents often refuse vaccination for personal ideologies, most often due to fear of possible side effects after vaccination and the mistaken belief that the child is not at risk of contamination of infectious diseases. Insufficient health communication among parents leads to a lack of understanding of the importance of vaccination and, consequently, to unjustified refusals and doubts about its necessity. Simply put, medical contraindications are an objective reason, while fear of side effects and lack of information are subjective reasons for low vaccination coverage among children in the first year of life. These subjective reasons can be eliminated by raising parental

вивки и ошибочной уверенности в том, что ребенок не подвержен риску заражения инфекционными болезнями. Недостаточная разъяснительная работа врачей с родителями приводит к непониманию важности вакцинации и, как следствие, к неоправданным отказам от прививок и сомнениям в их необходимости. Проще говоря, медицинские противопоказания – объективная причина, а страх перед побочными эффектами и недостаток информации – субъективные причины низкого охвата вакцинацией среди детей первого года жизни. Эти субъективные причины можно устранить, повысив информированность родителей о пользе вакцинации и развеяв их опасения [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ случаев осложненного течения поствакцинального периода противотуберкулезной иммунизации в 2008–2022 гг. среди детей Оренбургской области и демонстрация на примере двух клинических случаев возможных клинических проявлений осложнений БЦЖ-вакцинации у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен клинико-эпидемиологический анализ всех случаев осложненного течения поствакцинального периода противотуберкулезной иммунизации у детей Оренбургской области в 2008–2022 гг. Использовали полицевой регистр контингентов областного противотуберкулезного диспансера. Представляя клинические случаи осложнений первичной вакцинации БЦЖ, использовали данные, полученные в ходе непосредственного наблюдения за детьми и анализа медицинской документации (этапы первичной диагностики и верификации диагноза). Исследование включало в себя тщательное изучение медицинской карты наблюдения каждого ребенка (анамнез), детальное описание клинической картины заболевания, включая все симптомы и их динамику. Рентгенография костей и суставов (в случае оститов) позволила оценить их структурное состояние и выявить патологические изменения. В рамках лабораторной диагностики проводились, помимо стандартных анализов крови и мочи, специфические исследования, направленные на выявление туберкулезного поствакцинального процесса (патоморфологическое исследование операционного материала). В обязательном порядке применялись кожные пробы с использованием Диаскинтеста – рекомбинантного туберкулезного аллергена, а также

awareness of the benefits of vaccination and allaying their concerns [11].

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of cases of complications following anti-tuberculosis vaccination in 2008–2022 among children of the Orenburg region and demonstration of possible clinical manifestations of complications of BCG vaccination in children using two clinical cases as an example.

MATERIALS AND METHODS

A clinical and epidemiological analysis of all cases of complications following anti-tuberculosis vaccination in children in the Orenburg Region from 2008 to 2022 was performed. The register of patients of the Regional Anti-Tuberculosis Dispensary was used. When presenting clinical cases of complications following primary BCG vaccination, data obtained during the follow-up of children and analysis of medical records (primary diagnostics and verification of diagnosis) were used. The study included a thorough review of each child's medical history and a detailed description of the clinical presentation, including all symptoms and their dynamics. Radiography of bones and joints (in cases of osteitis) allowed for an assessment of their structure and identification of pathological changes. In addition to routine blood tests and urinalysis, laboratory diagnostics included specific tests for post-vaccination tuberculosis (pathomorphological examination of surgical specimens). Skin tests such as Diaskintest, recombinant tuberculosis allergen, and the Mantoux test with 2 tuberculin units (TU) were mandatory. Molecular genetic studies were also performed to detect the genetic material of the vaccine strain of *M. tuberculosis* in biological samples (surgical wound cytology, soft tissue biopsy, and surgical specimens from affected lymph nodes as well as bones and joints). To speed up diagnostics, an automated bacteriological analyzer BACTEC (GALEN, Russia) was used. This device enables rapid detection of MBT, including the vaccine strain, in various samples (excluding blood), and determination of their susceptibility to anti-tuberculosis drugs, which is crucial for choosing the optimal treatment regimen. In both cases, pathological examination of the biopsy tissues was carried out, allowing for histological evaluation and confirmation of the diagnosis suspected.

According to the current recommendations for preventive vaccination against tuberculosis in children [12], the algorithm for diagnosing post-vaccination complications includes several stages depending on the clinical setting.

реакция Манту с 2 туберкулиновыми единицами (ТЕ). Кроме того, были проведены молекулярно-генетические исследования с целью обнаружения генетического материала вакцинного штамма микобактерий туберкулеза в биологических образцах (цитологическое исследование отделяемого из операционной раны, биопсия мягких тканей, операционный материал при поражении лимфатических узлов, костно-суставной системы), взятых у пациентов. Для ускорения диагностического процесса использовался автоматический бактериологический анализатор ВАСТЕС (ГАЛЕН, Россия). Этот аппарат позволяет быстро выявлять микобактерии туберкулеза, в том числе вакцинного штамма, в различных образцах (за исключением крови), и определять их чувствительность к противотуберкулезным препаратам, что крайне важно для выбора оптимальной схемы лечения. В обоих случаях проводились патоморфологические исследования тканей, полученных путем биопсии, что позволило оценить гистологическую картину и подтвердить предполагаемый диагноз.

Согласно актуальным рекомендациям по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей [12], алгоритм диагностики поствакцинальных осложнений включает несколько этапов в зависимости от условий оказания медицинской помощи.

Этап 1. Педиатр отмечает в медицинской документации ребенка реакцию на введение вакцины в возрасте 1, 3, 6 и 12 мес – до заживления местной прививочной реакции. При осмотре обращают внимание на место введения вакцины, состояние региональных (подмышечных, над- и подключичных) лимфатических узлов.

Этап 2. Фтизиатр определяет объем диагностических методов для подтверждения диагноза осложнения на основании его клинических проявлений, в том числе лабораторные (общий анализ крови и мочи), иммунодиагностические (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным) и лучевые (по показаниям).

Этап 3. Дообследование в специализированной противотуберкулезной медицинской организации для уточнения диагноза и назначения лечения. В условиях противотуберкулезного диспансера или специализированного стационара проводят дополнительно компьютерную томографию (КТ) грудной клетки в следующих случаях:

- при выявлении на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений;

Stage 1. A pediatrician records the child's reactions to vaccine administration at ages 1, 3, 6, and 12 months – until the local skin lesion has healed. During the examination, attention is paid to the injection site and the condition of the regional (axillary, supra- and infraclavicular) lymph nodes.

Stage 2. A tuberculosis specialist determines the range of diagnostic methods to confirm the diagnosis of a complication based on its clinical manifestations, including laboratory (complete blood count and urinalysis), immunodiagnostic (Mantoux test with 2 TU PPD-L, test with recombinant tuberculosis allergen) and radiographic (if indicated).

Stage 3. A follow-up examination at a specialized medical facility is required to confirm the diagnosis and prescribe treatment. At a tuberculosis dispensary or specialized hospital, a chest computed tomography (CT) is also performed in the following cases:

- when pathological changes are detected on a plain chest X-ray;

- when detecting osteoarticular pathology (CT allows to identify foci of destruction – most often in the epimetaphyseal portions of long tubular bones, the presence of sequestrs, and thickening of soft tissues around the joints);

- in positive recombinant tuberculosis allergen testing.

Stage 4. Verification of the diagnosis of complications and specific treatment.

A particular attention was paid to the use of innovative methods of tuberculosis diagnostics in children. In addition to routine molecular genetic methods, the T-SPOT.TB test (interferon gamma release assay – IGRA) was used. The advantage of the T-SPOT.TB and Diaskintest over the Mantoux test with 2TU PPD-L is the ability to differentiate between tuberculosis caused by virulent strains of MBT and the BCG vaccine strain, with a minimal risk of false-positive and equivocal results. The T-SPOT.TB test was first used in 2022 for the differential diagnosis of BCG osteitis in a child, and again, in 2024 in a similar clinical situation.

Each phase of the study, from history taking to interpreting the results of tests and diagnostics workup, was carefully documented and analyzed to ensure the objectivity and scientific validity of the data obtained.

RESULTS

If we consider the complication rate per 100 000 vaccinated individuals, it varied from 21,6 in 2008 to 19,6 in 2022 with a wave-like dynamics and a downward trend (Fig. 1). This indicates a decrease in the

– при выявлении костно-суставной патологии (КТ позволяет выявить очаги деструкции – чаще в эпиметафизарных отделах длинных трубчатых костей, наличие секвестров, уплотнение мягких тканей около суставов);

– при положительной реакции на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

Этап 4. Верификация диагноза осложнений и специфическое лечение.

Особое внимание в обследовании детей уделялось использованию инновационных методов диагностики туберкулеза. Помимо традиционных молекулярно-генетических методов, применялся метод T-SPOT.TB (анализ высвобождения гамма-интерферона – IGRA). Преимущество T-SPOT.TB и Диаскинтеста в сравнении с пробой Манту с 2ТЕ ППД-Л заключается в возможности проведения дифференциальной диагностики туберкулеза, вызванного вирулентными штаммами *M. tuberculosis* и вакцинальным штаммом БЦЖ, с минимальным риском ложноположительных и неопределенных результатов. Тест T-SPOT.TB был впервые использован в 2022 г. для дифференциальной диагностики БЦЖ-остита у ребенка, а в 2024 г. – повторно, в аналогичной клинической ситуации.

Каждый этап исследования, от сбора анамнеза до интерпретации результатов анализов и диагностических процедур, был тщательно задокументирован и проанализирован для обеспечения объективности и научной достоверности полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Если рассматривать показатель осложнений на 100 000 привитых, то он варьировал от 21,6 в 2008 г. до 19,6 в 2022 г. с волнообразной динамикой с тенденцией к снижению (рис. 1). Это свидетельствует о снижении частоты осложнений на 9,3 % за весь период с 2008 по 2022 г., среднегодовой темп снижения составил 0,6 %. Следует отметить, что в 2009 г. показатель осложнений на 100 тыс. привитых достиг 62,6, тем самым став максимальным за указанный период. В 2020 г. осложнений диагностировано не было. Таким образом, наблюдается явная тенденция к уменьшению количества осложнений. В целом частота осложнений была низкой: от 0,01 до 0,08 % после вакцинации БЦЖ и от 0,009 до 0,06 % после ревакцинации (табл. 1).

На основании приказа Министерства здравоохранения России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилак-

complication rate by 9.3% over the entire period from 2008 to 2022. The average annual decline rate was 0,6%. It should be noted that in 2009, the complication rate per 100 000 vaccinated people reached 62,6, thereby becoming the maximum for this period. In 2020, no complications were diagnosed. Thus, there is a clear trend towards a decrease in the number of complications. In general, the complication rate was low: from 0,01 to 0,08% after BCG vaccination and from 0,009 to 0,06% after revaccination (Table 1).

Based on Order No. 1122n of the Russian Ministry of Health dated December 6, 2021, On Approval of the National Immunization Schedule, the Immunization Schedule for Epidemiological Indications, and the Procedure for Conducting Immunizations¹, since January 1, 2023, all newborns in the Orenburg region are to be vaccinated against tuberculosis on days 3–7 of life with the BCG-M vaccine; if there are people with tuberculosis in the newborn's environment, the BCG vaccine is administered. Children aged 6–7 years are revaccinated with the BCG vaccine. Prior to 2023, the BCG vaccine (BCG-M – according to individual indications) was used.

The decrease in the incidence of complications following BCG vaccination, coupled with an increase in parental refusal of tuberculosis vaccination, leads to conclude that the increase in BCG vaccination refusal in the region is not related to possible post-vaccination complications. The leading reason for vaccination refusal among the population is the lack of active educational outreach to pregnant women and new mothers, who should be informed about the necessity of BCG vaccination and the specifics of the vaccination in newborns.

Table 2 and Fig. 2 present the structure of various complications after BCG vaccination and revaccination. The most common complications after BCG vaccination (51,3% of cases) were inflammation of the regional lymph nodes (lymphadenitis), cold abscesses (31,3% of cases), and specific osteoarticular inflammation (BCG osteitis) – 12,5% of cases. After revaccination, the frequency of complications was significantly lower: only 5 cases of cold abscesses and 1 case of inflammation in lymph nodes (lymphadenitis) were recorded. It is important to note that during the entire 15-year follow-up, not a single patient experienced a fatal systemic BCG infection. This indicates the high safety of the vaccine during

¹ On Approval of the National Immunization Schedule, the Immunization Schedule for Epidemiological Indications, and the Procedure for Conducting Immunizations: Order No. 1122n of the Russian Ministry of Health, December 6, 2021. URL: <https://base.garant.ru/403258640/> (accessed 10.12.2025).

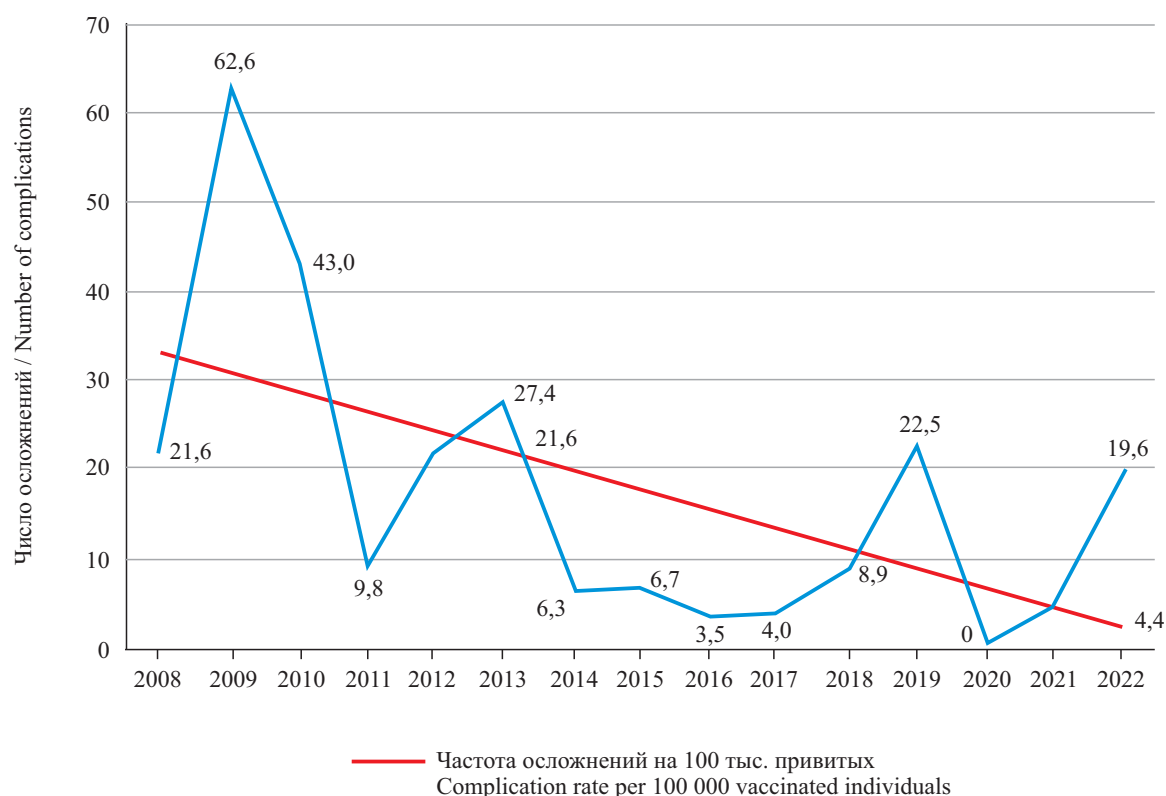


Рис. 1. Динамика регистрации осложнений противотуберкулезной иммунизации детей Оренбургской области в 2008–2022 гг.

Fig. 1. Dynamics of complications following BCG vaccination in children in the Orenburg region during 2008–2022

Таблица 1. Динамика регистрации осложнений противотуберкулезной иммунизации детей Оренбургской области в 2008–2022 гг.

Table 1. Dynamics of complications following BCG vaccination in children in the Orenburg region during 2008–2022

Год Year	Осложнения вакцинации Complications of vaccination		Осложнения ревакцинации Complications of revaccination	
	<i>n</i>	в процентах от общего количества осложнений as a percentage of the total number of complications	<i>n</i>	в процентах от общего количества осложнений as a percentage of the total number of complications
2008	6	8,1	1	16,7
2009	21	28,4	0	0
2010	13	17,5	1	16,7
2011	3	4,1	0	0
2012	4	5,4	3	50,0
2013	9	12,1	0	0
2014	2	2,7	0	0
2015	2	2,7	0	0
2016	1	1,4	0	0
2017	2	2,7	1	16,7
2018	4	5,4	0	0
2019	4	5,4	0	0
2020	0	0	0	0
2021	1	1,4	0	0
2022	4	5,4	0	0
Всего / Total...	74	100,0	6	100,0

тических прививок по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»¹, с 01.01.2023 в Оренбургской области вакцинация против туберкулеза проводится всем новорожденным на 3–7-й день жизни вакциной БЦЖ-М; при наличии в окружении новорожденного больных туберкулезом – вакциной для профилактики туберкулеза БЦЖ. Ревакцинация детям в 6–7 лет проводится вакциной БЦЖ. До 2023 г. использовалась вакцина БЦЖ (БЦЖ-М – по индивидуальным показаниям).

Снижение частоты осложнений после вакцинации БЦЖ при одновременном росте частоты отказов родителей от прививки против туберкулеза позволяет сделать следующий вывод: рост отказов от прививки БЦЖ в области не зависит от возможных поствакцинальных осложнений. Ведущей причиной отказа населения от вакцинации является недостаточная активная просветительская работа среди беременных женщин, молодых матерей, которым необходимо разъяснять необходимость прививки БЦЖ, знакомить их с особенностями вакцинального процесса у новорожденных.

В табл. 2 и на рис. 2 представлена структура различных осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ. Наиболее частыми осложнениями после вакцинации БЦЖ (51,3 % случаев) были воспаление регионарных лимфатических узлов (лимфаденит), холодные абсцессы (31,3 % случаев) и специфические воспаления костно-суставной системы (БЦЖ-оститы) – 12,5 % случаев. После ревакцинации частота осложнений была значительно ниже: зарегистрировано всего 5 случаев холодных абсцессов и 1 случай воспаления лимфатических узлов (лимфаденита). Важно отметить, что за весь 15-летний период наблюдения ни один из пациентов не столкнулся с генерализованной БЦЖ-инфекцией со смертельным исходом. Это свидетельствует о высокой безопасности вакцины в рассматриваемый период, а также отражает тщательный отбор новорожденных с адекватной реакцией иммунной системы (индикатор иммунного статуса пациента).

У одного ребенка холодный абсцесс возник в течение месяца после прививки, у 22 детей – спустя 2–3 мес, и лишь у двоих – после ревакцинации БЦЖ. Самые серьезные последствия наблю-

the period studied and also reflects the careful selection of newborns with an adequate immune response (an indicator of the patient's immune status).

In one child a cold abscess occurred within a month after vaccination, in 22 children – 2–3 months after vaccination, and only two after revaccination. The most serious complications observed in cases of osteoarticular involvement. Inflammation in bone tissue (osteitis) of various locations was diagnosed 12 months after the primary vaccination in 10 children. In these cases, localized inflammation was observed in tubular or flat bones, such as the humerus, sternum, ribs, vertebrae, and femur. Such bone lesions were usually accompanied by fistula formation and/or impaired motor function of the extremities.

Present clinical cases.

Case Report 1. Child K., a girl, was born on May 25, 2021. The child of the second normal pregnancy, second full-term delivery. Birth weight 3520 g, height 52 cm, Apgar score 8–9. Intradermal BCG vaccination at a dose of 0,05 mg was performed in the maternity hospital on the third day of life. The local vaccinal inflammatory reaction evolved without complications, and a post-vaccination mark, a 4 mm scar formed by the child's sixth month of life. At the age of 1 year and 4 months, the mother noticed a swelling in the chest area (she believed it to be a result of an injury the child received while playing). On September 16, 2022, the skin in the area of this lesion began to redden, and the child became restless. She sought help from a pediatric surgeon at the local clinic. Objective status: a tumor-like lesion measuring 2,0×1,5 cm is determined at the right 3rd–4th ribs along the midclavicular line, moderately painful, the skin above it is hyperemic, hot to the touch, with the positive fluctuation sign. With a preliminary diagnosis of a cyst in the chest area, infected the child was hospitalized in the Orenburg Children's Surgery Center on September 20, 2022. Chest CT examination from 22.09.2022 (Fig. 3): fields in the lung are without focal and infiltrative changes. The trachea and large bronchi are patent, the lumen is free. The mediastinum is not displaced, structural. No fluid in the pleural cavity. In the subcutaneous fat tissue of the anterior chest wall, more on the right, at the level of the cartilages of the right 3rd and 4th ribs and the lower half of the xiphoid process (to the left edge), widely and closely adjacent to the locally thickened muscle layer up to 5 mm, a cystic formation measuring 40×15×30 mm is determined, in a capsule 1,5–2 mm thick.

23.09.2022 the skin lesion was removed, and material for pathomorphological and molecular

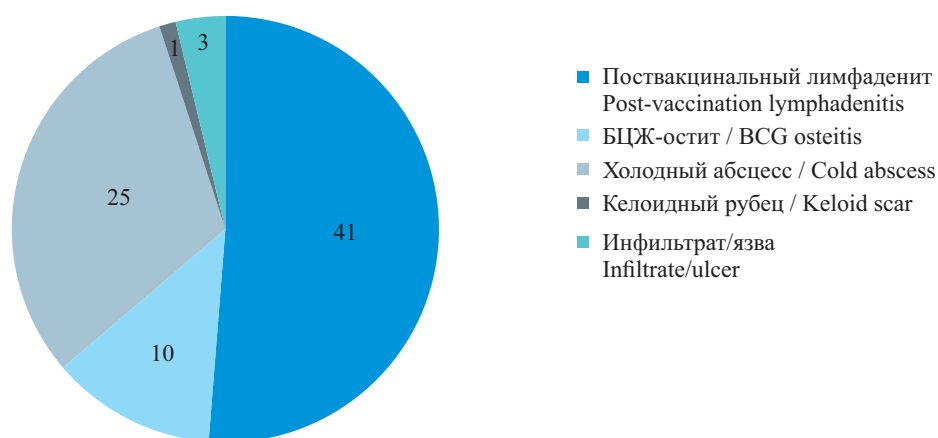
¹ Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок: приказ Министерства здравоохранения России от 06.12.2021 № 1122н. URL: <https://base.garant.ru/403258640/> (дата обращения: 10.12.2025).

Таблица 2. Структура осложнений противотуберкулезной иммунизации у детей Оренбургской области в 2008–2022 гг.
Table 2. The structure of complications following BCG vaccination in children in the Orenburg region during 2008–2022

Год Year	Поствакциналь- ный лимфаденит BCG lymphadenitis		БЦЖ-остит BCG osteitis		Холодный абсцесс Cold abscess		Келоидный рубец Keloid scar		Инфильтрат/ язва Infiltrate/ulcer		Итого Total in line	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
2008	5	12,2	0	0,0	1	4,0	1	100,0	0	0,0	7	8,75
2009	15	36,6	3	30,0	2	8,0	0	0,0	1	100,0	21	26,25
2010	9	22,0	3	30,0	2	8,0	0	0,0	0	0,0	14	17,5
2011	1	2,4	0	0,0	2	8,0	0	0,0	0	0,0	3	3,75
2012	2	4,9	0	0,0	5	20,0	0	0,0	0	0,0	7	8,75
2013	3	7,3	2	20	4	16,0	0	0,0	0	0,0	9	11,25
2014	1	2,4	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	2	2,5
2015	0	0,0	1	10	1	4,0	0	0,0	0	0,0	2	2,5
2016	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	1	1,25
2017	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	1	1,25
2018	2	4,9	0	0,0	1	4,0	0	0,0	1	33,3	4	5,0
2019	0	0,0	0	0,0	3	12,0	0	0,0	1	33,3	4	5,0
2020	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2021	0	0,0	0	0,0	1	4,0	0	0,0	0	0,0	1	1,25
2022	3	7,3	1	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	4	5,0
Всего / Total	41	100,0	10	100,0	25	100,0	1	100,0	3	100,0	80	100,0

дались при поражении костей и суставов. Воспаление костной ткани (остит) различной локализации было диагностировано преимущественно через 12 мес после первичной вакцинации у 10 детей. В этих случаях отмечалось локализованное воспаление в трубчатых или плоских костях, таких как плечевая, грудин, ребра, позвонки и бедренная кость. Подобные костные поражения обычно сопровождалось образованием свищей и/или нарушением двигательной функции конечностей.

genetic testing was taken (polymerase chain reaction (PCR) of samples from the cyst for MBT DNA). Result of PCR diagnostics for MBT DNA from 29.09.2022: MBT DNA, *M. bovis* BCG was detected. The girl was hospitalized in the Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary (ORCATD) on 30.09.2022. Recombinant tuberculosis allergen testing from 04.10.2022 was negative. From a history: the Mantoux reaction from 13.05.2022 – papule of 4 mm (equivocal result). The result of the pathomorphological examination dated 05.10.2022: granulo-

**Рис. 2.** Структура осложнений, возникших после вакцинации вакциной БЦЖ, в 2008–2022 гг. в Оренбургской области**Fig. 2.** The structure of complications following BCG vaccination in children in the Orenburg region during 2008–2022

Приводим клинические случаи.

Клинический случай 1. Ребенок К., девочка, родилась 25.05.2021. Ребенок от второй нормально протекавшей беременности, вторых срочных родов. Масса тела при рождении 3520 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Иммунизация вакциной БЦЖ в дозе 0,05 мг внутрикожно была проведена в родильном доме на 3-й день жизни. Местная воспалительная прививочная реакция эволюционировала без осложнений, сформировался поствакцинальный знак – рубчик 4 мм – к 6-му месяцу жизни ребенка. В возрасте 1 год 4 мес мать заметила объемное образование в области грудной клетки (считала его травмой, полученной ребенком при игре). 16.09.2022 в области этого образования кожа начала краснеть, появилось беспокойство ребенка. За помощью обратилась к детскому хирургу в поликлинику по месту жительства. Объективный статус: в области 3–4-го ребра справа по среднеключичной линии определяется опухолевидное образование размерами 2,0×1,5 см, умеренно болезненное, кожа над ним гиперемированная, горячая на ощупь, симптом флюктуации положительный. С предварительным диагнозом: киста в области грудной клетки, инфицированная – ребенок госпитализирован в центр детской хирургии г. Оренбурга 20.09.2022. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 22.09.2022 (рис. 3): легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Трахея, крупные бронхи проходимы, просвет свободен. Средостение не смещено, структурно. Жидкости в плевральной полости нет.

matous inflammation, most likely of mycobacterial. A clinical diagnosis was made on October 3, 2022: BCG lymphadenitis, dispensary follow-up group (FG) VB. From 30.09.2022 to 17.10.2022, treatment was carried out in the Pediatric Department of the ORCATD: isoniazid (0,15 mg), rifampicin (0,075 mg). The child's condition improved significantly. A further preventive therapy for 6 months was carried out on an outpatient basis – isoniazid 0,15 mg, rifampicin 0,075 mg+ vitamins and hepatoprotective agents. The child was followed-up by a tuberculosis specialist for 2 years according to FG VB. At the next follow-up examination (27.02.2024): the Mantoux test – a 7 mm papule; negative Diaskintest; plane chest X-ray – no abnormalities. In March 2024, the patient was discharged from the outpatient clinic with a diagnosis of conditions following BCG-induced anterior chest wall lymphadenitis.

Case Report 2. Child G., a boy, was born on December 11, 2022. Full-time delivery, birth weight 3340 g, height 45 cm, vaccinated with BCG-M at 4 months (at birth: congenital malformation – cystic dysplasia of the kidneys, congenital chronic kidney disease, acute kidney injury due to chronic kidney disease. Right-sided cryptorchidism. Neonatal jaundice). Before vaccination at the age of 4 months, on April 18, 2023, the Mantoux test was negative. Tuberculosis in the child's family has been excluded – the parents' fluorography results are provided. Post-vaccination reactions were absence, the child was followed-up by specialists for cystic dysplasia of the

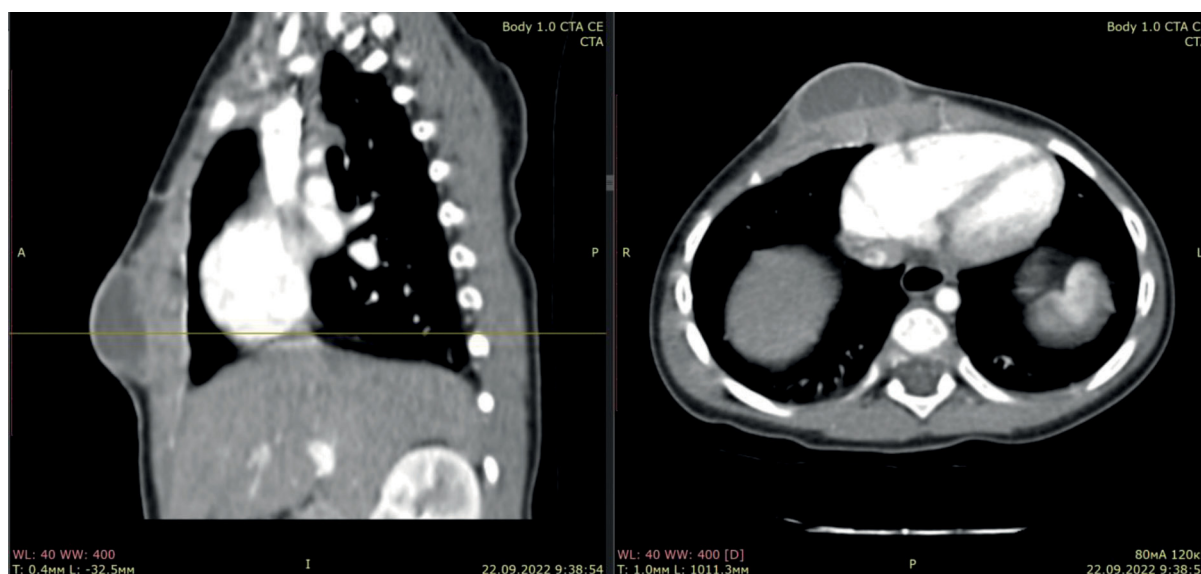


Рис. 3. Томограммы органов грудной полости до (слева) и после (справа) контрастного усиления (Ультравист 370)
Fig. 3. Tomograms of the chest before (left) and after (right) contrast enhancement (Ultravist 370)

В подкожно-жировой клетчатке передней грудной стенки, больше справа, располагаясь на уровне хрящевых отделов 3-го и 4-го правых ребер и нижней половины тела мечевидного отростка грудины (до левого края), широко и тесно прилежит к локально утолщенному до 5 мм мышечному слою, определяется кистозное образование размером 40×15×30 мм, в капсуле толщиной 1,5–2 мм.

23.09.2022 проведена операция – удаление образования кожи, взят материал для патоморфологического и молекулярно-генетического исследований: полимеразной цепной реакции (ПЦР) содержимого кисты на ДНК микобактерии туберкулеза (МБТ). Результат ПЦР-диагностики на ДНК МБТ от 29.09.2022: обнаружена ДНК МБТ, *Mycobacterium (M.) bovis* BCG. Девочка была госпитализирована в Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер (ООКПТД) 30.09.2022. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным от 04.10.2022 г. – отрицательная. Из анамнеза: реакция Манту от 13.05.2022 – папула 4 мм (результат сомнительный). Результат патоморфологического исследования от 05.10.2022: гранулематозное воспаление, вероятнее всего микобактериальной природы. 03.10.2022 поставлен клинический диагноз: лимфаденит передней грудной стенки БЦЖ-этиологии, группа диспансерного наблюдения (ГДН) ВБ. С 30.09.2022 по 17.10.2022 проведено лечение в условиях детского отделения ООКПТД: изониазид (0,15 мг), рифампицин (0,075 мг). Состояние ребенка значительно улучшилось. Дальнейший превентивный курс терапии в течение 6 месяцев проведен амбулаторно – изониазид 0,15 мг, рифампицин 0,075 мг на фоне витаминов и гепатопротекторов. Ребенок наблюдался у врача-фтизиатра регулярно в течение 2 лет по ГДН ВБ. При очередном контрольном обследовании 27.02.2024: проба Манту – папула 7 мм; проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) – отрицательная; обзорная рентгенография органов грудной клетки – патологии не выявлено. В марте 2024 г. пациентка была снята с диспансерного наблюдения с диагнозом: состояния после лимфаденита передней грудной стенки БЦЖ-этиологии.

Клинический случай 2. Ребенок Г., мальчик, родился 11.12.2022. Родился в срок, масса тела при рождении 3340 г, рост 45 см, привит БЦЖ-М в 4 мес (при рождении: врожденный порок развития – кистозная дисплазия почек, врожденная хроническая болезнь почек, острое

kidneys, and the basic clinical examinations were performed.

On February 2024 (at the age of 1 year and 2 months), the child complained of limited movement in the left upper limb. The mother noticed a swollen area with hyperemia and edema. After examination at the local outpatient pediatric clinic and radiography of the left forearm, a neoplasm in the distal part of the forearm was suspected. Therefore, the patient was referred to the surgical department for inpatient treatment at the place of residence. Chest radiography from 26.02.2024: no abnormalities. Contrast-enhanced (CE) magnetic resonance imaging from 01.03.2024: neoplasm in the metadiaphysis of the left radius, probable osteosarcoma. Multislice computed tomography (MSCT) from 05.03.2024: signs of a neoplasm in the lower third of the radius. Differential diagnosis between aneurysmal cyst and Kasabach-Merritt syndrome. On March 12, 2024 the patient was hospitalized to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Biopsy of soft tissue from the surgical wound from 27.03.2024: no data indicating the presence of tumor-like lesion. No microflora growth. Microscopy with Ziehl-Neelsen staining: no acid-fast mycobacteria. Histological examination: fragments of granulation tissue with pronounced infiltration, including multinucleated giant cells; morphology is consistent with osteomyelitis (probably specific); no tumor cells. CE MSCT of the chest and abdomen from 09.04.2024: decreased airflow in the upper lobes of both lungs, ground-glass opacity in the S6 of the right lung. The intrathoracic lymph nodes are not enlarged. CT: pathological changes in the kidneys are consistent with polycystic kidney disease.

The following treatment was performed: antibacterial therapy (piperacillin/tazobactam), fluconazole, symptomatic therapy. Red blood cell transfusion (hemoglobin <82 g/l) dated 01.04.2024: without complications. Control chest MSCT from 19.04.2024: positive dynamics in the form of pneumonia resolution. Recommendations were given. From 19.04.2024 to 01.05.2024, the wound dressings were performed without medical assistance. The child was at home during this time. On May 2, 2024, the child's mother noticed a circumscribed area of hyperemia with swelling, tender when pressed on the outer surface of the left forearm. On May 3, 2024, the child was examined by a surgeon at their place of residence. The child was re-hospitalized in the Surgical Center of the Regional Children's Clinical Hospital from May 3 to 16, 2024. Consulted by a tuberculosis specialist. Immunological tests of 14.05.2024: T-SPOT.TB test – negative; PCR for MBT DNA – single MBT DNA, *M. bovis* BCG.

почечное повреждение на фоне хронической болезни почек. Крипторхизм справа. Неонатальная желтуха). Отрицательная реакция Манту от 18.04.2023 перед проведением вакцинации в 4-месячном возрасте. Туберкулез в окружении ребенка исключен – результаты флюорографии родителей предоставлены. Вакцинальный процесс протекал без особенностей, ребенок регулярно наблюдался специалистами по поводу кистозной дисплазии почек, клинический минимум обследования выполнялся.

В феврале 2024 г. (в возрасте 1 года и 2 мес) у ребенка появились жалобы на ограничение движений в левой верхней конечности. Мать обратила внимание на припухшую область, с гиперемией и отеком. После осмотра в местной детской поликлинике и рентгенографии левого предплечья возникло подозрение на новообразование в дистальной его части. В связи с этим пациент был направлен на стационарное лечение в хирургическое отделение по месту жительства. Рентгенография органов грудной клетки от 26.02.2024 не выявила каких-либо отклонений. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением (КУ) от 01.03.2024: новообразование метадиафиза левой лучевой кости, вероятно остеосаркома. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) от 05.03.2024: признаки новообразования нижней трети лучевой кости. Дифференциальный диагноз между аневризмой кисты и синдромом Казабаха – Меррит. 12.03.2024 госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. 27.03.2024 выполнена биопсия мягких тканей из операционной раны: данных, свидетельствующих о наличии опухолевого процесса, не получено. Роста микрофлоры нет. Микроскопия с окраской по Цилю – Нильсену: кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Гистологическое заключение: фрагменты грануляционной ткани с выраженной инфильтрацией, в том числе гигантскими многоядерными клетками, морфологическая картина соответствует остеомиелиту (вероятно специфическому); опухолевые клетки не выявлены. МСКТ с КУ органов грудной клетки и брюшной полости от 09.04.2024: снижение воздушности верхних долей обоих легких, в S6 правого легкого очаг по типу матового стекла. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. КТ: картина патологических изменений в почках соответствует поликистозу.

Проведено лечение: антибактериальная терапия (пиперацillin/тазобактам), флуконо-

On May 16, 2024 the child was hospitalized in the Tuberculosis Dispensary with a diagnosis of post-BCG vaccination complication. Anti-tuberculosis chemotherapy was started with 4 drugs: isoniazid (H), rifampicin (R), prothionamide (Pto), and amikacin (Am). Two-view X-ray from of the left forearm dated 17.05.2024: the radius is deformed along its entire length, thickened, inflated and destructively changed in the lower half. Mantoux test of 21.06.2024: 6 mm papule. Plane X-ray images of the left forearm in dynamics are presented in Fig. 4.

A clinical diagnosis was made: BCG osteitis of the lower third of the left radius, arthritic phase, fastigium. PCR (+), MBT (–), FG VB. Concurrent diagnosis: congenital cystic dysplasia of the kidneys. Chronic kidney disease, stage 2. Cryptorchidism, right side. Due to a positive PCR, the child was consulted at the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology (SPbRIPh) on July 8, 2024. The child was hospitalized for surgical treatment. On July 30, 2024, the child underwent fistulectomy, resection of the pathological focus of the distal left radial metaphysis with plasty of the defect. Pathological examination of surgical biopsy samples of 05.08.2024: fragments of granulation tissue, highly infiltrated with plasma cells, granulocytes, single multinucleated cells, surrounding small bone trabeculae. Focal necrosis in one of the fields of view. Acid-fast mycobacteria were not detected with Ziehl-Neelsen staining. Conclusion: histological picture of productive granulomatous inflammation, tuberculosis cannot be excluded. The child was consulted by a pediatrician, ophthalmologist, geneticist, immunologist; besides, electrocardiography and ultrasound examination of the internal organs were performed. Quantitative study MBT complex, DNA in an unspecified sample dated 01.08.2024: DNA of MBT complex was detected.

During 6 months, the child took antibacterial drugs: piperacillin/tazobactam, from 17.05.2024 – H, R, Am, Pto; from 25.06.2024 – H, R, Am, linezolid (vomiting when taking prothionamide).

The child was discharged from the hospital in a satisfactory condition with a diagnosis of chronic osteomyelitis of the distal metaphysis of the left radius, BCG-associated, FG VB. He was recommended to continue treatment at the child's place of residence and be followed-up by specialists. On May 7, 2025, at the age of 2 years 5 months, the child was consulted remotely at the SPbRIPh: almost complete restoration of the radius structure in the area of destruction. Completion of the course of anti-tuberculosis chemotherapy was recommended. The child then can resume a normal life. An orthopedic exami-

зол, симптоматическая терапия. 01.04.2024 проведена трансфузия эритроцитарной массы (снижение гемоглобина до 82 г/л) – без осложнений. Контрольная МСКТ органов грудной клетки от 19.04.2024: положительная динамика в виде разрешения пневмонии. Даны рекомендации. С 19.04.2024 по 01.05.2024 самостоятельно осуществляли перевязки раны. Ребенок в это время находился дома. 02.05.2024 мать ребенка заметила ограниченный участок гиперемии по наружной поверхности левого предплечья, отек, болезненность при надавливании. 03.05.2024 обратились к хирургу по месту жительства. Ребенок повторно госпитализирован в хирургический центр областной детской клинической больницы с 03.05 по 16.05.2024. Консультирован фтизиатром: 14.05.2024 ребенку проведена иммунологическая диагностика – тест T-SPOT.TB: результат отрицательный и ПЦР на ДНК МБТ: обнаружены единичные ДНК МБТ, *M. bovis* BCG.

16.05.2024 ребенок госпитализирован в противотуберкулезный диспансер с диагнозом поствакцинального БЦЖ-осложнения, начата противотуберкулезная химиотерапия 4 препаратами – изониазид (H), рифампицин (R), протионамид (Pto), амикацин (Am). Рентгенография левого предплечья в 2 проекциях от 17.05.2024: лучевая кость на всем протяжении деформирована, утолщена, в нижней половине вздута и деструктивно изменена. Проба Манту от 21.06.2024: папула 6 мм. Обзорные рентгенограммы левого предплечья в динамике представлены на рис. 4.

Поставлен клинический диагноз: БЦЖ-остит нижней трети левой лучевой кости, фаза артритическая, разгар. ПЦР (+), МБТ (–), ГДН ВБ. Сопутствующий диагноз: кистозная дисплазия почек врожденная. Хроническая болезнь почек, стадия 2. Крипторхизм справа. В связи с положительным результатом ПЦР-диагностики ребенок 08.07.2024 консультирован в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии (СПбНИИФ). Показана госпитализация для хирургического лечения. Ребенку 30.07.2024 проведена операция – фистулоэктомия, резекция патологического очага дистального метафиза левой лучевой кости с пластикой дефекта. Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала от 05.08.2024: фрагменты грануляционной ткани, обильно инфильтрированной плазматическими клетками, гранулоцитами, единичными многоядерными клетками, окружающей

nation is scheduled in 6 months. X-ray follow-up is scheduled in 1 year.

The etiological attribution of the presented cases of post-BCG vaccination complications was confirmed by: positive results of molecular genetic (PCR for MBT DNA) and pathomorphological studies, absence of contact with infected individuals and specific changes in the respiratory system, negative results of the Diaskintest and T-SPOT.TB tests.

DISCUSSION

The cause-and-effect relationship between primary BCG immunization and the complications that developed in young children in the cases presented above was established using clinical and laboratory diagnostic methods and is determined by the nature and formulation of the diagnosis of the disease itself: BCG lymphadenitis of the anterior chest wall and BCG osteitis of the distal third of the left radius. These conditions are classified as complications category 2A following BCG vaccination: thoracic lymph node tissue damage and, in the latter case, a single-focal bone lesion due to the hematogenous dissemination of vaccine-strain bacteria outside the injection site. These diagnoses were made both at the Regional Tuberculosis Dispensary and (in the case of osteitis) at a federal center – during the child's hospitalization in SPbRIPH. The basis for verifying the diagnosis in both cases was the results of specific methods of clinical examination: molecular genetic analysis of surgery biopsy samples carried out to identify MBT complex, histological examination of tissue lesions, as well as PCR for *M. bovis* BCG DNA (unique specific genetic characteristics of the vaccine strain).

The analysis of medical records shows that the children received professional medical care prior to vaccination, and it was comprehensive and adequate for their clinical condition. However, these clinical cases demonstrate a low level of TB awareness among pediatricians and pediatric surgeons and a lack of knowledge about the management of patients with suspected post-vaccination complications upon their onset. It can be assumed that the signs of post-vaccination complications identified during the examination after primary BCG vaccination occurred due to an individual response to the biological characteristics of the vaccine strain – live mycobacteria. Healthcare workers were unable to prevent the child's exposure to the BCG vaccine strain. Therefore, these complications of BCG vaccination cannot be the result of willful misconduct.

Although specific tuberculosis prevention in children is standard procedure and such complications are extremely rare, it is important to ensure readi-



Рис. 4. Обзорные рентгенограммы левого предплечья в динамике (23.01.2024 (слева) и 22.08.2024 (справа))
Fig. 4. Plane X-ray images of the left forearm in dynamics (23.01.2024 (left) and 22.08.2024 (right))

мелкие костные трабекулы. В одном из полей зрения фокус некроза. При окраске по Цилю – Нильсену кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены. Заключение: гистологическая картина продуктивного гранулематозного воспаления, вероятность туберкулеза не исключается. Ребенок консультирован педиатром, офтальмологом, генетиком, иммунологом; проведены электрокардиография, ультразвуковое исследование внутренних органов. Исследование (количественное) ДНК *M. tuberculosis* complex в неуточненном образце от 01.08.2024: обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса.

В течение 6 месяцев ребенок принимал антибактериальные препараты: пиперацillin/тазо-бактам, с 17.05.2024 – Н, R, Am, Pto; с 25.06.2024 – Н, R, Am, линезолид (при приеме протионамида отмечена рвота).

Ребенок выписан из стационара с диагнозом: хронический остеомиелит дистального метафиза левой лучевой кости БЦЖ-этиологии, ГДН ВБ – в удовлетворительном состоянии, рекомендовано продолжить лечение по месту жительства, наблюдение у специалистов. 07.05.2025 в возрасте 2 года 5 мес ребенок консультирован заочно в СПбНИИФ: практически полное восстановление структуры лучевой кости в зоне бывшей

ness for timely diagnosis both in outpatient and inpatient settings.

CONCLUSION

The study performed allows us to draw the following conclusions:

1. Post-vaccination reactions and complications are possible when using the BCG/BCG-M vaccine, but they are extremely rare. Therefore, it is necessary to spread the actual data on the extremely low risk of complications following BCG/BCG-M vaccination.

2. The reason for vaccination refusal among the population is insufficient health communication among pregnant women and new mothers, who need to be explained the need for BCG vaccination and the specifics of vaccination in newborns.

3. The increase in BCG vaccination refusals in the Orenburg region does not depend on possible post-vaccination complications.

4. The case reports presented may be useful for primary pediatric care specialists (primary care pediatricians, pediatric surgeons) both for improving the diagnostics and adequate follow-up of patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

деструкции. Рекомендовано закончить курс противотуберкулезной химиотерапии. Ребенок может вести обычный образ жизни. Осмотр ортопеда через 6 мес. Рентгенологический контроль через 1 год.

Подтверждением этиологической принадлежности представленных случаев осложненного течения туберкулезной вакцины служили: положительные результаты молекулярно-генетических (ПЦР на ДНК МБТ) и патоморфологических исследований, отсутствие контакта с больными туберкулезом и специфических изменений в органах дыхания, отрицательные результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и T-SPOT.TB теста.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинно-следственная связь между первичной иммунизацией БЦЖ и наступившими осложнениями у детей раннего возраста в случаях, представленных выше, установлена с использованием клинико-лабораторных методов диагностики и определяется характером и формулировкой диагноза самого заболевания: БЦЖ-лимфаденит передней грудной клетки и БЦЖ-остит нижней трети левой лучевой кости. Заболевания относятся к осложнениям после введения противотуберкулезной вакцины категории 2А: поражение тканей лимфатического узла грудной клетки и, во втором случае, моноочаговое поражение кости, развившееся в результате гематогенного распространения бактерий вакцинного штамма вне зоны введения вакцины. Данные диагнозы были поставлены как в региональном противотуберкулезном диспансере, так и (в случае остита) в федеральном центре – при госпитализации ребенка в СПбНИИФ. Основанием для верификации диагноза в обоих случаях служили результаты специфических методов клинического исследования: молекулярно-генетического анализа послеоперационного материала, проведенного с целью выявления микобактерий туберкулезного комплекса, гистологического исследования туберкулезного поражения тканей, а также ПЦР на ДНК *M. bovis* BCG (уникальные специфические генетические признаки вакцинного штамма).

Изучение медицинских документов показывает, что детям предоставили профессиональную медицинскую помощь, объем которой до вакцинации был исчерпывающим и адекватным их клиническому состоянию. Вместе с тем данные клинические случаи демонстрируют

низкую фтизиатрическую настороженность педиатров и детских хирургов и отсутствие знаний об алгоритме ведения пациента с подозрением на поствакцинальные осложнения при их манифестации. Можно предположить, что выявленные в ходе осмотра признаки поствакцинального осложнения после первичной противотуберкулезной иммунизации появились из-за индивидуальной реакции организма на биологические характеристики вакцинного штамма – живых микобактерий. Медицинские работники не имели возможности предотвратить воздействие вакцинного штамма БЦЖ на организм ребенка. Таким образом, данные осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза следствием умышленных действий быть не могут.

Несмотря на то, что специфическая профилактика туберкулеза у детей является стандартной процедурой, а подобные осложнения встречаются крайне редко, важно обеспечить готовность к оперативной диагностике не только в амбулаторных, но и в стационарных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. При применении БЦЖ/БЦЖ-М возможны поствакцинальные реакции и осложнения, но они крайне редки. В связи с этим необходимо транслировать фактические данные о крайне низкой вероятности возникновения у детей осложнений в поствакцинальном периоде противотуберкулезной иммунизации.
2. Причиной отказа населения от вакцинации является недостаточная активная просветительская работа среди беременных женщин и молодых матерей, которым необходимо разъяснять необходимость прививки БЦЖ, знакомить их с особенностями вакцинального процесса у новорожденных.
3. Рост отказов от прививки БЦЖ в Оренбургской области не зависит от возможных поствакцинальных осложнений.
4. Представленные клинические случаи могут быть полезными для специалистов первичного звена педиатрической помощи (участковых педиатров, детских хирургов) как для повышения эффективности диагностики, так и при динамическом наблюдении пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(3):145-151.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В. и др. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. 2017;15(144):9-15.
3. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с.
4. Вакцинопрофилактика туберкулеза. Осложнения после введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М: учеб. пособие / В.А. Стаханов, Т.А. Севостьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова. М., 2022.
5. Харит С.М., Константинова Ю.Е., Карев В.Е. и др. Клинический случай диссеминированной БЦЖ-инфекции с летальным исходом // Журнал инфектологии. 2024;16(1):94-103. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-1-94-103.
6. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Кудлай Д.А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М // Туберкулез и болезни легких. 2020; 98(1):27-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34.
7. Богородская Е.М., Кудлай Д.А., Слогоцкая Л.В. 100 лет вакцинации против туберкулеза – уроки и перспективы // Туберкулез и болезни легких. 2024;102(2):6-19. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19.
8. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016;3(88):49-59.
9. Гечас А.А., Шалин В.В., Сараева А.К., Голикова А.С. Поствакцинальные осложнения прививок против туберкулеза у детей // Современные проблемы науки и образования. 2021;1:46. DOI: 10.17513/spno.30508.
10. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом России, 2022 г.). URL: <https://med-disp-modfiiz-r44.gosweb.gosuslugi.ru/dokumenty/tuberkulez-u-detey-klinicheskie-rekomendatsii-2022-god.html> (дата обращения: 11.12.2025).
11. Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от вакцинации // Социальные аспекты здоровья населения. 2019;65(5):9. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-9.
12. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей (утверждены Российским обществом фтизиатров 23.01.2014). М., 2015. URL: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/8d7/m5jrh43j8imwj602nqfg8kiolnrkwwl5.pdf>. (дата обращения: 11.12.2025).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Панина Ксения Александровна – врач-фтизиатр поликлинического отделения консультативного

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017; 17(3):145-151. (In Russ.)
2. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V. et al. Pediatric TB: Modern methods for prevention and early diagnostics. *Doctor.Ru*. 2017;15(144):9-15. (In Russ.)
3. Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. (2020). *Clinical Immunology*. Krasnoyarsk: Polykor. 386 p. (In Russ.)
4. Stakhanov V.A., Sevostyanova T.A., Kiselevich O.K., Yusubova A.N. (2022). *Tuberculosis Vaccination. Complications Following BCG/BCG-M Vaccination: A Textbook*. Moscow. 47 p. (In Russ.)
5. Kharit S.M., Konstantinova Yu.E., Karev V.E. et al. A clinical case of disseminated BCG infection with a fatal outcome. *Jurnal Infektologii*. 2024;16(1):94-103. DOI: 10.22625/2072-6732-2024-16-1-94-103. (In Russ.)
6. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Kudlay D.A. Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020; 98(1):27-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34. (In Russ.)
7. Bogorodskaya E.M., Kudlay D.A., Slogotskaya L.V. 100 years of vaccination against tuberculosis – lessons learnt and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(2):6-19. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-2-6-19. (In Russ.)
8. Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Vaccine prophylaxis of tuberculosis in the metropolis: its efficiency and emerging issues. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;3(88):49-59. (In Russ.)
9. Gechas A.A., Shalin V.V., Saraeva A.K., Golikova A.S. Postvaccinal BCG / BCG-M complications in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;1:46. DOI: 10.17513/spno.30508. (In Russ.)
10. *Tuberculosis in Children: Clinical Guidelines* (approved by the Russian Ministry of Health, 2022). URL: <https://med-disp-modfiiz-r44.gosweb.gosuslugi.ru/dokumenty/tuberkulez-u-detey-klinicheskie-rekomendatsii-2022-god.html> (accessed 11.12.2025).
11. Moiseeva K., Alekseeva A. Main reasons for vaccination refusals. *Social Aspects of Population Health*. 2019;65(5):9. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-9. (In Russ.)
12. Federal clinical guidelines for tuberculosis vaccination in children (approved by the Russian Society of Tuberculosis Specialists on January 23, 2014). Moscow, 2015. URL: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/8d7/m5jrh43j8imwj602nqfg8kiolnrkwwl5.pdf>. (accessed 11.12.2025).

ABOUT THE AUTHORS

Ksenia A. Panina – Tuberculosis Specialist, Outpatient Department (Pediatric), Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Orenburg, Russia. ORCID: 0000-0002-9644-441X.

Tatiana N. Ignatova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Chief Physician for Childhood, Oren-

приема (детское) ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Оренбург, Россия. ORCID: 0000-0002-9644-441X.

Игнатова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, доцент, заместитель главного врача по детству ГБУЗ «Оренбургский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Оренбург, Россия. ORCID: 0000-0001-7120-6573.

Михайловский Алексей Модестович – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ «Оренбургский областной противотуберкулезный диспансер»; главный внештатный специалист-фтизиатр Минздрава Оренбургской области, Оренбург, Россия. ORCID: 0000-0001-8995-9063.

Тен Михаил Борисович – канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия. ORCID: 0000-0003-3092-3108.

burg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary, Orenburg, Russia. ORCID: 0000-0001-7120-6573.

Aleksey M. Mikhaylovsky – Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Orenburg Regional Clinical Anti-Tuberculosis Dispensary; Chief Consultant for Phthisiology, Ministry of Health of the Orenburg region, Orenburg, Russia. ORCID: 0000-0001-8995-9063.

Mikhail B. Ten – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. ORCID: 0000-0003-3092-3108.

Новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология»

Ю.В. Моор^{1,2}, Т.И. Поспелова²

¹ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Высокие показатели эффективности лечения злокачественных новообразований, увеличение численности населения, нуждающегося в трансфузионной коррекции компонентами крови, формирование пула доноров, проживающих на территории Новосибирской области (НСО) и входящих в Федеральный регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) обусловили необходимость функциональной и структурной перестройки оказания трансфузиологической помощи.

Цель. Разработать новую организационную модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» и оценить ее эффективность.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование показателей работы Новосибирского клинического центра крови: за период 2020–2024 гг. оценивались данные по заготовке и выдаче компонентов крови, иммуногематологической и иммуногенетической лабораториям; за период 2017–2024 гг. – данные по дневному стационару и центру заготовки ГСК. В исследование включены результаты: 217 857 донаций компонентов крови и заготовки 170 761,1 л цельной крови; заместительной трансфузионной терапии, выполненной в 1877 случаях госпитализаций в дневной стационар; 32 883 лабораторных исследований, проведенных 10 276 пациентам с наличием аллоантител к антигенным системам эритроцитов и 138 иммунологических исследований у 28 пациентов с установленной рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов; иммуногенетического исследования 3000 доноров, вошедших в локальную базу данных типированных доноров, и 76 пациентов из НСО, нуждающихся в трансплантации костного мозга и ГСК; обследования 10 доноров ГСК и контроля качества 10 терапевтических доз аллогенных ГСК.

Результаты. Рост общих производственных показателей на 11,3 % позволил увеличить общую выдачу компонентов крови в рамках государственного задания на 9,3 %, сократить списание компонентов крови по истечению срока годности на 91,8 %. В условиях специализированного трансфузиологического дневного стационара заместительная трансфузионная терапия проведена пациентам с тромбоцитопенией, геморрагическим и анемическим синдромами. Общий объем перелитых эритроцитсодержащих компонентов больным составил 6495 доз, концентрата тромбоцитов – 986 доз. Клиническая эффективность для эритроцитсодержащих компонентов крови достигнута в 99,5 % случаев, для концентрата тромбоцитов – в 91,1 %. Посттрансфузионных осложнений не зафиксировано. Всего индивидуально подобрано 22 385 доз эритроцитсодержащих компонентов крови для больных с выявленными антиэритроцитарными антителами, эффективность индивидуального подбора эритроцитов – 99,8 %. В индивидуальном подборе концентрата тромбоцитов нуждались 28 больных с рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов, эффективность индивидуального подбора для лиц с HLA-антителами составила 71,4 %, для всей совокупности реципиентов с рефрактерностью – 92,8 %. Результатом иммуногенетического исследования, проведенного 76 пациентам из НСО, нуждающимся в трансплантации костного мозга и ГСК, стало определение для 19 (25 %) из них совместимого родственного донора. Десяти донорам выполнено 18 цитаферезов, заготовлено 10 терапевтических доз ГСК.

Заключение. Новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» позволила повысить обеспеченность медицинских организаций гемокомпонентами, доступность трансфузиологической помощи, усовершенствовать иммунологическую безопасность аллогенных трансфузий, вне-

Поступила в редакцию 12.11.2025
Прошла рецензирование 12.01.2026
Принята к публикации 04.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Моор Юлия Владимировна: ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови». 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.
E-mail: julmoor@yandex.ru

Received 12.11.2025
Revised 12.01.2026
Accepted 04.02.2026

Corresponding author
Yulia V. Moor: Novosibirsk Clinical Blood Center, 2/1, Serafimovicha str., Novosibirsk, 630054, Russia.
E-mail: julmoor@yandex.ru

дрить высокотехнологичные методы заготовки ГСК, а также заложить основу для развития трансплантационного потенциала НСО.

Ключевые слова: трансфузиологическая помощь, новая модель, компоненты донорской крови, пациенты, трансфузии, гемопоэтические стволовые клетки.

Образец цитирования: Моор Ю.В., Поспелова Т.И. Новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):143-156. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-143-156

A new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology

Yu.V. Moor^{1, 2}, T.I. Pospelova²

¹Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. High rates of effectiveness of the treatment for malignant neoplasms, an increase in the population requiring blood component transfusion, and the formation of a pool of donors residing in the Novosibirsk region and included in the Federal Registry of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell (HSC) Donors have necessitated the need of a functional and structural restructuring the provision of medical care in the field of transfusiology.

Aim. To develop a new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology and evaluate its effectiveness.

Materials and methods. A retrospective study of the performance of the Novosibirsk Clinical Blood Center was conducted – from 2020 to 2024 for indicators of procurement and delivery of blood components as well as immunohematologic and immunogenetic labs; from 2017 to 2024 – for indicators a day hospital and the HSC procurement center. The study included the results of 217 857 blood component donations and the procurement of 170 761,1 liters of whole blood; blood substitution performed in 1 877 cases of day hospital stay; 32 883 laboratory tests performed on 10 276 patients with the presence of alloantibodies to red blood cell (RBC) antigen systems and 138 immunological studies in 28 patients with established platelet transfusion refractoriness; immunogenetic testing of 3000 donors included in the local database of typed donors and 76 patients from the Novosibirsk region who was in need of bone marrow and HSC transplantation; examination of 10 HSC donors and quality control of 10 therapeutic doses of allogeneic HSC.

Results. The growth of overall production indicators by 11,3% made it possible to increase the total output of blood components under the state assignment by 9,3%, to reduce the write-off of expired blood components. Blood transfusion was carried out in patients with thrombocytopenia, hemorrhages, and anemias in the setting of a specialized transfusion day hospital. The total volume of RBC components transfused to patients amounted to 6495 doses, platelet concentrate – 986 doses. Clinical effectiveness was 99,5% of cases for RBC components and 91,1% for platelet concentrate. No post-transfusion complications were recorded. A total of 22 385 doses of RBC components were individually selected for patients with detected anti-RBC antibodies; the effectiveness of individual RBC selection was 99,8%. Individual selection of platelet concentrate was required in 28 patients with platelet transfusion refractoriness; the effectiveness of individual selection for patients with HLA antibodies was 71,4%, and for all the recipients with refractoriness was 92,8%. Immunogenetic study on 76 patients from the Novosibirsk region who was in need of bone marrow and HSC transplantation resulted in the identification of a matched related donor for 19 (25%) of them. Eighteen cytaphereses were performed in 10 donors, 10 therapeutic doses of HSC were harvested.

Conclusion. The new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology allows to increase the provision of medical facilities with blood components, the availability of transfusion care, improve the immunological safety of allogeneic transfusions, introduce high-tech methods for harvesting HSC, and lay the foundation for the development of the transplantation potential of the Novosibirsk region.

Keywords: transfusion care, new model, donor blood components, patients, transfusions, hematopoietic stem cells.

Citation example: Moor Yu.V., Pospelova T.I. A new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):143-156. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-143-156

ВВЕДЕНИЕ

Потребность в донорской крови и ее компонентах определяется уровнем развития системы регионального здравоохранения, объемами оказания специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, и общим объемом оказываемой населению медицинской помощи. Для Новосибирской области характерны общероссийские тенденции в социально-демографических показателях, которые проявлялись в период с 2020 по 2024 г. увеличением доли граждан старше трудоспособного возраста до 23,7 %, ростом общей заболеваемости злокачественными новообразованиями на 15,6 %, лимфомами – на 12,4 %, лейкемией – на 11,04 %, 5-летней выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями – на 23,8 % [1–6]. Сложившаяся ситуация в клиническом секторе регионального здравоохранения закономерно отразилась на потребности медицинских организаций Новосибирской области в компонентах донорской крови.

Высокие показатели эффективности лечения злокачественных новообразований, увеличение численности населения, нуждающегося в трансфузионной коррекции компонентами крови, формирование пула доноров, проживающих на территории Новосибирской области и входящих в Федеральный регистр доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (КМ и ГСК), обусловили необходимость функциональной и структурной перестройки всей системы оказания трансфузиологической помощи и потребовали разработки новых подходов к ней.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать новую организационную модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» и оценить ее эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование показателей работы Новосибирского клинического центра крови (НКЦК): за период 2020–2024 гг. оценивались данные по заготовке и выдаче компонентов крови, иммуногематологической и иммуногенетической лабораториям; за период 2017–2024 гг. – данные по дневному стационару и центру заготовки ГСК. За изучаемый период в НКЦК заготовлено 170 761,1 л цельной крови, для чего донорами выполнено 217 857 донаций компонентов крови. Основной способ заготовки компонентов крови – заготовка

INTRODUCTION

The need for donor blood and its components is determined by the level of development of the regional healthcare system, the volume of specialized medical care, including high-tech one, and the overall volume of medical care provided to the population. The Novosibirsk region is characterized by nationwide socio-demographic trends, which have been expressed in the period from 2020 to 2024 in an increase in the proportion of citizens over working age to 23,7%, an increase in the overall incidence of malignant neoplasms by 15,6%, lymphomas – by 12,4%, leukemia – by 11,04%, and a 5-year survival rate of cancer patients – by 23,8% [1–6]. The current situation in the clinical field of the regional healthcare system has expectedly affected the needs of medical facilities in the Novosibirsk Region for donor blood components.

High rates of effectiveness of the treatment for malignant neoplasms, an increase in the population requiring transfusion correction with blood components, and the formation of a pool of donors residing in the Novosibirsk region and included in the Federal Registry of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell (BM and HSC) Donors have necessitated a functional and structural reorganization of the entire system of transfusion care and required the development of new approaches in the matter.

AIM OF THE RESEARCH

To develop a new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology and evaluate its effectiveness.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study of the performance of the Novosibirsk Clinical Blood Center (NCBC) was conducted: from 2020 to 2024 – for indicators of the procurement and delivery of blood components as well as immuno-hematologic and immunogenetic labs; from 2017 to 2024 – for indicators of a day hospital and the HSC procurement center.

During the study period, the NCBC harvested 170 761,1 litres of whole blood. Accomplish this 217 857 blood component donations were made. The basic method is whole blood harvesting, followed by cell and plasma fractionation (92,9% of all donations). All registered donations were made by donors on a voluntary basis.

Blood substitution with donor blood components was performed in 1877 cases of treatment at a day hospital, correction of anemia was carried out in 1817 cases, correction of thrombocytopenia – in 295 cases. The clinical effectiveness of transfusion

цельной донорской крови с последующим фракционированием на клеточные элементы и плазму (92,9 % от всех видов донаций). Все зарегистрированные донации осуществлены донорами на безвозмездной основе.

Заместительная терапия компонентами донорской крови проведена в 1877 случаях госпитализаций в дневной стационар, коррекцию анемического синдрома выполнили в 1817 случаях, коррекцию тромбоцитопении – в 295 случаях. Клиническую эффективность трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови оценивали по приросту концентрации гемоглобина через 24 ч и исчезновению клинических проявлений анемии. Клинически эффективной считалась трансфузия с приростом концентрации гемоглобина более 10 г/л после каждой дозы эритроцитов, к частичному положительному ответу относили трансфузии с приростом гемоглобина на 5–9 г/л, к минимальному – на 1–4 г/л [7, 8]. Клиническую эффективность трансфузий концентрата тромбоцитов оценивали по абсолютному приросту количества тромбоцитов через 24 ч и скорректированному приросту количества тромбоцитов через 1 ч после трансфузии, а также прекращению или уменьшению выраженности геморрагических проявлений при их наличии. Трансфузия считалась эффективной, если прирост количества тромбоцитов через час увеличивался не менее чем на $10 \times 10^9/\text{л}$ и более по отношению к исходному уровню [9]. Возраст больных, поступивших на лечение в дневной стационар НКЦК, составил $61 \pm 1,3$ года. Стандартный срок госпитализации на 1 случай лечения в дневном стационаре с целью проведения гемотрансфузионной терапии определен как 5 койко-дней.

Проанализированы результаты 32 883 лабораторных исследований, проведенных для 10 276 пациентов с наличием аллоантител к антигенным системам эритроцитов, нуждающихся в индивидуальном подборе эритроцитсодержащих компонентов крови, а также 138 иммунологических исследований для 28 пациентов с установленной рефрактерностью к трансфузиям тромбоцитов, нуждающихся в индивидуальном подборе концентрата тромбоцитов.

Изучены результаты иммуногенетического исследования 3000 доноров, вошедших в локальную базу данных типированных доноров, и 76 пациентов Новосибирской области, нуждающихся в трансплантации костного мозга и ГСК, 203 потенциальных доноров-родственников. Все пациенты – жители Новосибирской области,

therapy with red blood cell (RBC) components was assessed by an increase in hemoglobin concentration after 24 h and the disappearance of clinical manifestations of anemia. Transfusion with an increase in hemoglobin concentration of more than 10 g/l after each RBC dose was considered clinically effective; transfusions with an increase in hemoglobin by 5–9 g/l were considered a partial positive response, and a minimal one – by 1–4 g/l [7, 8]. The clinical effectiveness of platelet concentrate transfusions was assessed by the absolute increase in platelet count after 24 h and the adjusted increase in platelet count at 1 h after transfusion, as well as the disappearance or reduction in the severity of hemorrhagic manifestations, if any exist. Transfusion was considered effective if an increase in platelet count after 1 h increased by at least $10 \times 10^9/\text{l}$ or more compared to the baseline level [9]. The age of patients admitted for treatment to a day hospital of the NCBC was $61 \pm 1,3$ years. The standard length of day hospital stay for blood transfusion was defined as 5 bed-days for one case of treatment.

We analyzed the results of 32 883 laboratory tests in 10 276 patients with alloantibodies to RBC antigen systems requiring individual selection of RBC components, as well as 138 immunological studies in 28 patients with verified platelet transfusion refractoriness who was in need of individual selection of platelet concentrate.

The results of immunogenetic testing of 3000 donors included in a local database of typed donors, 76 candidates from the Novosibirsk region for BM and HSC transplantation, and 203 potential related donors were analyzed. All patients were residents of the Novosibirsk region, including 52 children under 18 and 24 adults. Patients ranged in age from 5 to 54 years (median 42 years).

The study included the results of examination of 10 HSC donors and quality control of 10 therapeutic doses of allogeneic HSC.

Complete blood count (CBC) parameters in donors and patients were analyzed using an XS-1000i automated hematology analyzer (Sysmex) and reagents for 24 CBC parameters (Sysmex). Immunohematological studies were performed using gel cards and a RBC test panel on IH-1000 and IH-500 automated immunohematology analyzers (BioRad). Individual platelet concentrates were selected using a Galileo Neo automated immunohematology analyzer (Immucor). Immunogenetic studies were performed using molecular genetic methods on a Mr.Spot Processor automated system for human tissue genotyping with results interpretation software (Bag HealthCare, Germany): 1430 donors were

среди которых 52 ребенка до 18 лет и 24 взрослых. Возраст пациентов – от 5 до 54 лет (медиана – 42 года).

В исследование включены результаты обследования 10 доноров ГСК и контроля качества 10 терапевтических доз аллогенных ГСК.

Показатели общего (клинического) анализа крови у доноров и больных изучали на автоматическом гематологическом анализаторе XS-1000i (Sysmex) с использованием реагентов для исследований 24 параметров клинического анализа крови (Sysmex). Иммуногематологические исследования выполнили с использованием гелевых карт и тест-эритроцитов на автоматических иммуногематологических анализаторах ИН-1000 и ИН-500 (BioRad). Индивидуальный подбор концентратов тромбоцитов провели на автоматическом иммуногематологическом анализаторе Galileo Neo (Immucor). Иммуногенетические исследования выполнили молекулярно-генетическими методами на автоматическом анализаторе Mr.Spot Processor для генотипирования тканей человека с программой для интерпретации результатов (Bag HealthCare, Германия): для 1430 доноров проведено исследование по 4 локусам (HLA-A, B, C, DRB1) и для 1570 доноров – по 5 локусам (HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1). Подсчет абсолютного количества CD34+ и CD45+ клеток, мониторинг данных показателей в периферической крови донора во время стимуляции костного мозга и донации мобилизованных стволовых клеток, содержание в клеточном продукте, а также оценку жизнеспособности CD34+ клеток осуществляли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur™ (Becton, Dickinson and Co.) с использованием реагентов для иммунофенотипирования (Becton, Dickinson and Co.).

Для подсчета и обработки результатов исследования использовали информационную систему АИСТ, базу данных Единого донорского центра (ЕДЦ), данные медицинской информационной системы Новосибирской области (МИС), сведения из базы данных НКЦК о генетическом профиле доноров, программу Excel 2019.

Оценка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 10.0, применены стандартные формы для статистической обработки результатов: подсчет частот (абсолютных и относительных); непрерывные нормально распределенные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$; использован показатель медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей; для сравнения двух независимых выборок применен критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых

tested for 4 loci (HLA-A, B, C, DRB1) and 1570 donors for 5 loci (HLA-A, B, C, DRB1, and DQB1). Counting the absolute number of CD34+ and CD45+ cells, monitoring these parameters in donor peripheral blood during bone marrow stimulation and donation of mobilized stem cells, their content in the cell product, and assessing the viability of CD34+ cells were performed on a FACSCalibur™ flow cytometer (Becton, Dickinson and Co.) using reagents for immunophenotyping (Becton, Dickinson and Co.).

To calculate and process the results of the study, we used the Automated Information System for Transfusiology (AIST), the database of the Unified Donor Center, data from the Medical Information System of the Novosibirsk region, data from the NCBC database on the genetic profile of donors, and Microsoft Office Excel (2019).

The data obtained were evaluated using Statistica 10.0 software, using standard forms for statistical processing of the results: frequency counting (absolute and relative); continuous normally distributed indicators are presented as $M \pm \sigma$; the median (Me) was used with the 25th and 75th percentiles; the Student's *t*-test was used to compare two independent samples, the non-parametric Wilcoxon test was used to compare two dependent (paired) samples, and the Pearson χ^2 test was used to compare proportions. The results were deemed significant at $p < 0,05$.

RESULTS

The use of elements of lean manufacturing and the transformation of production processes made it possible to increase the procurement of all blood components from 83 784 doses in 2020 to 98 657 in 2024: for RBC components – by 17,8%, platelet components – by 23,4%, cryoprecipitate – by 145,4%. The growth of overall production indicators by 11,3% (from 16 956,8 l in 2020 to 18 868,2 l in 2024) was reflected in an increase in the total output of blood components under the state assignment by 9,3% (from 16 824,6 l in 2020 to 18 393,3 in 2024), and also contributed to a reduction in the write-off of expired blood components by 91,8%.

In the setting of a specialized transfusion day hospital, blood substitution via transfusion was carried out in oncologic and hematologic patients with anemia, thrombocytopenia, and hemorrhagic syndrome. The mean length of hospitalization for anemia correction was $5,3 \pm 0,5$ bed-days, while for thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome correction, it was $6,1 \pm 0,5$ bed-days. A total of 7986 bed-days were spent by patients in a day hospital: length of hospitalization was 4,45 bed-days per patient and the median was

(парных) выборок – непараметрический критерий Вилкоксона, для сравнения долей – критерий Пирсона χ^2 . Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование элементов бережливого производства и преобразование производственных процессов позволили увеличить заготовку по всей совокупности компонентов крови с 83 784 доз в 2020 г. до 98 657 в 2024 г.: для эритроцитсодержащих компонентов крови – на 17,8 %, тромбоцитсодержащих – на 23,4 %, криопреципитата – на 145,4 %. Рост общих производственных показателей на 11,3 % (с 16 956,8 л в 2020 г. до 18 868,2 л в 2024 г.) отразился на увеличении общей выдачи компонентов крови в рамках государственного задания на 9,3 % (с 16 824,6 л в 2020 г. до 18 393,3 л в 2024 г.), а также способствовал сокращению списания компонентов крови по истечению срока годности на 91,8 %.

В условиях специализированного трансфузиологического дневного стационара заместительная трансфузионная терапия проведена пациентам онкологического и гематологического профиля с анемией, тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом. Средний срок госпитализации с целью коррекции анемического синдрома составил $5,3 \pm 0,5$ койко-дня, коррекции тромбоцитопении и геморрагического синдрома – $6,1 \pm 0,5$ койко-дня. Суммарно больные провели в стационаре 7986 койко-дней, срок госпитализации составил 4,45 койко-дня на одного больного, медиана – 4,4 койко-дня. Общий объем перелитых эритроцитсодержащих компонентов больным – 6495 доз, концентрата тромбоцитов – 986 доз. Результаты проведенной заместительной терапии компонентами донорской крови в дневном стационаре представлены в табл. 1, 2.

Клиническая эффективность для эритроцитсодержащих компонентов крови составила 99,5 %, для концентрата тромбоцитов – 91,1 %. Посттрансфузионных осложнений не зафиксировано.

Проведение комплекса иммуногематологических исследований и индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов крови осуществляли в централизованной референс-лаборатории для больных, находившихся на лечении в медицинских организациях Новосибирской области. Всего в изучаемом периоде индивидуально подобрано 22 385 доз эритроцитсодержащих компонентов крови для больных с выявлен-

4,4 bed-days. The total volume of RBC components transfused to patients was 6,495 doses, and platelet concentrate – 986 doses. The results of blood substitution therapy with donor blood components performed in a day hospital are presented in Tables 1 and 2.

The clinical effectiveness for RBC components was 99,5%, and for platelet concentrate – 91,1%. No post-transfusion complications were recorded.

A centralized reference laboratory performed a comprehensive immunohematological study and individual selection of RBC components for patients undergoing treatment at healthcare facilities of the Novosibirsk region. A total of 22 385 doses of RBC components were selected on an individual basis for patients with identified anti-erythrocyte antibodies ($n = 10,276$) during the period studied. Twelve patients from this group (0,1%) had anti-leukocyte antibodies in addition to anti-erythrocyte ones, so individual selection of RBC components, including HLA-matched ones, was performed. Matched components could not be selected for 24 patients (0,2%). The effectiveness of individual RBC selection for the whole population of recipients was 99,8%.

Twenty-eight patients required individual platelet concentrate selection, of whom 22 (78,5%) had anti-leukocyte antibodies, and 8 (28,5%) had anti-platelet ones. Using solid-phase microplate immunoassay, 55 doses of platelet concentrates, identical in ABO and Rh factor, matched with total anti-HLA and anti-HPA antibodies, for 21 patients were selected. The rest 7 patients required an HLA-matched platelet component: HLA-matched donors were found for 5 patients, from whom 8 doses of matched components were harvested. A broad spectrum of anti-leukocyte antibodies was detected in 2 patients, which prevented the selection of a matched donor. The effectiveness of individual selection of platelet concentrate for individuals with HLA antibodies was 71,4%, and for the whole population of refractory recipients – 92,8%.

The result of immunogenetic studies conducted in 76 residents of the Novosibirsk region with oncohematological diseases, who was in need of BM and HSC transplantation, and 203 potential relative donors, was the identification of a matched related donor for 19 patients (25% of the total number of examined individuals).

In order to mobilization of stem cells and subsequently harvesting mobilized HSC, Filgrastim, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was administered to 10 healthy donors at a dose of 10 mg/kg body weight. No marked or clinically significant moderate to severe adverse effects were observed in the donors following the growth factor administration. During mobilization, a

Таблица 1. Результаты трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови
Table 1. Results of transfusions with red blood cell components

Результат терапии Result of therapy	Количество пациентов Number of patients (n = 1817)	Гемоглобин при поступлении, г/л Hemoglobin on admission, g/l	Гемоглобин после трансфузии, г/л Hemoglobin after transfusion, g/l	Средний объем перелитых эритроцитов Mean volume of transfused red blood cells, doses	p
Вся выборка The whole sample:	n = 1817	69,9 ± 8,4	99,8 ± 7,9	3,5 ± 0,6	<0,001
полный положительный ответ complete positive response	n = 981	69,8 ± 8,3	100,1 ± 7,6	3,2 ± 0,7	<0,001
частичный положительный ответ partial positive response	n = 827	64,4 ± 9,6	87,7 ± 10,4	4,1 ± 0,9	<0,001
минимальный ответ minimal response	n = 9	87,4 ± 10,5	86,4 ± 8,4	5,9 ± 1,4	0,553

ными антиэритроцитарными антителами (n = 10 276), у 12 пациентов изучаемой группы (0,1 %) помимо антиэритроцитарных антител выявлены антилейкоцитарные антитела, поэтому осуществлен индивидуальный подбор эритроцитсодержащих компонентов, в том числе HLA-совместимых. Для 24 (0,2 %) больных подобрать совместимые компоненты не удалось. Эффективность индивидуального подбора эритроцитов для всей совокупности реципиентов составила 99,8 %.

В индивидуальном подборе концентрата тромбоцитов нуждались 28 больных, из которых у 22 пациентов выявлены антилейкоцитарные антитела (78,5 %), у 8 пациентов – антитромбоцитарные антитела (28,5 %). Иммунологическими методами в твердофазной микропланшетной технологии подобрано 55 доз, идентичных по ABO и резус-принадлежности, совместимых с учетом суммарных анти-HLA и анти-НРА анти-

significant increase in the CD45+ cell count was noted relative to baseline values; at day 5 of mobilization, the CD34+ cell count in the peripheral blood of all donors reached threshold values (Table 3).

Ten donors underwent 18 cytophereses; 10 therapeutic doses of HSC for allogeneic unrelated transplantation were harvested. The CD34+ cell count in the cell product matched the calculated value and ranged from 4,82 to 10,1×10⁶/l per 1 kg of patient body weight.

DISCUSSION

The number of recipients in the Novosibirsk region from 2020 to 2024 increased by 20,5%, the number of transfusions performed – by 25,7%; the annual need for blood components for clinical use of medical facilities that are subordinate to the Ministry of Health of the Novosibirsk Region increased by 9,9%. In order to improve the system of transfusion care in the Novosibirsk region, a new organizational model for the provision of medical care in the field of

Таблица 2. Результаты трансфузий концентрата тромбоцитов
Table 2. Results of transfusions with platelet concentrate

Результат терапии Result of therapy	Количество пациентов Number of patients (n = 295)	Тромбоциты при поступлении, ×10 ⁹ /л Platelets on admission, ×10 ⁹ /l	Тромбоциты после трансфузии, ×10 ⁹ /л Platelets after transfusion, ×10 ⁹ /l	Средний объем перелитого концентрата тромбоцитов, доз Mean volume of transfused platelet concentrate, doses	p
Вся выборка The whole sample:	n = 295	23,6 ± 14,8	60,6 ± 31,6	3,5 ± 1,7	<0,001
положительный ответ positive response	n = 269	25,5 ± 14,8	62,7 ± 29,6	3,4 ± 1,5	<0,001
отрицательный ответ negative response	n = 26	15,1 ± 3,1	13,2 ± 2,4	3,8 ± 1,3	0,036

Таблица 3. Оценка динамики показателей периферической крови доноров во время мобилизации гемопоэтических стволовых клеток**Table 3.** Evaluation of the dynamics of peripheral blood parameters in donors during mobilization of hematopoietic stem cells

Показатель Parameter	CD34+ клеток/мкл CD34+ cells/ μ l	CD 45+ клеток/мкл CD 45+ cells/ μ l	Общее количество лейкоцитов (в общем анализе крови), $\times 10^9$ / Total white blood cell count (in a complete blood count), $\times 10^9$ /l
До мобилизации (1) At baseline (1), min-max Me [25%; 75%]	0,01–0,05 0,018 [0,010; 0,030]	4,60–8,12 6,520 [5,100; 7,158]	3,95–8,48 6,970 [5,628; 7,703]
3–4-й день мобилизации (2) Day 3–4 of mobilization (2), min-max Me [25%; 75%]	42,0–68,3 53,400 [48,250; 58,450]	25,78–45,50 41,950 [29,893; 44,700]	29,58–49,99 44,275 [32,163; 47,945]
1-й день лейкофереза (3) Day 1 of leukapheresis (3), min-max Me [25%; 75%]	48,30–115,0 76,100 [53,675; 84,525]	26,50–47,80 43,375 [39,020; 46,425]	31,47–49,03 44,100 [38,980; 46,465]
2-й день лейкофереза (4) Day 2 of leukapheresis (4), min-max Me [25%; 75%]	38,80–162,0 76,300 [61,693; 87,600]	23,70–74,30 44,135 [38,450; 47,600]	32,14–77,10 45,120 [39,975; 48,913]
p	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,023$ $p_{2-4} = 0,005$ $p_{3-4} = 0,796$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,315$ $p_{2-4} = 0,393$ $p_{3-4} = 0,796$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,999$ $p_{2-4} = 0,971$ $p_{3-4} = 0,631$

тел, концентратов тромбоцитов для 21 больного, остальные 7 больных нуждались в HLA-совместимом тромбоцитарном компоненте: для 5 больных найдены HLA-идентичные доноры, от которых заготовлено 8 доз совместимых компонентов. У 2 пациентов выявлен широкий спектр антилейкоцитарных антител, который не позволил подобрать совместимого донора. Эффективность индивидуального подбора концентрата тромбоцитов для лиц с HLA-антителами составила 71,4 %, для всей совокупности реципиентов с рефрактерностью – 92,8 %.

Результатом иммуногенетических исследований, проведенных у 76 жителей Новосибирской области с онкогематологическими заболеваниями, нуждающихся в трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, и 203 потенциальных доноров – родственников стало определение для 19 пациентов (25 % от общего количества обследованных лиц) совместимого родственного донора.

С целью мобилизации стволовых клеток и дальнейшей заготовки мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток у 10 здоровых доноров применяли колониестимулирующий фактор Филграстим в дозе 10 мг/кг массы тела. Выраженных и клинически значимых побочных

transfusiology was developed and implemented into practice. This model implemented in four directions: provision of donor blood components; clinical use of blood components; ensuring the immunological safety of allogeneic transfusions; implementation of high-tech methods for the procurement of donor blood components – HSC for autologous, allogeneic related/unrelated transplantation (Fig. 1).

To optimize the production cycle, the following lean manufacturing tools were used: a pull type for the procurement of blood and its components; workplace organization system (5S system); a visualization system (Kanban); standardized work; and a continuous improvement system (Kaizen) [10–13]. This new approach to the procurement of blood components complicated the work of NCBC divisions, but it laid the foundation for the formation of optimal reserves with maximum focus on the needs of the regional healthcare network, and also contributed to a reduction in the write-off of expired blood components. Optimization of the system for the provision of blood components for clinical use through the implementation of lean manufacturing elements has improved the effectiveness of processes in harvesting donor blood components and increased the overall availability of components for transfusion for the regional medical facilities.

эффектов средней и тяжелой степени тяжести на введение ростового фактора у доноров не зафиксировано. При проведении мобилизации наблюдали достоверное увеличение количества CD45+ клеток относительно значений до введения ростового фактора; количество CD34+ клеток к 5-му дню мобилизации в периферической крови у всех доноров достигло пороговых значений (табл. 3).

Десяти донорам выполнено 18 цитаферезов, заготовлено 10 терапевтических доз гемопоэтических стволовых клеток для аллогенной неродственной трансплантации. Количество CD34+ клеток в клеточном продукте соответствовало расчетному и составляло от 4,82 до $10,1 \times 10^6$ /л на 1 кг массы тела пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Количество реципиентов в Новосибирской области с 2020 по 2024 г. увеличилось на 20,5 %, число выполненных трансфузий – на 25,7 %, ежегодная потребность в компонентах крови для клинического использования от медицинских организаций, подведомственных Минздраву Новосибирской области, выросла на 9,9 %. С целью совершенствования системы оказания трансфузиологической помощи на территории Новосибирской области разработана и внедрена в практику новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология», реализованная в четырех направлениях: обеспечение компонентами донорской крови; клиническое применение компонентов крови; обеспечение иммунологической безопасности аллогенных трансфузий; внедрение высокотехнологичных методов заготовки компонентов донорской крови – ГСК для аутологичной, аллогенной родственной/неродственной трансплантации (рис. 1).

С целью оптимизации производственного цикла использованы следующие инструменты бережливого производства: «вытягивающий» тип заготовки крови и ее компонентов; система организации рабочего места (система 5S), система визуализации (Канбан), стандартизированная работа и система непрерывного совершенствования (Кайдзен) [10–13]. Новый подход к заготовке компонентов крови усложнил деятельность подразделений НКЦК, но заложил основу для формирования оптимальных запасов с максимальной ориентацией на потребность лечебной сети, а также способствовал сокращению списания компонентов крови по истечению срока годности в экспедиции. Оптимизация

As the main principle of the clinical use of donated blood components in the new organizational model, it is proposed to consider the use and development of such hospital replacement technology as a specialized transfusion day hospital, which was established for the first time in the Russian Federation on the basis of a Blood Service institution in 2017 at the NCBC [14, 15]. Medical care in the transfusiology profile in the setting of a day hospital is provided to patients over 18 years of age who do not require round-the-clock medical supervision and treatment, with hematological and oncological profiles and thrombocytopenia, hemorrhagic syndrome and/or anemia. The duration of transfusion therapy in such patients is prolonged (2–4 days), but time-limited (no more than 5 days); the volume of substitution is characterized by the administration of minimum daily doses on a daily basis until target values are achieved and/or clinical symptoms are reversed.

Given the fundamental changes in healthcare, with increasing attention to outpatient care, the NCBC has established not only a day hospital but also the Center for Outpatient Transfusion Care (COTC) to improve the availability and quality of transfusion care, run immunological testing, and harvest HSC for allogeneic unrelated or autologous transplantation. The effectiveness of the COTC is determined by the continuity between the inpatient and outpatient stages of medical care, ensuring the permanency of the treatment process.

The improvement of the immunological safety of allogeneic transfusions is based on the principle of centralization of labor-intensive, time-consuming technologies requiring the involvement of highly qualified personnel. For this purpose, an immunological reference center, as a part of the COTC structure, was opened. The tasks of the reference center are to perform immunohematological studies in complicated cases, individual selection of blood components for sensitized patients taking into account RBC antigen systems, as well as immunogenetic studies, in particular, the search for the most phenotype-matched donor for allogeneic related BM and HSC transplantation, and individual selection of blood components in cases of transfusion refractoriness. The selection of HLA-matched blood components requires the presence of a bank of examined and typed donors. The local database “Bank of typed donors for individual selection of blood components for patients with transfusion refractoriness” includes 3000 donors with a known HLA phenotype [16]. Centralization of immunological testing has made it possible to carry out individual selection for patients with allosensitization and the antibody response to clinically significant antigens of

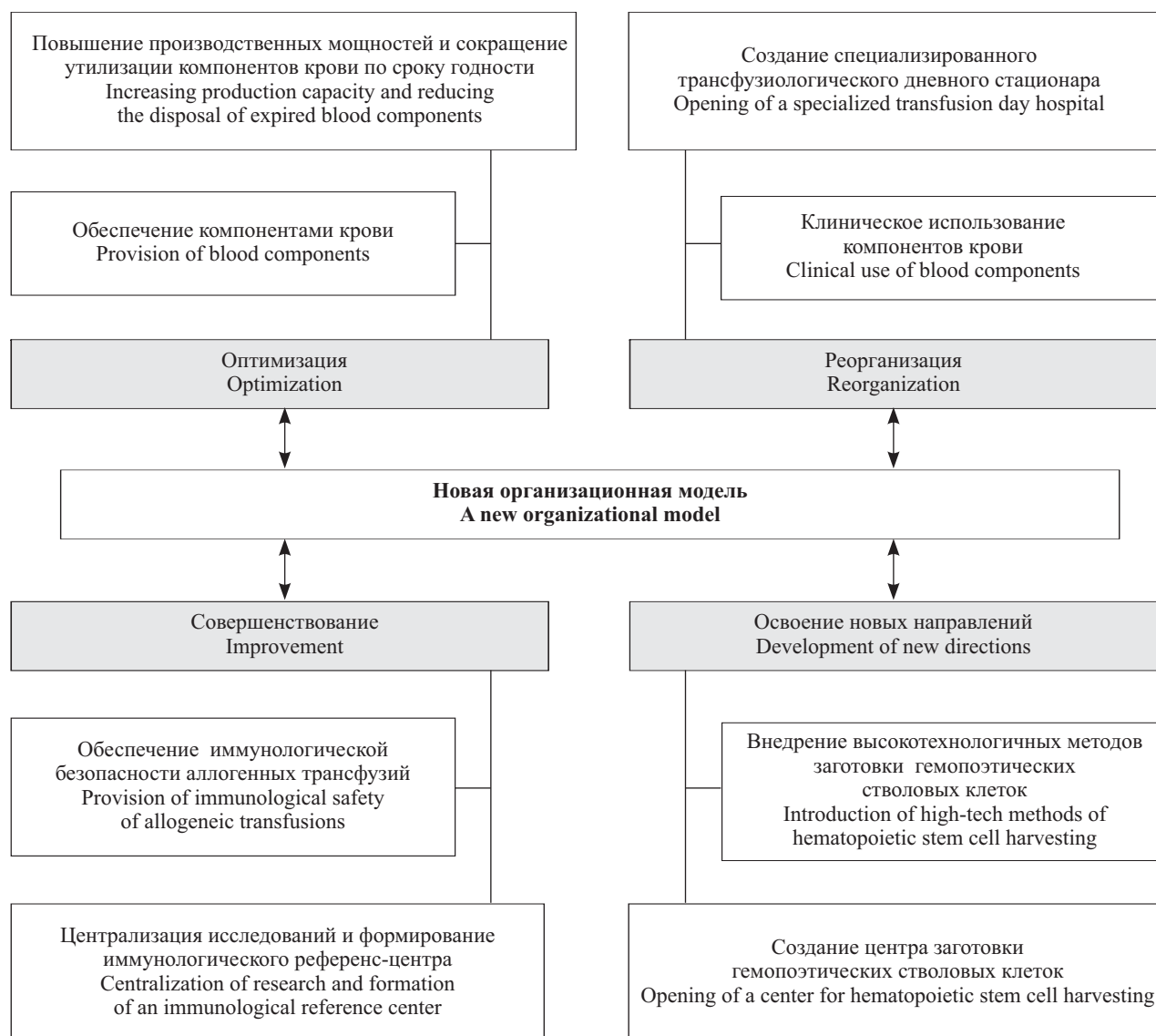


Рис. 1. Блок-схема новой организационной модели оказания трансфузиологической помощи
Fig. 1. The flow diagram of a new organizational model for the provision of transfusion care

системы обеспечения компонентами крови для клинического использования за счет внедрения элементов «бережливого производства» позволила повысить эффективность процессов заготовки компонентов донорской крови и увеличить общую обеспеченность трансфузионными средами медицинских организаций региона.

В качестве основного принципа клинического использования компонентов донорской крови в новой организационной модели предложено использование и развитие такой стационарзамещающей технологии, как специализированный трансфузиологический дневной стационар, который в Российской Федерации впервые создан на базе учреждения службы крови в 2017 г. в НКЦК [14, 15]. Оказание медицинской помощи по про-

RBC components, as well as individual selection of platelet concentrate for patients with platelet transfusion refractoriness.

Based on the results of immunogenetic testing, a related donor was identified for 19 patients (25% of the total number of examined individuals): completely matched – 10/10 or 8/8 – for 14 patients (18,4%); for 1 patient, a HLA-matched donor was mismatched according to the results of the lymphocytotoxic test. A partially related donor – 9/10 or 7/8 – was identified for 5 patients (6,6%). The data obtained are consistent with global statistic trends, according to which only 20–30% of patients have a matched related donor [17, 18]. The rest patients who was in need of BM transplantation – 57 people (75%) – required a search for a matched unrelated

филю «трансфузиология» в условиях дневного стационара осуществляется пациентам старше 18 лет, не требующим круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, гематологического и онкологического профиля с тромбоцитопенией, геморрагическим и (или) анемическим синдромами. Длительность трансфузионной терапии у таких пациентов носит пролонгированный (2–4 дня), но ограниченный по времени характер (не более 5 дней); объем заместительной терапии характеризуется назначением минимальных суточных доз в ежедневном режиме до достижения целевых показателей и (или) коррекции клинических симптомов.

Учитывая, что здравоохранение кардинально меняется – растет внимание к сектору амбулаторно-поликлинической помощи – на базе НКЦК создан не только дневной стационар, но и Центр амбулаторной трансфузиологической помощи (ЦАТП) с целью повышения доступности и качества трансфузиологической помощи, проведения иммунологических исследований, а также заготовки ГСК для аллогенной неродственной или аутологичной трансплантации. Эффективность деятельности ЦАТП НКЦК определяется преемственностью между стационарным и амбулаторным этапами оказания медицинской помощи, обеспечивая непрерывность лечебного процесса.

В основу совершенствования иммунологической безопасности аллогенных трансфузий положен принцип централизации трудоемких временнозатратных и требующих наличия высококвалифицированного персонала технологий, для чего создан иммунологический референс-центр, входящий в структуру ЦАТП. Задачами референс-центра является проведение иммуногематологических исследований в сложных клинических ситуациях, индивидуальный подбор компонентов крови сенсibilизированным пациентам с учетом антигенных систем эритроцитов, а также проведение иммуногенетических исследований, в частности поиск наиболее совместимого по фенотипу донора для аллогенной родственной трансплантации КМ и ГСК, индивидуальный подбор компонентов крови в случае рефрактерности к трансфузиям. Подбор совместимых по HLA-антигенам компонентов крови требует наличия банка обследованных и типированных доноров. Локальная база данных «Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациентам с рефрактерностью к трансфузиям» включает 3000 доноров с известным HLA-антигенным составом [16]. Централизация иммунологических исследований

donor in Russian or international databases of unrelated donors.

The principle of the possibility of harvesting donor blood in a Blood Service institution and processing stem cells from the donor's recruitment to the transportation of cell-derived blood products to the end user by a single medical facility is the basis for providing high-tech methods for harvesting donor blood. A mandatory step in harvesting stem cells from healthy donors is the mobilization of hematopoietic progenitor cells into the peripheral blood by administration of G-CSF. The NCBC has developed its own mobilization protocol, as there is no approved standard protocol for the duration of G-CSF administration and the initiation of leukapheresis in healthy donors in the Russian Federation. The HSC procurement center established on the basis of the NCBC demonstrates both independence and efficiency and lays the foundation for the development of the transplantation potential of the Novosibirsk region, as it can serve as a center for the procurement of HSC for autologous and/or allogeneic transplantation. The NCBC's capabilities and facilities allowed to perform the full cycle of operation with stem cell donors in the setting of a day hospital: interaction with transplant centers, stem cell mobilization from donors, harvesting peripheral HSC, quality control, and cell-derived product transportation. A total of 18 cytaphereses were carried out in 10 healthy donors, and 10 therapeutic doses of HSC for allogeneic unrelated transplantation with CD34+ levels in the cell-derived product corresponding to those requested by the transplant centers were harvested.

The proposed new organizational model for the provision of medical care in the field of transfusiology is characterized by universality and modularity with the possibility of organizing any of the considered areas both on the basis of a Blood Service institution and a multi-disciplinary medical facility.

CONCLUSION

A new organizational model of the provision of medical care in the field of transfusiology, integrated into the healthcare system of the Novosibirsk Region, allowed to increase the provision of blood components to medical facilities, availability of transfusion therapy, improve the immunological safety of allogeneic transfusions, introduce high-tech methods for harvesting HSC, and laid the foundation for development of the transplantation potential of the region.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

позволила обеспечить проведение индивидуального подбора для пациентов с аллосенсибилизацией и выработкой антител к клинически значимым антигенам эритроцитсодержащих компонентов крови, а также индивидуального подбора концентрата тромбоцитов пациентам с рефрактерностью к трансфузиям.

По результатам проведенных иммуногенетических исследований для 19 пациентов (25 % от общего количества обследованных лиц) определен родственный донор: полностью совместимый – 10/10 или 8/8 – для 14 пациентов (18,4 %); для 1 пациента идентичный по HLA-антигенам донор оказался несовместим по результатам лимфоцитотоксического теста. Частично совместимый родственный донор – 9/10 или 7/8 – определен для 5 пациентов (6,6 %). Полученные данные соответствуют общемировой статистике, согласно которой только 20–30 % пациентов имеют совместимого родственного донора [17, 18]. Остальные пациенты, нуждающиеся в трансплантации костного мозга – 57 чел. (75 %), требовали поиска совместимого неродственного донора в российской или международной базе данных неродственных доноров.

В основу обеспечения высокотехнологичных методов заготовки донорской крови положен принцип возможности заготовки ГСК в условиях учреждения службы крови и осуществления процессинга стволовых клеток от привлечения донора до транспортировки клеточного продукта конечному потребителю силами одной медицинской организации. Обязательным этапом заготовки стволовых клеток от здоровых доноров является мобилизация клеток-предшественников гемопоэза в периферическую кровь путем введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). В НКЦК разработана собственная схема проведения мобилизации, так как утвержденной стандартной схемы длительности применения Г-КСФ и начала лейкофереза у здоровых доноров в Российской Федерации не существует. Созданный на базе НКЦК центр заготовки ГСК демонстрирует не только самостоя-

тельность и эффективность, но закладывает основу для развития трансплантационного потенциала Новосибирской области, так как может выступать как центр заготовки ГСК для аутологичной и/или аллогенной трансплантации. Возможности и материально-техническая база НКЦК позволили в условиях дневного стационара осуществлять полный цикл работы с донорами стволовых клеток: взаимодействие с трансплантационными центрами, процедуру мобилизации стволовых клеток у доноров, заготовку периферических ГСК, контроль качества, транспортировку клеточного продукта. Всего проведено 18 цитаферезов у 10 здоровых доноров, заготовлено 10 терапевтических доз гемопоэтических стволовых клеток для аллогенной неродственной трансплантации с уровнем CD34+ клеток в клеточном продукте, соответствующим запрашиваемому трансплантационными центрами.

Предложенная новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология» характеризуется универсальностью и модульностью с возможностью организации любого из рассмотренных направлений как на базе учреждения службы крови, так и многопрофильной медицинской организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая организационная модель оказания медицинской помощи по профилю «трансфузиология», интегрированная в систему здравоохранения Новосибирской области, позволила повысить обеспеченность медицинских организаций гемокомпонентами, доступность трансфузиологической помощи, усовершенствовать иммунологическую безопасность аллогенных трансфузий, внедрить высокотехнологичные методы заготовки гемопоэтических стволовых клеток, а также заложить основу для развития трансплантационного потенциала региона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гапонова Т.В., Капранов Н.М., Тихомиров Д.С. и др. Характеристика основных тенденций в работе службы крови Российской Федерации в 2016–2020 годах // Гематология и трансфузиология. 2022;67(3):388–397. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397.
2. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 17.03.2026).

REFERENCES

1. Gaponova T.V., Kapranov N.M., Tikhomirov D.S. et al. Characteristics and trends in the work of the Blood Service of the Russian Federation in 2016–2020. *Gematologia and Transfusiology*. 2022;67(3):388–397. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-3-388-397. (In Russ.)
2. Federal State Statistics Service: official website. URL: <https://rosstat.gov.ru/> (accessed 17.03.2026).
3. Donskoy D.A., Uzhakova M.V. Analysis of the demographic situation in the Russian Federation. *Fore-*

3. Донской Д.А., Ужакова М.В. Анализ демографической ситуации в Российской Федерации. Прогноз на 2024–2026 гг. // ЭФО. Экономика. Финансы. Общество. 2024; 4(12):51-61. DOI: 10.24412/2782-4845-2024-12-51-61.
4. Результаты реализации национальных проектов в 2019–2024 гг. / Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravoohranenie> (дата обращения: 17.03.2026).
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. 275 с.
6. Мониторинг социально-трудовой сферы Новосибирской области в 2024 году: Аналитическая записка / Министерство труда и социального развития Новосибирской области. URL: https://mtsr.nso.ru/sites/mtsr.nso.ru/wodby_files/files/page_7065/prilozhenie_monitoring_2024.pdf (дата обращения: 17.03.2026).
7. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е. и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови // Гематология и трансфузиология. 2018;63(4):372-435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006.
8. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Алборов А.Э. и др. Аспекты патогенеза анемии у пациентов онкологического профиля // Казанский медицинский журнал. 2019;100(6):950-957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950.
9. Рахмани А.Ф., Михайлова Е.А., Дубинкин И.В. и др. Рефрактерность к трансфузиям донорских тромбоцитов у больных апластической анемией и гемобластозами // Онкогематология. 2018;13(2):62-72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72.
10. Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Исакова Д.Н., Решетникова Ю.С. Основные методы и инструменты бережливого производства в здравоохранении // Вестник Ивановской медицинской академии. 2020;25(2):44-50.
11. Леонтьев С.Л., Михайлова Д.О., Жеребцова Т.А. и др. Управление запасами в медицинской организации в рамках внедрения новой модели оказания медицинской помощи: методические рекомендации. Екатеринбург: ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина», 2022. 21 с.
12. Сало С.А. Система канбан в обеспечении процесса снабжения лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и прочими материалами в медицинских организациях // Медицинская сестра. 2023;25(7):7-9. DOI: 10.29296/25879979-2023-07-02.
13. О совершенствовании оказания трансфузиологической помощи в Новосибирской области: приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 14.12.2017 № 3335. URL: <https://base.garant.ru/72596200/> (дата обращения: 17.03.2026).
14. О совершенствовании оказания плановой специализированной медицинской помощи по профилю «трансфузиология» в Новосибирской области: приказ Министерства здравоохранения Новосибирской области от 14.12.2017 № 3335. URL: <https://base.garant.ru/72596200/> (дата обращения: 17.03.2026).
15. Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Rays N.V., Pospelova T.I. A bank of typed donors for individual selection of blood components for patients with transfusion refractory status: Russian Federation Patent No. 2025626402; published. 22.12.2025.
16. Gaponova T.V. Strategy for the formation of a bone marrow donor registry using the Blood Service infrastructure: Dr. Sci. (Med.) thesis. Novosibirsk, 2022. (In Russ.)
17. Loginova M.A., Paramonov I.V. Development strategy of the registry of donors of hematopoietic stem cells. cast for 2024-2026. *Economics. Finance. Society*. 2024;4(12):51-61. DOI: 10.24412/2782-4845-2024-12-51-61. (In Russ.)
4. Results of the implementation of national projects in 2019–2024. Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/natsproektzdravoohranenie> (accessed 17.03.2026).
5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) (2025). The State of Oncological Care for the Population of Russia in 2024. Moscow, 275 p.
6. Monitoring the social and labor issues in the Novosibirsk region in 2024: Analytical note / Ministry of Labor and Social Development of the Novosibirsk region. URL: https://mtsr.nso.ru/sites/mtsr.nso.ru/wodby_files/files/page_7065/prilozhenie_monitoring_2024.pdf (accessed 17.03.2026).
7. Akselrod B.A., Balashova E.N., Bautin A.E. et al. Clinical guidelines for red blood cell transfusion. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(4):372-435. DOI: 10.25837/HAT.2019.62.39.006. (In Russ.)
8. Romanenko N.A., Bessmeltsev S.S., Alborov A.E. et al. Aspects of the pathogenesis of anemia in cancer patients. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(6):950-957. DOI: 10.17816/KMJ2019-950. (In Russ.)
9. Rakhmani A.F., Mikhaylova E.A., Dubinkin I.V. et al. Refractoriness to donor platelets transfusion in patients with aplastic anemia and hemoblastosis. *Oncohematology*. 2018;13(2):62-72. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-62-72. (In Russ.)
10. Kurmangulov A.A., Brynza N.S., Isakova D.N., Reshetnikova Yu.S. General modes and instruments of lean production in public health. *Bulletin of the Ivanovo State Medical Academy*. 2020;25(2):44-50. (In Russ.)
11. Leontev S.L., Mikhaylova D.O., Zherebtsova T.A. et al. (2022). Inventory Management in a Medical Organization as Part of the Implementation of a New Model of Medical Care: Guidelines. Yekaterinburg, 21 p.
12. Salo S.A. System kanban in ensuring the process of supplying medicines, medical devices and other materials in medical organizations. *The Nurse*. 2023;25(7):7-9. DOI: 10.29296/25879979-2023-07-02. (In Russ.)
13. On improving the provision of medical care in the field of transfusiology in the Novosibirsk region: order of the Ministry of Health of the Novosibirsk region dated 14.12.2017 No. 3335. URL: <https://base.garant.ru/72596200/> (accessed 17.03.2026).
14. On improving the provision of elective specialized medical care in the field of transfusiology in the Novosibirsk Region: order of the Ministry of Health of the Novosibirsk Region dated 26.08.2024 No. 2256-NPA. URL: <https://base.garant.ru/409610743/> (accessed 17.03.2026).

бирской области от 26.08.2024 № 2256-НПА. URL: <https://base.garant.ru/409610743/> (дата обращения: 17.03.2026).

15. Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Райс Н.В., Поспелова Т.И. Банк типированных доноров для индивидуального подбора компонентов крови пациентам с рефрактерностью к трансфузиям: патент РФ № 2025626402; опубл. 22.12.2025.
16. Гапонова Т.В. Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2022.
17. Логинова М.А., Парамонов И.В. Стратегия формирования регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020;7(4):35-42. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-35-42.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Моор Юлия Владимировна – канд. мед. наук, главный трансфузиолог Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови»; ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4923-0435.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2020;7(4):35-42. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-4-35-42 (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Yulia V. Moor – Cand. Sci. (Med.), Chief Transfusiologist of the Novosibirsk Region, Chief Physician, Novosibirsk Clinical Blood Center; Assistant Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4923-0435.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Иммунопатогенез нейровоспаления – современная концепция (обзор литературы)

Г.С. Карпович^{1,2}, С.С. Андреев¹, И.В. Куимова¹, О.О. Обухова³, Т.И. Рябиченко³, В.Ф. Залялов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия

³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Нейровоспаление – состояние, характеризующееся широким спектром различий как в отношении клеточных элементов, участвующих в инициации этого процесса (микроглия, астроциты), так и в отношении его патогенеза в целом. Отсутствие единого мнения по вопросу патогенетических моделей нейровоспаления лишь подчеркивает недостаточную изученность данного патологического феномена. В настоящем обзоре рассматриваются особенности нейровоспаления как явления на примере модели инфекционных заболеваний центральной нервной системы, таких как менингиты. Несмотря на особенности собственно нейровоспаления, в его эффекторные механизмы вовлечены те же цитокины, что и при «классическом» варианте воспаления (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IFN- γ и др.). Это позволяет рассматривать данные молекулы как потенциальные мишени воздействия, позволяющие предотвращать как развитие острого воспаления, так и хронического процесса, связанного с долгосрочными неврологическими и когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: нейровоспаление, воспаление, инфекционные болезни, педиатрия, нейроинфекции, неврология, менингит.

Образец цитирования: Карпович Г.С., Андреев С.С., Куимова И.В., Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Залялов В.Ф. Иммунопатогенез нейровоспаления – современная концепция (обзор литературы) // Journal of Siberian Medical Sciences. 2026;10(1):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-157-169

Immunopathogenesis of neuroinflammation – a modern concept (literature review)

G.S. Karpovich^{1,2}, S.S. Andreev¹, I.V. Kuimova¹, O.O. Obukhova³, T.I. Ryabichenko³, V.F. Zalyalov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia

³Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Neuroinflammation is a condition characterized by a wide range of differences both in the cellular elements involved in this process (microglia, astrocytes) and in its pathogenesis as a whole. The lack of consensus on the pathogenetic models of neuroinflammation only highlights the insufficient study of this pathological phenomenon. This review examines the characteristics of neuroinflammation as a phenomenon using infectious diseases of the central nervous system, such as menin-

Поступила в редакцию 01.10.2025
Прошла рецензирование 10.12.2025
Принята к публикации 02.02.2026

Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 01.10.2025
Revised 10.12.2025
Accepted 02.02.2026

Corresponding author
Gleb S. Karpovich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

gitis. Despite the specific peculiarities of neuroinflammation itself, its effector mechanisms involve the same cytokines as those found in “classical” inflammation (IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IFN- γ , etc.). This allows these molecules to be considered as potential targets, enabling the prevention of both acute inflammation and chronic processes associated with long-term neurological and cognitive impairment.

Keywords: neuroinflammation, inflammation, infectious diseases, pediatrics, neuroinfections, neurology, meningitis.

Citation example: Karpovich G.S., Andreev S.S., Kuimova I.V., Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Zalyalov V.F. Immunopathogenesis of neuroinflammation – a modern concept (literature review). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2026;10(1):157-169. DOI: 10.31549/2542-1174-2026-10-1-157-169

ВВЕДЕНИЕ

Нейровоспаление на современном этапе является одним из наиболее интересных и неоднозначных вопросов, связанных с инфекционными и неинфекционными заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС). Изучение данного процесса требует применения междисциплинарного подхода, в рамках которого аккумулируются знания нескольких наук, таких как нейробиология, иммунология, молекулярная биология и клиническая медицина. В рамках медицинской практики концепция нейровоспаления охватывает широкий спектр заболеваний, в основе которых лежит данный патогенетический механизм. Следует отметить тот факт, что многие из этих патологий до недавнего времени нередко считали «чисто неврологическими». Среди таких заболеваний, помимо инфекций ЦНС, в частности бактериальных и вирусных менингитов, энцефалитов и постинфекционных когнитивных нарушений [1], также выделяют и группу нейродегенеративных болезней (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (БАС) [2]), ряд острых нарушений, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, а также некоторые психиатрические расстройства – депрессия, шизофрения и биполярное расстройство [3]. С ростом распространенности перечисленных выше заболеваний, в том числе и встречаемости различных инфекционных агентов среди детского населения, увеличивается и социальная значимость, а именно бремя последствий перенесенных заболеваний ЦНС, сопровождающихся воспалением – в частности, последствий постинфекционных осложнений (например, после COVID-19 и энтеровирусных менингитов), которые также могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением и когнитивными нарушениями [4].

INTRODUCTION

Neuroinflammation is currently one of the most interesting and controversial issues related to infectious and non-infectious diseases of the central nervous system (CNS). Studying this process requires an interdisciplinary approach, integrating knowledge from several disciplines, including neurobiology, immunology, molecular biology, and clinical medicine. In medical practice, the concept of neuroinflammation encompasses a wide range of diseases based on this pathogenesis. It is noteworthy that, until recently, many of these pathologies were often considered purely neurological. Among such diseases, in addition to CNS infections, in particular bacterial and viral meningitis, encephalitis and post-infectious cognitive impairment [1], there are also a group of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [2]), a number of acute disorders such as stroke, traumatic brain injury, as well as some psychiatric disorders – depression, schizophrenia and bipolar disorder [3]. With the increasing prevalence of the above-mentioned diseases, including the incidence of various infectious agents among the pediatric population, the social significance also increases, namely the burden of the consequences of inflammation-associated CNS diseases, in particular, the consequences of post-infectious complications (for example, after COVID-19 and enteroviral meningitis), which may also be associated with persistent neuroinflammation and cognitive impairment [4].

FEATURES OF THE NEUROINFLAMMATION MECHANISMS

Despite the high potential significance of neuroinflammation in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases of the CNS, many aspects of this topic remain insufficiently studied. The CNS isolation, particularly the brain, as well as the complexity of regulation and the specificity of anatomical

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Несмотря на высокую потенциальную значимость процессов нейровоспаления в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний ЦНС, многие вопросы этой темы изучены недостаточно. Изолированность ЦНС, особенно головного мозга, а также сложность регуляции и специфичность анатомических структур, реализуемая как онтогенетически, так и в рамках рутинного функционирования головного мозга, обуславливает значимые различия, выявляемые при сравнении нейровоспаления и «классического» воспаления, протекающего в тканях. Такие различия касаются как дифференцированного клеточного состава, так и специфичных цитокиновых реакций. Кроме того, характерной только для нейровоспаления особенностью является наличие индуцирующих воспаление патогенетических механизмов, таких как инфекционный агент, аутоиммунный процесс и пр. Указанные факты легли в основу настоящего обзора, который посвящен вопросам патогенеза и механизмов нейровоспаления, а также возможных мишеней терапевтического воздействия.

Прежде чем рассматривать нейровоспаление как специфический процесс поражения ЦНС, следует остановиться на механизме и особенностях этого процесса и его отличиях от «классического» тканевого воспаления. В целом воспаление определяется как комплексная местная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, направленная на уничтожение агента, вызвавшего это повреждение, и на восстановление поврежденной ткани. Основную роль в реализации механизмов воспаления играют клетки врожденного иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) и медиаторы воспаления (цитокины, хемокины, простагландины, компоненты комплемента), которые запускают и поддерживают воспалительный процесс, индуцируя адаптивные механизмы иммунитета [5]. Реализация механизмов адаптивного иммунитета базируется на специфическом селективном взаимодействии, в основе которого лежит презентация антигена, являющаяся скорее точечным высокоэффективным способом элиминации возбудителя, нежели процессом, базирующимся на механизмах воспаления. В свою очередь, закономерно, что нейровоспаление – это комплекс иммунных и клеточных реакций в ЦНС, возникающих в ответ на инфекцию, травму, ишемию, нейродегенерацию или аутоиммунные реакции.

structures, realizing both ontogenetically and as part of the brain's regular functioning, determines the significant differences revealed when comparing neuroinflammation with “classical” inflammation in tissues. These differences concern both the differentiated cellular composition and specific cytokine responses. Furthermore, a specific feature of neuroinflammation is the presence of inflammation-inducing pathogenetic mechanisms, such as infectious agents, autoimmune processes, and others. These facts form the basis of our review, which focuses on the pathogenesis and mechanisms of neuroinflammation, as well as potential therapeutic targets.

Before considering neuroinflammation as a specific process of CNS damage, it is necessary to dwell on the mechanism and characteristics of this process and its differences from “classical” inflammation in tissue. In general, inflammation is defined as a comprehensive local vascular-mesenchymal response to tissue damage, aimed at destroying the causative agent and at repairing the tissue damaged. The main role in the operation of inflammatory mechanisms is played by innate immune cells (macrophages, neutrophils, and mast cells) and inflammatory mediators (cytokines, chemokines, prostaglandins, complement components), which initiate and maintain the inflammatory process, inducing adaptive mechanisms of immunity [5]. The operation of adaptive immunity mechanisms is based on a specific selective interaction, caused by antigen presentation, which is more of a targeted, highly effective way of eliminating the pathogen than an inflammation-induced process. In turn, it is natural that neuroinflammation is a set of immune and cellular reactions in the CNS in response to infection, injury, ischemia, neurodegeneration, or autoimmune reactions.

Neuroinflammation has several key characteristics. Unlike “classical” inflammation, glial cells (microglia, astrocytes, and oligodendrocytes), but not neutrophils and macrophages, play a leading role in this process beyond the blood-brain barrier (BBB). The specific cell subset profile, as well as the isolation of the pathological process, determine specific characteristics. In particular, the inflammatory response is limited by the BBB, which prevents the migration of immune cells. In other words, the inflammatory cascade within the BBB is realized via primarily by local cell subsets rather than migrating cellular elements. In general, a number of certain analogies can be traced within the inflammatory cascade, primarily associated with the cytokines involved in inflammatory reactions, in particular IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1, etc. However, it should be emphasized that even in insignificant concentrations, these inflam-

Нейровоспаление имеет ряд ключевых особенностей. В отличие от «классического» воспаления, ключевую роль в реализации данного процесса за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) играют глиальные клетки (микроглия, астроциты и олигодендроциты), а не нейтрофилы и макрофаги. Специфический набор клеточных элементов, а также изолированность патологического процесса обуславливают резидентные особенности, в частности, то, что воспалительная реакция ограничена ГЭБ, который препятствует миграции иммунных клеток, т.е. воспалительный каскад в пределах ГЭБ реализуется преимущественно за счет местных клеточных популяций, а не мигрирующих клеточных элементов. В целом в рамках воспалительного каскада прослеживается ряд определенных аналогий, главным образом базирующихся на цитокинах, принимающих участие в воспалительных реакциях, в частности IL-1 β , TNF- α , IL-6, MCP-1 и др. Однако следует сделать акцент на том, что указанные воспалительные медиаторы даже в незначительных концентрациях могут оказывать самостоятельное повреждающее действие на нейроны. Учитывая высокую дифференциацию нервной ткани, ее высокую чувствительность к оксидативному стрессу, процесс воспаления в ЦНС может носить крайне деструктивный характер, обусловленный не столько первичным прямым действием повреждающего агента, сколько реакциями ответа на повреждение, в частности реакциями нейровоспаления. Таким образом, нейровоспаление можно рассматривать с нескольких точек зрения: 1) как защитный механизм (элиминация патогенов, репарация тканей); 2) как патологический процесс – нарушение регуляции и степени выраженности нейровоспаления в остром периоде и, следовательно, поражение тканей ЦНС вследствие гиперэкспрессии медиаторов воспаления; 3) как фактор, запускающий механизмы нейродегенерации (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), следствием которых являются демиелинизация (рассеянный склероз (РС), лейкоэнцефалопатии), когнитивные и психиатрические расстройства (депрессия, шизофрения) [6–8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Нельзя не сказать о сложностях изучения нейровоспаления. Нейронауки в целом на сегодняшний момент являются общемировым трендом, однако как сложность организации структуры ЦНС в целом, так и отдельно взятых составля-

ющих медиаторов могут независимо повреждать нейроны. Given the high differentiation of nervous tissue and its high sensitivity to oxidative stress, the inflammatory process in the CNS can be extremely destructive, caused not so much by the primary direct action of the causative agent, as by the response to injury, in particular, neuroinflammation reactions. Thus, neuroinflammation can be considered from several points of view: (1) as a protective mechanism (pathogen elimination, tissue reparation); (2) as a pathological process – disturbance of regulation and severity of neuroinflammation in the acute phase and, consequently, damage to CNS tissues due to hyperexpression of inflammatory mediators; (3) as a factor triggering the mechanisms of neurodegeneration (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), leading to demyelination (multiple sclerosis (MS), leukoencephalopathies), cognitive and psychiatric disorders (depression, schizophrenia) [6–8].

PATHOGENETIC MODELS OF NEUROINFLAMMATION

The complexities of studying neuroinflammation cannot be overlooked. Neuroscience is currently a global trend, but the complexity of both the structure of the CNS as a whole and its individual components significantly limits the ability to obtain objective knowledge, not to mention its practical application. Within medical science, the study of CNS damage, primarily urgent and disabling conditions, was undoubtedly based on the search for ways to influence the pathogenic process. However, the lack of a comprehensive approach to studying this topic has led to the emergence of numerous pathogenetic models for the development of various infectious and non-infectious CNS lesions, of which five are the most substantiated and significant. According to the infectious-immune model, viruses and bacteria activate microglia and astrocytes, followed by cytokine activation and the development of neuroinflammation (e.g., HIV-associated dementia, post-herpetic encephalitis). The autoimmune model is based on data on MS and autoimmune encephalitis: according to this model, there is a deterioration in the tolerance of immune cells to myelin proteins, leading to autoaggression and demyelination. According to the neurodegenerative model, microglia is activated by β -amyloid (in Alzheimer's disease), with the subsequent development of chronic inflammation, and in Parkinson's disease – by α -synuclein [6, 9]. According to the neurovascular model (stroke), non-penetrating and penetrating injuries lead to BBB disruption and subsequent infiltration of immune cells (microglia and astrocytes) [8]. A separate dual-hit

щих ее единиц существенно ограничивает возможность получения объективных знаний, не говоря уже об их прикладном аспекте. В рамках медицинской науки изучение поражения ЦНС как в основном ургентных и инвалидизирующих состояний, безусловно, базировалось на поиске способов воздействия на патогенетический процесс. Однако отсутствие комплексного подхода в изучении данной темы привело к появлению множества патогенетических моделей развития различных инфекционных и неинфекционных поражений ЦНС, среди которых выделяют пять наиболее обоснованных и значимых. Согласно инфекционно-иммунной модели, вирусы и бактерии активируют микроглию и астроциты с последующей активацией цитокинов и развитием нейровоспаления (например, ВИЧ-ассоциированная деменция, постгерпетические энцефалиты). Аутоиммунная модель основана на данных по РС и аутоиммунным энцефалитам: согласно этой модели, происходит нарушение толерантности иммунных клеток к белкам – миелинам, приводящее к аутоагрессии и демиелинизации. Согласно нейродегенеративной модели, активация микроглии происходит посредством β -амилоида (при болезни Альцгеймера), с дальнейшим развитием хронического воспаления, а при болезни Паркинсона – посредством α -синуклеина [6, 9]. Согласно нейрососудистой модели (инсульт), непроникающие и проникающие травмы приводят к нарушению ГЭБ и последующей инфильтрации иммунных клеток (микроглии и астроцитов) [8]. Отдельно выделяется гипотеза «двух ударов» (предложена С.Н. Hawkes et al., 2007), которая чаще рассматривается в контексте нейродегенеративных заболеваний (преимущественно в этиопатогенезе болезни Паркинсона). Согласно этой гипотезе, начальные стадии заболевания могут инициироваться инфекцией (например, через обонятельную луковицу и блуждающий нерв, вследствие гематогенной или лимфогенной диссеминации) – первый «удар», а вторым «ударом» является нарушение элиминации патологических агрегатов α -синуклеина, усиливающее нейродегенерацию [10]. При дальнейшем изучении биохимических механизмов в рамках данной гипотезы выяснилось, что первый «удар» связан с локальным воспалением, опосредованным простагландином E_2 (PGE_2) и вызванным различными патологическими состояниями (инфекциями, травмой, нейродегенерацией), а второй «удар» – с выделением внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) поврежденными клетками, который

hypothesis, proposed by Hawkes et al., 2007, is often considered in the context of neurodegenerative diseases (primarily in the etiopathogenesis of Parkinson's disease). According to this hypothesis, the initial stages of a disease can be initiated by infection (for example, through the olfactory bulb and vagus nerve, due to hematogenous or lymphogenous dissemination) – the first hit, and the second hit is deterioration in the elimination of pathological aggregates of α -synuclein, which enhances neurodegeneration [10]. Further study of the biochemical mechanisms within this hypothesis revealed that the first hit is associated with local prostaglandin E_2 (PGE_2)-mediated inflammation caused by various pathological conditions (infections, trauma, neurodegeneration), and the second hit is associated with the release of extracellular adenosine triphosphate (ATP) by damaged cells, which enhances the inflammatory response due to the P_2 -receptor activation and hyperproduction PGE_2 hyperproduction. This events forms a cycle that increases neuroinflammation [11]. By now, it has become clear that all of the above-mentioned pathogenetic models of various infectious and non-infectious CNS lesions have a single pathogenetic mechanism – neuroinflammation. The specific features of this mechanism in each individual case determine significant differences in the course and prognosis of disease.

NEUROINFLAMMATION IN INFECTIOUS DISEASES

To better understand the processes involved, we believe, it makes sense to examine neuroinflammation using the example of benign infectious CNS lesions, one of which is viral meningitis. The development of neuroinflammation in other infectious and non-infectious pathologies modifies this process, leading to different types of clinical course and potential consequences for these entities. It should also be noted that infectious meningitis initiates immune responses in the CNS that can vary in duration, including after an exacerbation, leading potentially to long-term neurological and cognitive complications. In infectious meningitis, neuroinflammation develops according to the following pattern: activation of resident immune cells (microglia and astrocytes) occurs, so microglia acts as primary phagocytes and respond the first to damage. In case of infectious damage to the dura mater, microglial cells become activated and transit from the M_0 (resting) phase to the M_1 (pro-inflammatory) or M_2 (neuroprotective/reparative) phases, caused by release of pro-inflammatory cytokines ($IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $IL-6$) and reactive oxygen/nitrogen species [12]. Astro-

усиливает воспалительный ответ за счет активации P2-рецепторов и гиперпродукцией PGE₂. Это формирует цикл, усиливающий нейровоспаление [11]. К настоящему времени становится очевидным, что все указанные выше патогенетические модели развития различных инфекционных и неинфекционных поражений ЦНС имеют единый патогенетический механизм – нейровоспаление. Особенности указанного механизма в каждом конкретном случае определяют значимые различия в течении и прогнозе заболевания.

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Для лучшего понимания происходящих процессов нейровоспаление, с нашей точки зрения, рационально рассматривать на примере доброкачественных инфекционных поражений ЦНС, одним из которых является вирусный менингит. Развитие нейровоспаления при других инфекционных и неинфекционных патологиях изменяет указанный процесс, приводя к различным вариантам клинического течения и потенциальных последствий указанных нозологий. Также следует отметить, что инфекционные менингиты инициируют иммунные реакции в ЦНС, которые могут отличаться длительностью, в том числе и после обострения, потенциально приводя к долгосрочным неврологическим и когнитивным осложнениям. При инфекционных менингитах нейровоспаление развивается по следующей схеме. Происходит активация резидентных иммунных клеток (микроглии и астроцитов) (в данном случае микроглия выполняет функцию фагоцитов первого порядка и первой реагирует на повреждение). При инфекционном поражении твердой мозговой оболочки клетки микроглии активируются и переходят из фазы M0 (покой) в фазы M1 (провоспалительная) или M2 (нейропротективная/репаративная), и высвобождаются провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6) и активные формы кислорода/азота [12]. Астроциты, в свою очередь, подвергаются реактивному астроглиозу, что также приводит к продукции цитокинов, хемокинов и изменению проницаемости ГЭБ. В дальнейшем это позволяет проникать периферическим иммунным клеткам через гематоэнцефалический барьер (Т-лимфоцитам, моноцитам, нейтрофилам), что лишь усиливает нейровоспаление. Нейтрофилы являются наиболее ранними из периферических клеток, быстро выводятся из кровотока при активации эндотелия и градиентах CXCL-хемокинов, а дальнейшее высвобождение

cytes, in turn, undergo reactive astrogliosis, which also leads to cytokine and chemokine production and changes in BBB permeability. Further, this allows peripheral immune cells (T-lymphocytes, monocytes, neutrophils) to penetrate the BBB, which only increases neuroinflammation. Neutrophils are the earliest of the peripheral cells, and are rapidly removed from the blood circulation by endothelial activation and CXCL chemokine gradients, while the subsequent release of proteases/metalloproteinases and proinflammatory mediators leads to increased tissue edema and microvascular dysfunction [13]. In turn, recruited during acute injury blood monocytes actively penetrate the CNS via the endothelial pathway and through brain-border niches (a significant axis being CCR2+ monocytes), influencing the production of TNF, IL-1 β , ROS/NO and proteases, enhancing barrier dysfunction, and recruiting other immune cells in the acute phase. In the reparation phase, their role is reduced to phagocytosis of detritus, tissue remodeling, and maintenance of angiogenesis/remyelination processes [14].

Among T cell subsets, CD4+ cells, using the Th1/Th17-like effector response mechanism (IFN- γ , IL-17, etc.), maintain inflammatory activation of microglia/astrocytes, enhance the recruitment of myeloid cells, and tissue damage. CD8+ cells may be responsible for direct cytotoxicity and maintenance of chronic inflammation (most often in demyelinating diseases), while Treg are often considered as an anti-inflammatory/pro-reparative component, a decrease in its function or disbalance in the effector cell/Treg system toward the former is associated with the chronification of inflammation [15]. Changes in BBB permeability are observed in both bacterial and viral meningitis, although in bacterial meningitis it usually causes more severe sequelae [12, 16]. Both bacterial and viral meningitis are associated with increased levels of IL-6, TNF- α , MCP-1, and IFN- γ in the cerebrospinal fluid (CSF). In viral (serous) meningitis, cytokine levels increase less intensely but can persist longer, potentially leading to the development of chronic neuroinflammation. Ultimately, microglial hyperactivation leads to indirect synaptic pruning and neuronal apoptosis. This pathway is largely associated with cognitive decline after meningitis [12, 16–19].

Despite significant differences, the presence of a common link between neuroinflammation and “classical” inflammation – cytokine responses – is clear. The same cytokines are involved in both infection-induced neuroinflammation and “classical” inflammation, which essentially allows them to be considered potential targets for further pathogenetic ther-

ние протеаз / металлопротеиназ и провоспалительных медиаторов приводит к усилению отека ткани и микрососудистой дисфункции [13]. В свою очередь, рекрутируемые при острых повреждениях моноциты крови активно проникают в ЦНС по эндотелиальному пути и через пограничные ниши (значимая ось – CCR2+ моноциты), в острой фазе оказывая влияние на продукцию TNF, IL-1 β , ROS/NO, протеаз, усиление дисфункции барьеров, рекрутирование других иммунных клеток. В фазе репарации их роль сводится к фагоцитозу детрита, ремоделированию ткани и поддержке процессов ангиогенеза/ремиелинизации [14].

Среди популяций Т-клеток CD4+, используя механизм Th1/Th17-подобного эффекторного ответа (IFN- γ , IL-17 и др.), поддерживают воспалительную активацию микроглии / астроцитов, усиливают рекрутирование миелоидных клеток и повреждение ткани. CD8+ могут быть ответственны за прямую цитотоксичность и поддержание хронического воспаления (чаще всего – при демиелинизирующих заболеваниях), а Treg часто рассматриваются как противовоспалительный/прорепаративный компонент, снижение функции которого или изменение баланса в системе эффекторные клетки/Treg в сторону первых связывают с хронизацией воспаления [15]. Изменение проницаемости ГЭБ наблюдается как при бактериальном, так и при вирусном менингите, хотя в случаях бактериальных менингитов оно обычно вызывает более тяжелые последствия [12, 16]. Как бактериальный, так и вирусный менингит связан с повышением уровней IL-6, TNF- α , MCP-1 и IFN- γ в ликворе. При вирусном (серозном) менингите уровень цитокинов повышается менее интенсивно, но может сохраняться дольше, вследствие чего возможно развитие хронического нейровоспаления. В конечном счете гиперактивация микроглии приводит к опосредованному сокращению синапсов и апоптозу нейронов. Этот путь в большей степени связан с ухудшением когнитивных функций после перенесенного менингита [12, 16–19].

Несмотря на значимые отличия, очевидно наличие единого связующего звена между нейровоспалением и «классическим» воспалением – цитокиновых реакций. Как при инфекционно-обусловленном нейровоспалении, так и при «классическом» воспалении играют роль одни и те же цитокины, что, по сути, позволяет рассматривать их как потенциальные мишени для дальнейшей патогенетической терапии вышеуказанных состояний. Среди ключевых цитокинов

апы of these conditions. Among the pivotal cytokines, several molecules deserve special attention.

Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine of the acute phase and a key mediator between innate and adaptive immunity. IL-6, whose level rapidly increases in the CSF in bacterial and viral meningitis, provides hyperproduction of acute-phase proteins in the liver and is involved in Th17 cell differentiation, which enhances the recruitment of neutrophils to the CNS [20]. In serous (in particular, enteroviral) meningitis, IL-6 levels in the CSF are often moderately elevated and correlate with the severity of headache and meningeal syndrome, but not always – with the severity of outcome [21].

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is one of the main proinflammatory cytokines that triggers the inflammatory cascade. In meningitis, it activates endothelial cells, increases the expression of adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), which facilitates the migration of neutrophils into the CNS [22], and increases BBB permeability, which can lead to cerebral edema and increased intracranial pressure. In high concentrations, it can induce apoptosis of neurons and oligodendrocytes. In bacterial meningitis, the level of TNF- α in the CSF significantly correlates with severity of the course and an unfavorable prognosis [23]. In serous virus-induced inflammation, TNF- α is moderately elevated, but is still associated with fever and meningeal symptoms. It should also be noted that the study of the cytokine profile in aseptic lesions of the dura mater (aseptic meningitis) also demonstrated an increase in the concentration of these cytokines, which confirms the generality of the pathogenetic mechanisms of neuroinflammation [24].

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a chemokine responsible for migration monocytes, macrophages, and T-cells to sites of inflammation. In meningitis (especially in viral serous), it plays a leading role in recruiting monocytes to the CNS. Elevated levels of MCP-1 in the CSF are observed in enteroviral and herpetic meningitis; their concentration correlates with lymphocytic pleocytosis [25]. MCP-1 causes a chronic or lingering course of serous meningitis, promoting the persistence of inflammatory infiltrates in the pia mater. Recently, the role of this cytokine in various inflammation-induced pathologies has been increased. Data on its significant contribution to the immune response differentiation, in particular, type I and II hypersensitivity reactions, began to appear [26, 27]. A significant role of MCP-1 in the development of a number of conditions associated with systemic inflammation, especially in pediatric practice, has also been reported [28].

можно выделить ряд молекул, заслуживающих особого внимания.

Интерлейкин-6 (IL-6) – мультифункциональный цитокин острой фазы, ключевой медиатор между врожденным и адаптивным иммунитетом. IL-6, уровень которого быстро повышается в спинномозговой жидкости (СМЖ) при бактериальных и вирусных менингитах, стимулирует продукцию белков острой фазы в печени, участвует в дифференцировке Th17-клеток, что усиливает рекрутирование нейтрофилов в ЦНС [20]. При серозных (в частности, энтеровирусных) менингитах уровень IL-6 в СМЖ часто умеренно повышен и коррелирует с выраженностью головной боли и менингеального синдрома, но не всегда – с тяжестью исхода [21].

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) – один из главных провоспалительных цитокинов, запускающий каскад воспаления. При менингитах активирует эндотелиальные клетки, повышает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), что облегчает миграцию нейтрофилов в ЦНС [22], повышает проницаемость ГЭБ, что может привести к формированию отека мозга и повышению внутричерепного давления. В высоких концентрациях может индуцировать апоптоз нейронов и олигодендроцитов. При бактериальных менингитах уровень TNF- α в СМЖ значительно коррелирует с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом [23]. При серозном воспалении, индуцированном вирусными агентами, TNF- α повышен умеренно, но все же ассоциирован с лихорадкой и менингеальными симптомами. Следует также отметить, что изучение цитокинового профиля при асептическом поражении твердой мозговой оболочки (асептический менингит) также продемонстрировало увеличение концентрации указанных цитокинов, что подтверждает общность патогенетических механизмов нейровоспаления [24].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) – хемокин, ответственный за привлечение моноцитов, макрофагов и Т-клеток в очаг воспаления. При менингитах играет ведущую роль в рекрутировании моноцитов в ЦНС, особенно при вирусных серозных менингитах. Повышенные уровни MCP-1 в СМЖ наблюдаются при энтеровирусном и герпетическом менингите; их концентрация коррелирует с лимфоцитарным плеоцитозом [25]. MCP-1 обуславливает хроническое или затяжное течение серозных менингитов, способствуя персистенции воспалительных инфильтратов в мягких мозговых оболочках. В последнее время возрастает роль ука-

Interferon- γ (IFN- γ) is a key cytokine of the Th1 response, an activator of macrophages and microglia. In meningitis, it enhances the expression of major histocompatibility complex class II (MHC-II) molecules, increases the potential for antigen presentation, and stimulates the production of nitric oxide and reactive oxygen species [29]. Viral serous meningitis (e.g., infection caused by the Epstein-Barr virus (EBV) or herpes simplex virus (HSV), mumps) is accompanied by a significant increase in the CSF level of IFN- γ . This cytokine maintains lymphocytic inflammation, and its level correlates with fever, as well as cellular and protein pleocytosis. High levels of IFN- γ are sometimes associated with a more lingering course of the disease [30].

It is well known that levels of proinflammatory cytokines increase significantly during the acute phase, often even before the onset of pleocytosis, and then often decrease to reference values during the recovery phase. This was demonstrated in a series of prospective studies with repeated lumbar punctures in children with enteroviral meningitis [29].

The influence of the etiologic agent on the cytokine profile is also significant. When comparing bacterial and viral processes, the level of cytokines differed significantly: in viral meningitis, the concentration of IL-6, MCP-1, IL-8 and IFN- γ was higher than in the control group, but dramatically lower than in bacterial meningitis, while a significant role of MCP-1 in the viral process was noted [31]. With regard to the relationship between cytokine status and clinical manifestations, serous meningitis in the vast majority of cases is associated with a milder course compared to bacterial meningitis. However, it is worth noting that in serous meningitis, a long-term increase in the CFS level of IL-6 and MCP-1 is often observed. Considering the fact that even in moderate concentrations, cytokines can damage neurons via microglial cell hyperactivation, their long-term production forms a negative basis for the possible maintenance of a site of chronic inflammation, which can clinically manifest as long-term neurological and cognitive impairment.

Among the specific, rare forms of meningitis, Mollaret's meningitis is distinguished – recurrent aseptic (serous) meningitis first described by the French neurologist Pierre Mollaret in 1944. The disease is characterized by recurring episodes of meningeal syndrome (headache, stiff neck, photophobia, fever), interspersed with long-term asymptomatic remissions. This disease was considered idiopathic for the longest time, but modern research points to the leading role of herpes viruses, primarily HSV-2, and, less commonly, HSV-1, varicella zoster virus,

званного цитокина при различных патологиях, связанных с воспалением. Появляются данные о его значительном вкладе в дифференциацию типа иммунного ответа, в частности реакций гиперчувствительности I и II типов [26, 27]. Также сообщается о значимой роли MCP-1 развитии ряда состояний, ассоциированных с системным воспалением, особенно в педиатрической практике [28].

Интерферон- γ (IFN- γ) – ключевой цитокин Th1-ответа, активатор макрофагов и микроглии. При менингитах усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС-II), повышает потенциал презентации антигена, стимулирует продукцию оксида азота и реактивных форм кислорода [29]. Вирусные серозные менингиты (например, при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) или herpes simplex virus (HSV), эпидемическом паротите) сопровождаются значительным повышением IFN- γ в СМЖ. Этот цитокин поддерживает лимфоцитарное воспаление, а его уровень коррелирует с лихорадкой, а также клеточным и белковым плеоцитозом. Высокие уровни IFN- γ иногда ассоциированы с более затяжным течением заболевания [30].

Хорошо известно, что уровень провоспалительных цитокинов значительно возрастает в остром периоде, нередко даже до появления плеоцитоза, а затем зачастую снижается до нормальных значений в фазе выздоровления. Это было продемонстрировано в серии проспективных исследований с повторными люмбальными пункциями у детей с энтеровирусными менингитами [29].

Влияние этиологического агента на цитокиновый профиль также значительно. При сравнении бактериального и вирусного процесса уровень цитокинов существенно отличался: при вирусном менингите концентрация IL-6, MCP-1, IL-8 и IFN- γ был выше, чем в контрольной группе, но значительно ниже, чем при бактериальном менингите, при этом отмечалась заметная роль MCP-1 в вирусном процессе [31]. Что касается связи цитокинового статуса и клинических проявлений, то серозные менингиты в подавляющем большинстве случаев ассоциированы с более легким течением в отличие от бактериальных менингитов, однако стоит отметить, что при серозных менингитах нередко наблюдается длительное повышение уровня IL-6 и MCP-1 в ликворе. Учитывая тот факт, что даже в умеренных концентрациях цитокины могут повреждать нейроны путем гиперактивации клеток микроглии,

EBV, and cytomegalovirus. Unlike bacterial meningitis, Mollaret's meningitis is mild and is not associated with a high mortality rate. It differs from other viral meningitis by the recurrent nature and typical association with HSV-2 [32–34]. The cytokine profile in Mollaret's meningitis is characterized by a strong local chemokine response in the CNS with a minimal systemic reactions (high levels of CXCL10/11, etc.), which confirms the leading role of “intracerebral” generation of mediators [35].

CONCLUSION

Cytokine responses are the backbone of neuroinflammation, and studying their characteristics in various neuroinflammation-associated diseases provides the basis for developing effective programs to target inflammatory processes localized beyond the BBB. This, in turn, provides a possible modality for therapy of these infectious and non-infectious diseases. The characteristics of neuroinflammation, including new data obtained in studying the cytokine role in inflammation, are fundamental to understanding the course and outcome of CNS pathologies. Taking into account the above, targeting cytokine responses can be considered a potential mechanism for modulating neuroinflammation and, consequently, for the treatment of inflammatory diseases of the CNS.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

их длительная продукция формирует негативную базу для возможного поддержания очага с развитием хронического воспаления, что клинически может проявляться долгосрочными неврологическими и когнитивными нарушениями.

Среди специфических, редких форм менингитов выделяют менингит Молларе (Mollaret's meningitis) – рецидивирующий асептический (серозный) менингит, впервые описанный французским неврологом Pierre Mollaret в 1944 г. Заболевание характеризуется повторяющимися эпизодами менингеального синдрома (головная боль, ригидность затылочных мышц, фотофобия, лихорадка), между которыми наблюдаются длительные бессимптомные ремиссии. Данное заболевание долгое время считалось идиопатическим, однако современные исследования указывают на ведущую роль герпес-вирусов, прежде всего HSV-2, реже HSV-1, varicella zoster virus, ВЭБ и цитомегаловируса. В отличие от бактери-

альных менингитов, менингит Моллара протекает не в тяжелой форме и не ассоциирован с высокой летальностью. От других вирусных менингитов отличается рецидивирующим характером и типичной ассоциацией с HSV-2 [32–34]. В отношении цитокинового профиля для менингита Моллара характерен мощный хемокиновый ответ локально в ЦНС при минимальном системном фоне (высокий уровень CXCL10/11 и др.), что подтверждает ведущую роль «внутричерепной» генерации медиаторов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокиновые реакции составляют основу нейровоспаления, а изучение их особенностей при различных заболеваниях, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит нейровоспалению, является базой для разработки эффектив-

ных программ воздействия на процессы воспаления, локализованные за пределами ГЭБ, что, в свою очередь, является возможным путем реализации программ терапевтической коррекции указанных инфекционных и неинфекционных заболеваний. Особенности нейровоспаления, в том числе новые данные, полученные при исследовании роли цитокинов в процессе воспаления, являются основой понимания течения и исходов патологий ЦНС. Воздействие на цитокиновые реакции, учитывая сказанное выше, может рассматриваться как потенциально возможный механизм модуляции нейровоспаления и, как следствие, терапии воспалительных заболеваний ЦНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carter J.A., Neville B.G.R., Newton C.R.J.C. Neurocognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review // *Brain Res. Rev.* 2003;43(1):57-69. DOI: 10.1016/S0165-0173(03)00192-9.
2. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes // *Transl. Neurodegener.* 2020;9(1):42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
3. Najjar S., Pearlman D.M., Alper K. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness // *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43.
4. Huang H.I., Shih S.R. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system // *Viruses.* 2015;7(11):6051-6066. DOI: 10.3390/v7112920.
5. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201.
6. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(7):463-477. DOI: 10.1038/nri3705.
7. Amor S., Peferoen L.A.N., Vogel D.Y.S. et al. Inflammation in neurodegenerative diseases – an update // *Immunology.* 2014;142(2):151-166. DOI: 10.1111/imm.12233.
8. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* 2016;139(S2):136-153. DOI: 10.1111/jnc.13607.
9. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Литвиненко И.В., Лобзин В.Ю., Пушкарев В.А. Роль инфекционных агентов в развитии нейродегенеративных заболеваний // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021;40(4):25-32. DOI: 10.17816/rmmar83615.
11. Fiebich B.L., Akter S., Akundi R.S. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous

REFERENCES

1. Carter J.A., Neville B.G.R., Newton C.R.J.C. Neurocognitive impairment following acquired central nervous system infections in childhood: a systematic review. *Brain Res. Rev.* 2003;43(1):57-69. DOI: 10.1016/S0165-0173(03)00192-9.
2. Kwon H.S., Koh S.H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl. Neurodegener.* 2020;9(1):42. DOI: 10.1186/s40035-020-00221-2.
3. Najjar S., Pearlman D.M., Alper K. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43.
4. Huang H.I., Shih S.R. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system. *Viruses.* 2015;7(11):6051-6066. DOI: 10.3390/v7112920.
5. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation // *Nature.* 2008;454(7203):428-435. DOI: 10.1038/nature07201.
6. Heneka M.T., Kummer M.P., Latz E. Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2014;14(7):463-477. DOI: 10.1038/nri3705.
7. Amor S., Peferoen L.A.N., Vogel D.Y.S. et al. Inflammation in neurodegenerative diseases – an update. *Immunology.* 2014;142(2):151-166. DOI: 10.1111/imm.12233.
8. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J. Neurochem.* 2016;139(S2):136-153. DOI: 10.1111/jnc.13607.
9. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
10. Litvinenko I.V., Lobzin V.Yu., Pushkarev V.A. The role of infectious agents in the development of neurodegenerative diseases. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2021;40(4):25-32. DOI: 10.17816/rmmar83615. (In Russ.)
11. Fiebich B.L., Akter S., Akundi R.S. The two-hit hypothesis for neuroinflammation: role of exogenous ATP in

- ATP in modulating inflammation in the brain // *Front. Cell Neurosci.* 2014; 8:260. DOI: 10.3389/fncel.2014.00260.
12. Thorsdottir S., Henriques-Normark B., Iovino F. The role of microglia in bacterial meningitis: inflammatory response, experimental models and new neuroprotective therapeutic strategies // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;10:576. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00576.
13. Patel J.C., Shukla M., Shukla M. Cellular and molecular interactions in CNS injury: the role of immune cells and inflammatory responses in damage and repair // *Cells.* 2025;14(12):918. DOI: 10.3390/cells14120918.
14. Gu Y., Zhang X., Li H. et al. Novel subsets of peripheral immune cells associated with promoting stroke recovery in mice // *CNS Neurosci. Ther.* 2024; 30(4):e14518. DOI: 10.1111/cns.14518.
15. Shokr M.M. Beyond the blood-brain barrier: unraveling T cell subsets in CNS immunity and disease // *Inflammopharmacology.* 2025;33(10):5799-5818. DOI: 10.1007/s10787-025-01955-z.
16. Rodriguez-Smith J., Lin Y.C., Tsai W.L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system biomarkers in neonatal-onset multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation // *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1325-1336. DOI: 10.1002/art.40055.
17. Grandgirard D., Gäumann R., Coulibaly B. et al. The causative pathogen determines inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis // *Mediators Inflamm.* 2013;2013:312476. DOI: 10.1155/2013/312476.
18. Schwitter J., Branca M., Bivic A. et al. Long-term sequelae after viral meningitis and meningoencephalitis are frequent, even in mildly affected patients, a prospective observational study // *Front. Neurol.* 2024;15:1411860. DOI: 10.3389/fneur.2024.1411860.
19. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C. et al. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19 // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021;272(1):139-154. DOI: 10.1007/s00406-021-01286-4.
20. Zhang X., Guarin D., Mohammadzadehhonarvar N. et al. Parkinson's disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of over 17 million participants // *BMJ Open.* 2021;11(7):e046329. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046329.
21. Милованова О.А., Мазанкова Л.Н., Моисеевкова Д.А., Солдатова И.А. Неврологические осложнения и исходы бактериальных менингитов у детей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016;4-2:4-11.
22. Stanimirovic D., Shapiro A., Wong J. et al. The induction of ICAM-1 in human cerebromicrovascular endothelial cells (HCEC) by ischemia-like conditions promotes enhanced neutrophil/HCEC adhesion // *J. Neuroimmunol.* 1997;76(1-2):193-205. DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00057-x.
23. Kepa L., Adamek B., Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections // *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998;32(3):533-542.
- modulating inflammation in the brain. *Front. Cell Neurosci.* 2014; 8:260. DOI: 10.3389/fncel.2014.00260.
12. Thorsdottir S., Henriques-Normark B., Iovino F. The role of microglia in bacterial meningitis: inflammatory response, experimental models and new neuroprotective therapeutic strategies. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019;10:576. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00576.
13. Patel J.C., Shukla M., Shukla M. Cellular and molecular interactions in CNS injury: the role of immune cells and inflammatory responses in damage and repair. *Cells.* 2025;14(12):918. DOI: 10.3390/cells14120918.
14. Gu Y., Zhang X., Li H. et al. Novel subsets of peripheral immune cells associated with promoting stroke recovery in mice. *CNS Neurosci. Ther.* 2024; 30(4):e14518. DOI: 10.1111/cns.14518.
15. Shokr M.M. Beyond the blood-brain barrier: unraveling T cell subsets in CNS immunity and disease. *Inflammopharmacology.* 2025;33(10):5799-5818. DOI: 10.1007/s10787-025-01955-z.
16. Rodriguez-Smith J., Lin Y.C., Tsai W.L. et al. Cerebrospinal fluid cytokines correlate with aseptic meningitis and blood-brain barrier function in neonatal-onset multisystem inflammatory disease: central nervous system biomarkers in neonatal-onset multisystem inflammatory disease correlate with central nervous system inflammation. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1325-1336. DOI: 10.1002/art.40055.
17. Grandgirard D., Gäumann R., Coulibaly B. et al. The causative pathogen determines inflammatory profile in cerebrospinal fluid and outcome in patients with bacterial meningitis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:312476. DOI: 10.1155/2013/312476.
18. Schwitter J., Branca M., Bivic A. et al. Long-term sequelae after viral meningitis and meningoencephalitis are frequent, even in mildly affected patients, a prospective observational study. *Front. Neurol.* 2024;15:1411860. DOI: 10.3389/fneur.2024.1411860.
19. Damiano R.F., Guedes B.F., de Rocca C.C. et al. Cognitive decline following acute viral infections: : literature review and projections for post-COVID-19. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2021;272(1):139-154. DOI: 10.1007/s00406-021-01286-4.
20. Zhang X., Guarin D., Mohammadzadehhonarvar N. et al. Parkinson's disease and cancer: a systematic review and meta-analysis of over 17 million participants. *BMJ Open.* 2021;11(7):e046329. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046329.
21. Milovanova O.A., Mazankova L.N., Moiseenkova D.A., Soldatova I.A. Neurological complications and outcomes of bacterial meningitis in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016;4-2:4-11. (In Russ.)
22. Stanimirovic D., Shapiro A., Wong J. et al. The induction of ICAM-1 in human cerebromicrovascular endothelial cells (HCEC) by ischemia-like conditions promotes enhanced neutrophil/HCEC adhesion. *J. Neuroimmunol.* 1997;76(1-2):193-205. DOI: 10.1016/S0165-5728(97)00057-x.
23. Kepa L., Adamek B., Stolarz W. Diagnostic value of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) determination in cerebrospinal fluid (CSF) in the course of neural infections. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1998;32(3):533-542.

24. Minamishima I., Ohga S., Ishii E. et al. Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level // *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(10):722-725. DOI: 10.1007/BF01958764.
25. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases // *Biomol. Concepts.* 2018;9(1):64-79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
26. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City // *JAMA.* 2020;324(3):294-296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
27. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
28. Карпович Г.С., Куимова И.В., Рябиченко Т.И. и др. Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре клеток у пациентов с COVID-19 ассоциированным мультисистемным воспалительным синдромом // *Детские инфекции.* 2024;23(4):29-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34.
29. Sato M., Hosoya M., Honzumi K. et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis // *Pediatrics.* 2003;112(5):1103-1107. DOI: 10.1542/peds.112.5.1103.
30. Mastroianni C.M., Lancelli L., Mengoni F. et al. Chemokine profiles in the cerebrospinal fluid (CSF) during the course of pyogenic and tuberculous meningitis // *Clin. Exp. Immunol.* 1998;114(2):210-214. DOI: 10.1046/j.1365-2249.
31. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V. et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis // *Exp. Ther. Med.* 2023;25(5):204. DOI: 10.3892/etm.2023.11903.
32. Grinney M., Mohseni M.M. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis due to herpes simplex virus type 2 // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2022;35(6):820-821. DOI: 10.1080/08998280.2022.2108991.
33. Rosenberg J., Galen B.T. Recurrent meningitis // *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21(7):33. DOI: 10.1007/s11916-017-0635-7.
34. Kupila L., Vainionpää R., Vuorinen T. et al. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses // *Arch. Neurol.* 2004;61(10):1553-1557. DOI: 10.1001/archneur.61.10.1553.
35. Lind L., Studahl M., Persson Berg L., Eriksson K. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis // *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):134. DOI: 10.1186/s12974-017-0907-5.
24. Minamishima I., Ohga S., Ishii E. et al. Aseptic meningitis in children: correlation between fever and interferon-gamma level. *Eur. J. Pediatr.* 1991;150(10):722-725. DOI: 10.1007/BF01958764.
25. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts.* 2018;9(1):64-79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
26. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA.* 2020;324(3):294-296. DOI: 10.1001/jama.2020.10374.
27. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M.H. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15(1):35-50. DOI: 10.1038/nrd4624.
28. Karpovich G.S., Kuimova I.V., Ryabichenko T.I. et al. Determination of spontaneous and stimulated cytokine production in cell culture in patients with COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome. *Children Infections.* 2024;23(4):29-34. DOI: 10.22627/2072-8107-2024-23-4-29-34. (In Russ.)
29. Sato M., Hosoya M., Honzumi K. et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics.* 2003;112(5):1103-1107. DOI: 10.1542/peds.112.5.1103.
30. Mastroianni C.M., Lancelli L., Mengoni F. et al. Chemokine profiles in the cerebrospinal fluid (CSF) during the course of pyogenic and tuberculous meningitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1998;114(2):210-214. DOI: 10.1046/j.1365-2249.
31. Caragheorgheopol R., Țucureanu C., Lazăr V. et al. Cerebrospinal fluid cytokines and chemokines exhibit distinct profiles in bacterial meningitis and viral meningitis. *Exp. Ther. Med.* 2023;25(5):204. DOI: 10.3892/etm.2023.11903.
32. Grinney M., Mohseni M.M. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret's) meningitis due to herpes simplex virus type 2. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2022;35(6):820-821. DOI: 10.1080/08998280.2022.2108991.
33. Rosenberg J., Galen B.T. Recurrent meningitis. *Curr. Pain Headache Rep.* 2017;21(7):33. DOI: 10.1007/s11916-017-0635-7.
34. Kupila L., Vainionpää R., Vuorinen T. et al. Recurrent lymphocytic meningitis: the role of herpesviruses. *Arch. Neurol.* 2004;61(10):1553-1557. DOI: 10.1001/archneur.61.10.1553.
35. Lind L., Studahl M., Persson Berg L., Eriksson K. CXCL11 production in cerebrospinal fluid distinguishes herpes simplex meningitis from herpes simplex encephalitis. *J. Neuroinflammation.* 2017;14(1):134. DOI: 10.1186/s12974-017-0907-5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Карпович Глеб Сергеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач-инфекционист, заведующий детским инфекционным отделением № 1 ГБУЗ НСО «Детская город-

ABOUT THE AUTHORS

Gleb S. Karpovich – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; Infectious Diseases Physician, Head of the Children's Infectious Diseases Department No. 1, Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0982-6952.

Semyon S. Andreev – Medical Resident, Department of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University,

ская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-0982-6952.

Андреев Семен Сергеевич – ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0003-6722-5124.

Куимова Ирина Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4727-1636.

Обухова Ольга Олеговна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-9834-1799.

Рябиченко Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

Залялов Валентин Федорович – врач-педиатр ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3», Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0006-9968-3957.

Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0003-6722-5124.

Irina V. Kuimova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4727-1636.

Olga O. Obukhova – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9834-1799.

Tatiana I. Ryabichenko – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Immunology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0990-0078.

Valentin F. Zalyalov – Pediatrician, Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0006-9968-3957.

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В JOURNAL OF SIBERIAN MEDICAL SCIENCES

В Journal of Siberian Medical Sciences (далее — JSMS) публикуются научные обзоры и статьи по медицинским наукам, подготовленные по материалам оригинальных научных исследований. JSMS выходит 4 раза в год.

Требования, предъявляемые к публикациям в JSMS, сформулированы с учетом требований, предъявляемых к рецензируемым научным изданиям, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Статьи, отправленные авторами в другие издания и/или напечатанные ранее в них, к опубликованию не принимаются.

При описании научно-исследовательских клинических работ с привлечением человека в качестве объекта исследования авторы должны указать, соответствовали ли они международным и российским законодательным актам о юридических и этических принципах медико-биологических исследований такого рода. Не допускается использование фамилий, инициалов больных и номеров историй болезни. При описании экспериментов на животных необходимо указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Авторские права соблюдаются в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации (ч. 4) и другими действующими нормативными документами. Авторы несут полную ответственность за содержание статей.

В редакцию JSMS авторы должны предоставить:

1) *электронную версию статьи*, подготовленную в соответствии с требованиями к оформлению статей, изложенными ниже;

2) *оригинал статьи* в печатном виде с указанием города, даты, фамилии с подписью каждого автора (на последней странице), визой «В печать» и подписью (на первой странице) заведующего кафедрой или иного должностного лица организации, на базе которой выполнено исследование. Авторы предоставляют статьи в редакцию лично или по почте;

3) *согласие* на публикацию статьи в JSMS и обработку персональных данных авторов (заполняется каждым автором) (см. на сайте НГМУ: https://jsms.ngmu.ru/zayavlenie_jsms.doc);

4) для сотрудников ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (далее — НГМУ) — *экспертное заключение* отдела координации федеральных программ, конкурсных проектов и инновационного развития управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ (см. www.ngmu.ru); для сторонних авторов — *направление на опубликование* на фирменном бланке организации, на базе которой выполнено оригинальное научное исследование, за подписью ответственного должностного лица.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1. Текст статьи набирается в текстовом редакторе Microsoft Word, Open Office и др., все поля 2 см, шрифт Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Текст статьи необходимо направить в редакцию JSMS в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. текст.doc. Допускается отправка файлов в форматах doc, docx.

2. ФИО авторов набирается строчными буквами курсивом на русском языке. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

3. Город и название мест работы авторов оформляются строчными буквами курсивом на русском языке.

4. Статья должна содержать аннотацию на русском языке. В аннотации должны быть изложены цели исследования, основные процедуры, результаты оригинальных исследований и выводы. Под аннотацией помещается подзаголовок «Ключевые слова», после него до 10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному индексированию статьи в поисковых системах и системах цитирования. Аннотацию необходимо направить в редакцию JSMS вместе с текстом статьи в виде отдельного файла с указанием ФИО первого автора — Иванов И.И. аннотация.doc. Также предо-

ставляются сведения о каждом из авторов: фамилия, имя, отчество (полностью на русском языке и в транслитерации), ученые звания и ученая степень, должность, место работы, рабочий телефон и адрес электронной почты (e-mail). Сведения необходимы для обработки публикаций в базе данных Российского индекса научного цитирования и других системах цитирования. Аннотация, ключевые слова, информация об авторах и название учреждений должны быть также представлены на английском языке.

5. Таблицы помещаются в текст статьи. Таблицы должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они упоминаются в тексте (например, табл. 1, табл. 2 и т. д.).

6. Рисунки вставляются в текст статьи, а также предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif с разрешением не менее 300 dpi. Рисунки должны быть контрастными и четкими, буквы, цифры и символы на них должны быть различимы. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Фотографии людей не должны быть узнаваемыми, либо к ним должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте — рис. 1, рис. 2 и т. д. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски.

7. В тексте статьи используются следующие заголовки: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, заключение, список литературы.

8. Используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не применяются сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому использованию этого сокращения в тексте.

9. Обязательно наличие списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются арабскими цифрами в квадратных скобках, в полном соответствии с нумерацией списка литературы. Ссылки в тексте статьи должны даваться последовательно по возрастанию: [1]... [2]... [3]... и т. д. Развернутое описание источника в списке литературы предоставляются по ГОСТ 7.0.5-2008. Список литературы должен содержать публикации за последние 5 лет. В списке литературы все информационные источники перечисляются в порядке их цитирования.

10. Редакция JSMS берет на себя присвоение каждой публикуемой статье номера УДК и осуществление полного перевода статьи на английский язык.

11. Статьи, не соответствующие указанным редакцией требованиям, к опубликованию не принимаются.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ, ПРИНИМАЕМЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ

1. Рукописи статей, поступивших в редакцию, направляются для рецензирования членам редакционного совета с целью их экспертной оценки на предмет соответствия требованиям JSMS и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ.

Рецензенты уведомляются о том, что в целях обеспечения авторских и других неимущественных прав присланные рукописи не подлежат разглашению, копированию, распространению. Рецензирование проводится анонимно.

При отказе в направлении на рецензирование представленной автором рукописи редакция направляет автору мотивированный ответ в электронном виде.

Редакция журнала по письменному запросу направляет авторам рецензии на поступившие материалы в электронном виде. Авторы обязаны учесть замечания рецензентов и внести в статью соответствующие исправления или предоставить мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

Редакционная коллегия принимает решение о возможности публикации статьи или отклоняет ее по результатам рецензирования.

Рецензии хранятся в редакции журнала в течение 5 лет с момента публикации.

2. Редакцией не допускаются к публикации:

— статьи, тематика которых не соответствует научному направлению журнала;

— статьи, авторы которых отказываются от технической доработки статей;

— статьи, авторы которых не внесли конструктивные замечания рецензента в текст статьи и не предоставили мотивированный ответ о несогласии с замечаниями рецензента.

В случае отклонения статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. Редакция JSMS не хранит рукописи, не принятые к печати. Рукописи, принятые к публикации, не возвращаются.

