

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Шилкина Н.П.¹, Дряженкова И.В.², Юнонин И.Е.¹

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ТРОМБАНГИИТА

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Ярославль, Россия² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Ярославль», 150030, Ярославль, Россия

Цель исследования. Представить некоторые дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики и лечения облитерирующего тромбангиита (ОТА) в соответствии с современными взглядами на номенклатуру, классификацию, патогенез и лечение иммуновоспалительных заболеваний. **Материал и методы.** Обследовано 115 больных ОТА, наблюдаемых в межобластном консультативном центре для больных системными ревматическими заболеваниями. Комплексный анализ состояния периферического звена кровообращения проводили методом дуплексно-триплексного ангиосканирования. Для определения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии использовали ультразвуковое триплексное ангиосканирование с цветовым картированием потока крови. Проводилось исследование биоптата кожно-мышечного лоскута, послеоперационного и аутопсийного материала с применением морфологических методов. Иммунофлуоресцентный метод использован для обнаружения иммунных комплексов. Микроциркуляторное русло изучалось методом конъюнктивальной биомикроскопии. У 224 больных системными васкулитами (СВ) были определены серологические маркеры, включая широкий спектр аутоантител, комплемент, факторы поражения сосудистой стенки. **Результаты.** Наиболее диагностически значимыми критериями ОТА оказались возраст моложе 45 лет, мужской пол, курение, поражение дистальных отделов конечностей и результаты биопсии кожно-мышечного лоскута. Для ОТА типично вовлечение артерий мелкого и среднего калибра, а также тромбоз и флеботромбоз. Достоверным диагнозом ОТА считался при наличии данных доплерографии, свидетельствующих о сужении или окклюзии дистальных артерий конечностей, и биопсии кожно-мышечного лоскута или операционного материала. Морфологическим субстратом при ОТА были деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен. Наряду с продуктивными обнаруживались некротические деструктивно-инфильтративные и деструктивно-пролиферативные артерииты, сопровождающиеся фибриноидным некрозом стенки артерий и инфильтрацией ее нейтрофилами. При этих артериитах чаще выявлялись тромбозы, а в стенке таких артерий иммунофлуоресцентным методом обнаруживались иммунные комплексы. Ишемические проявления при ОТА были связаны не только со стенозированием артерий, но и с микроангиосклерозом. Представлены дифференциально-диагностические признаки ОТА и атеросклероза. Вовлечение средних и мелких артерий и вен типично для ОТА, а крупных и средних артерий — для атеросклероза. Более выраженные микроциркуляторные изменения также имели место при ОТА. Следует отметить отсутствие при ОТА специфических диагностических тестов и позитивных серологических маркеров, характерных для определенных нозологических форм СВ. Обсуждаются некоторые вопросы нозологической принадлежности, патогенеза и принципов терапии ОТА. Отмечено, что спектр трактовок ОТА облитерирующего тромбангиита изменился с начала XXI века. Заболевание требует как мультидисциплинарного подхода в плане диагностики, так и уточнения нозологической принадлежности, патогенеза и назначения патогенетической терапии.

Ключевые слова: облитерирующий тромбангиит; критерии диагностики; серологические маркеры; ультразвуковая доплерография сосудов.

Для цитирования: Шилкина Н.П., Дряженкова И.В., Юнонин И.Е. Современные аспекты проблемы облитерирующего тромбангиита. *Клиническая медицина*. 2022;100(4-5):200-208. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-200-208>

Для корреспонденции: Шилкина Наталия Петровна — e-mail: shilkin39@mail.ru

Shilkina N.P.¹, Dryazhenkova I.V.², Yunonin I.E.¹

MODERN ASPECTS OF THE PROBLEM OF OBLITERATING THROMBANGIITIS

¹Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russia²Clinical Hospital «RZD-Medicine», 150030, Yaroslavl, Russia

Purpose. To present some pathogenesis, diagnostics and treatment of thromboangiitis obliterans (TAO) discussion items in accordance with the contemporary views on the nomenclature, classification, pathogenesis and treatment of rheumatic diseases. **Materials and methods.** 115 patients with thromboangiitis obliterans under observation in Interregional Consultative Center for the patients with systemic rheumatic diseases were examined. The complex analysis of peripheral circulation was carried out by ultrasonic scintiangiography. The methods of study included: morphological analysis of biopsy, autopsic and operating material by histochemical methods; immunofluorescent method was used for detecting the immune complexes. In 224 patients with systemic vasculitides (SV) serological markers, including the wide spectrum of autoantibodies, C-reactive protein, complement, von Willebrand factor antigen as a marker of defeat of vascular wall were detected. **Results.** Most diagnostically significant criteria were: age younger than 45 years, male sex, smoking, distal vascular lesions of the extremities and confirmation of thromboangiitis obliterans by musculoscutaneous biopsy. The involvement of small- and medium-sized arteries and also thrombophlebitis and phlebemphraxis were typical. Reliable diagnosis could have been considered when scintiangiography data that testified about the contraction or occlusion of distal arteries of extremities, and the results of biopsy were presented. Morphological substratum was a destructive-productive or productive thrombovasculitis of middle- and small-sized arteries and veins. Necrotic destructive-infiltrative and destructive-proliferative arteriitis, accompanied by fibrinoid necrosis of the arterial wall and by its infiltration with neutrophils were revealed with the productive. The thromboses were revealed with these arteriitis more frequently, and in the wall of such arteries immune complexes were observed. Ischemic manifestations were connected not only with arterial stenosis, but also with microangi sclerosis. Differential diagnostic

signs of atherosclerosis were represented. Involving of small- and middle-sized arteries was typical for thromboangiitis obliterans and large- and middle- sized arteries — for atherosclerosis. The thrombophlebitis and phlebothrombosis were characteristic for TAO. No specific laboratory tests were available to confirm TAO diagnosis. It should be noted the specific diagnostic tests and positive serological markers, characteristic for other SV nosologic forms were absent. Some questions of nosologic specification, pathogenesis and principles of therapy were discussed. It should also be noted that the spectrum of TAO interpretation changed since the beginning of the XXI century. The disease requires multidisciplinary approach both in diagnostics and refinement of nosologic belonging, pathogenesis and designation of pathogenetic therapy.

К e y w o r d s : *thromboangiitis obliterans; diagnostic criterions; serological markers; ultrasonic scintiangiography.*

For citation: Shilkina N.P., Dryazhenkova I.V., Yunonin I.E. Modern aspects of the problem of obliterating thromboangiitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(4–5):200–208. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-200-208>

For correspondence: Nataliya P. Shilkina — e-mail: shilkin39@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.03.2022

В отечественной ревматологии облитерирующий тромбангиит (ОТА) традиционно рассматривается в группе системных васкулитов (СВ) и определяется как системное неатеросклеротическое сосудистое заболевание, в основе которого лежит генерализованный панваскулит с тромбозом сосудов среднего и мелкого калибра, как артерий, так и вен [1, 2]. Заболевание характеризуется преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов в основном нижних, реже верхних конечностей, а также церебральных и висцеральных, с последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла.

По мнению академика А.В. Покровского и соавт. [3], «природа окклюзирующего поражения артерий у молодых курильщиков является непрерывным объектом споров, начиная с 1879 года, когда V. Winiwarter впервые описал сосудистый синдром, который назвал “облитерирующим эндартериитом”» [4]. Позднее американский врач Leo Buerger (1908, 1924), суммируя материалы клинических и морфологических исследований, выделил это заболевание как самостоятельную форму поражения периферических сосудов, при которой в патологический процесс вовлекается не только артериальная, но и венозная системы в виде мигрирующего тромбофлебита. Leo Buerger считал, что в основе процесса может иметь место и первичный тромбоз артерий, а воспалительная реакция в сосудистой стенке с последующей облитерацией просвета сосудов возникает вторично, в ответ на наличие тромба, что нашло отражение и в названии болезни — Tromboangiitis obliterans [5, 6].

В настоящее время принято считать, что отзвучали споры по поводу «классовой» принадлежности СВ. По классификации ВОЗ X пересмотра (Женева, 1995) СВ отнесены к XIII классу — «Болезни костно-мышечной системы (БКМС)», подклассу «Системные поражения соединительной ткани» и занимают рубрику М30–М36, хотя их принадлежность к БКМС в плане терминологии также не совсем корректна, но была оправдана общими звеньями патогенеза, системностью процесса и подходами к лекарственной терапии. В то же время облитерирующий тромбангиит в этой рубрикации отсутствует.

Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) по МКБ-10 включен в рубрику «Болезни системы кро-

вообращения (класс IX I73.1), подразделение «Болезни артерий, артериол и капилляров» (I70–I79), что также требует обсуждения о возможности его принадлежности к группе СВ.

Цель исследования: представить некоторые дискуссионные вопросы патогенеза, диагностики и лечения облитерирующего тромбангиита в соответствии с современными взглядами на номенклатуру, классификацию и лечение иммуновоспалительных заболеваний.

Материал и методы

В межобластном консультативном центре для больных ревматическими заболеваниями и в межобластном сосудистом хирургическом центре с 1973 по 2018 г. обследована группа из 115 мужчин с облитерирующим тромбангиитом. Средний возраст которых равнялся $34,52 \pm 3,65$ года, средняя продолжительность заболевания $6,38 \pm 1,93$ года, средний возраст начала заболевания $25,3 \pm 2,47$ года. Активность ОТА в 57% случаев соответствовала I степени, у 24% — II степени, у 19% — неактивная фаза заболевания.

Для диагностики использовали критерии ОТА S. Shionoya [7]. Проводилось морфологическое исследование материала с окраской гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, окраской по Нохту–Максимову, Ван-Гизону, Харту, использовали ШИК-реакцию и выявление иммунных комплексов в стенке артерий иммунофлуоресцентным методом.

В 78 случаях выполнено исследование аутопсийного материала, в 43 — биопсийного материала. Заключение даны профессором Н.Е. Ярыгиным, профессором К.И. Панченко. Периферическое звено кровообращения изучали методом ультразвуковой доплерографии сосудов. Эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии изучали методом D. Celermajer (1991).

Комплекс показателей, отражающих иммунный статус, включал определение комплемента колориметрическим методом по 50% гемолизу и широкого спектра аутоантител у 224 больных системными васкулитами методом твердофазного иммуноферментного анализа: антиэндотелиальных антител (АЭА), антинуклеарных антител (АНА), антител к ДНК (аДНК), антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антинейтрофильных цитоплаз-

матических антител (АНЦА), антикардиолипидных антител изотипов IgG и IgM (аКЛ IgG и аКЛ IgM), а также криоглобулинов, антигена фактора фон Виллебранда (ФВ:АГ) и С-реактивного белка (СРБ). Исследование содержания IgE проведено радиоиммунным методом.

Результаты

Наиболее диагностически значимыми при оценке по Кульбаку оказались мужской пол, возраст моложе 45 лет, курение, поражение дистальных отделов конечностей по типу атеротромбоза, выявление венозного тромбоза, а также подтверждение наличия васкулита при биопсии кожно-мышечного лоскута. По нашим данным, среди факторов риска отмечены переохлаждение (87%), повышенная нагрузка на нижние конечности, в основном статического характера (58%). В дебюте заболевания 98% больных курили и имели средний стаж курильщика 7,5 года. Начало заболевания у 60% пациентов характеризовалось симптоматикой расстройств артериального кровотока в конечностях. У остальной группы больных развились мигрирующие флебиты и тромбофлебиты, в основном поверхностных вен нижних конечностей. Все больные имели хроническое течение заболевания. У большинства больных (82%) отмечались немотивированное снижение массы тела, общее недомогание, слабость, быстрая утомляемость. У всех больных наблюдались проявления ишемического синдрома со стороны нижних конечностей — от неприятных ощущений и чувства тяжести до классических приступов перемежающейся хромоты. Больные предъявляли жалобы на зябкость конечностей даже в теплое время года, парестезии, ночные судороги, а при высокой степени ишемии — на боли в стопах и икроножных мышцах в покое. Были поражены сосуды двух, а в 64% были вовлечены артерии трех-четырех конечностей. Редко встречались тромбозы крупных или средних магистральных артерий конечностей. В 90% случаев отмечалось резкое снижение или отсутствие пульсации на дистальных артериях конечностей. У 67% больных выявлялись сухость кожи и шелушение, асимметричный акроцианоз — у 48% лиц, гипотрофия мышц конечностей — у 57%. У 52% пациентов имелись язвы на пальцах кистей, у 96% больных — на пальцах ног. Синдром Рейно выявлен у 75% больных. В большинстве случаев образование язв и некрозов мягких тканей приводило к ампутации пораженного участка (84%). У 70% больных имелась разной степени выраженности расширение подкожных вен нижних конечностей, у 45% — с признаками текущего тромбофлебита.

Все больные предъявляли жалобы на неприятные ощущения в области сердца или боли, возникающие независимо от физической нагрузки. Имели место различные нарушения ритма, чаще желудочковая экстрасистолия (43%), у 20% больных диагностирована мерцательная аритмия. У 45% больных зарегистрированы нарушения проводимости. Двое больных перенесли инфаркт миокарда без зубца Q на электрокардиограмме. Артериальная гипертензия отмечалась в 43% случаев. Вовлечение

системы органов дыхания встречалось у 33% больных, признаки пневмосклероза при рентгенографии выявлены у 18% больных. Со стороны желудочно-кишечного тракта определялись язвы желудка, двенадцатиперстной кишки или эрозивный гастрит (30%). Различные диспептические явления выявлены у 38% лиц. В 20% случаев диагностированы инфаркты почек, протеинурия имела место у 6 больных. Признаков ХПН не отмечено.

Морфологическим субстратом ОТА были деструктивно-продуктивные или продуктивные тромбоваскулиты средних и мелких артерий и вен.

У больных ОТА в артериях среднего и мелкого калибра обнаружены мукоидное набухание интимы и адвентиции, дистрофия и деструкция эндотелия с образованием тромбов. Наиболее часто воспалительные инфильтраты выявлялись во внутренней оболочке, реже в наружной и еще реже — в средней по ходу *vasa vasorum*.

Клеточная воспалительная инфильтрация распространялась широко на интиму, наружную оболочку артерии и встречалась в артериолах, венулах, капиллярах и вновь образованных сосудах. Инфильтраты состояли из лимфоцитов и макрофагов, в репаративной фазе воспаления появлялись клетки фибропластического ряда, что приводило к разрастанию в интиме соединительной ткани и стенозированию просвета сосуда. Присутствие в инфильтратах лимфоцитов и макрофагов свидетельствовало о рецидивирующем иммуноклеточном механизме повреждения сосудистой стенки. Во многих артериях соединительная ткань становилась рубцовой, подвергалась гиалинозу.

Наряду с продуктивными обнаруживались некротические (деструктивно-инфильтративные и деструктивно-пролиферативные) артерииты, сопровождающиеся фибриноидным некрозом стенки артерий и инфильтрацией ее нейтрофилами, выявлялись тромбозы. В дальнейшем очаги фибриноидного некроза замещались грануляциями полиморфноклеточного состава, иногда с гигантоклеточной реакцией. Репарация в этих случаях также завершалась резким утолщением интимы, что приводило к сужению или полной облитерации сосуда (рис. 1–3). В стенках таких артерий иммунофлуоресцентным методом обнаруживались иммунные комплексы и чаще выявлялись тромбозы.

Как правило, при ОТА в процесс вовлекались вены — клинически у 87% больных, гистологически — практически во всех случаях. Кроме продуктивного флебита, у ряда больных имел место и тромбофлебит. В исходе флебита развивался флебосклероз с сужением просвета соответствующей вены.

Во всех случаях ОТА обнаруживались микроваскулиты: артериолиты, капилляриты, венулиты. Исходом микроваскулитов был микроангиосклероз с запустеванием соответствующих сосудов, так что ишемические проявления при ОТА связаны не только со стенозированием артерий, но и с микроангиосклерозом.

Поражение сосудов нижних конечностей с последующим склерозированием, стенозированием просвета и нарушением функциональной полноценности регионарно-

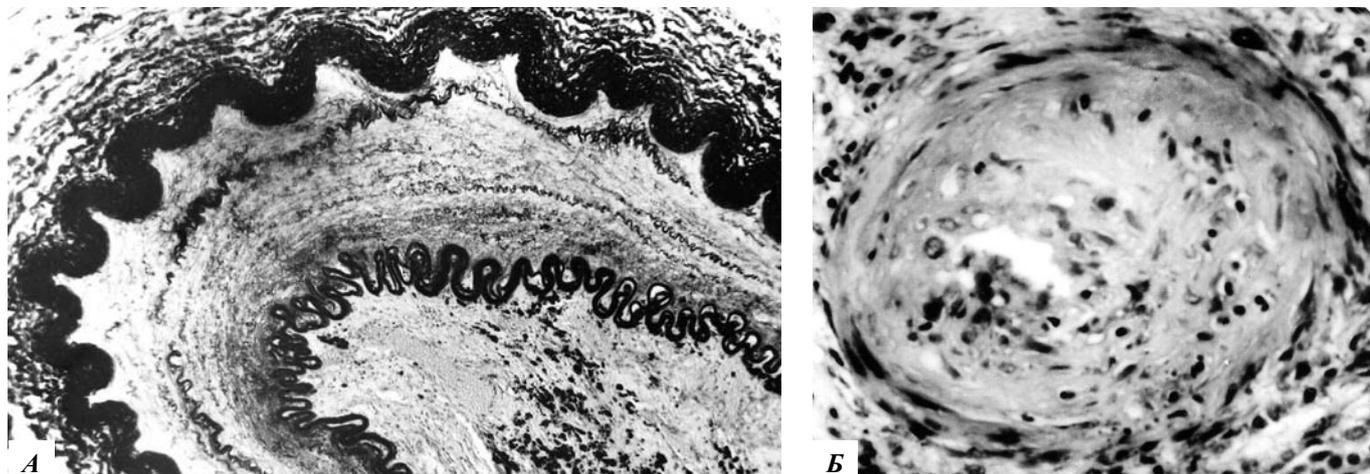


Рис. 1. Облитерирующий тромбангиит:

А — тромбоваскулит артерии нижней конечности с организованным и канализованным тромбом. Окраска фуксином по Харту, $\times 100$; Б — продуктивный эндартериит с облитерацией просвета артериолы стромы почки. Окраска толуидиновым синим, $\times 320$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

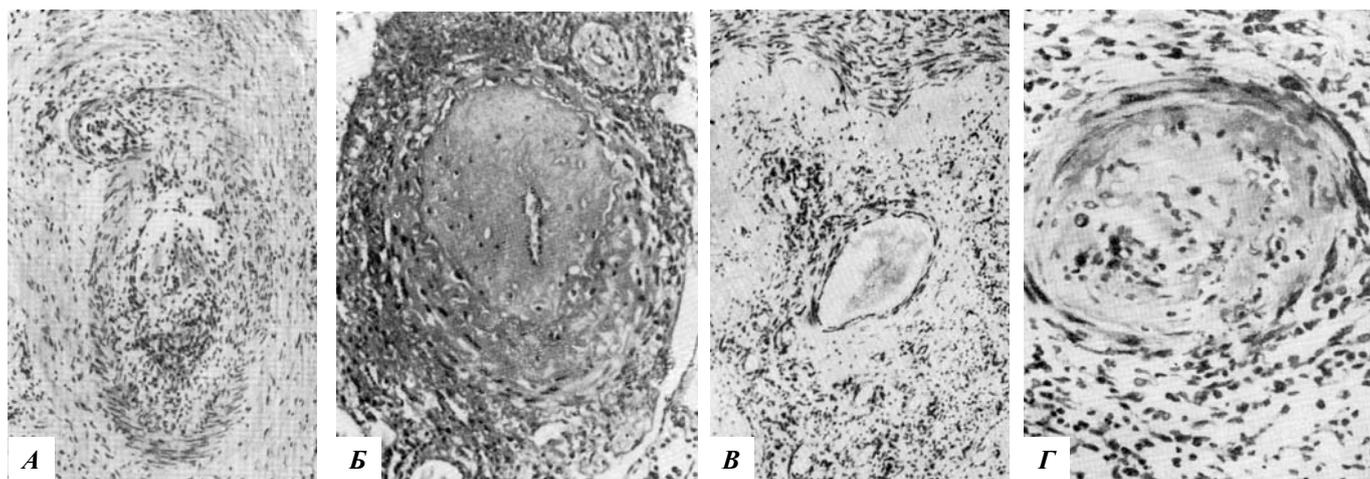


Рис. 2. Облитерирующий тромбангиит:

А — межмышечная соединительная ткань. Продуктивный эндovasкулит с рубцовым утолщением интимы артерии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Б — подкожная жировая клетчатка. Утолщение, склероз и гиалиноз артерии с резким стенозом просвета. Окраска по Ван-Гизону, $\times 100$; В — артерия нижней конечности. Продуктивный васкулит сосудистых каналов организованного тромба с превращением одного из них в артерию мышечного типа. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; Г — почка. Деструктивно-продуктивный панартериит. Окраска толуидиновым синим, $\times 320$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

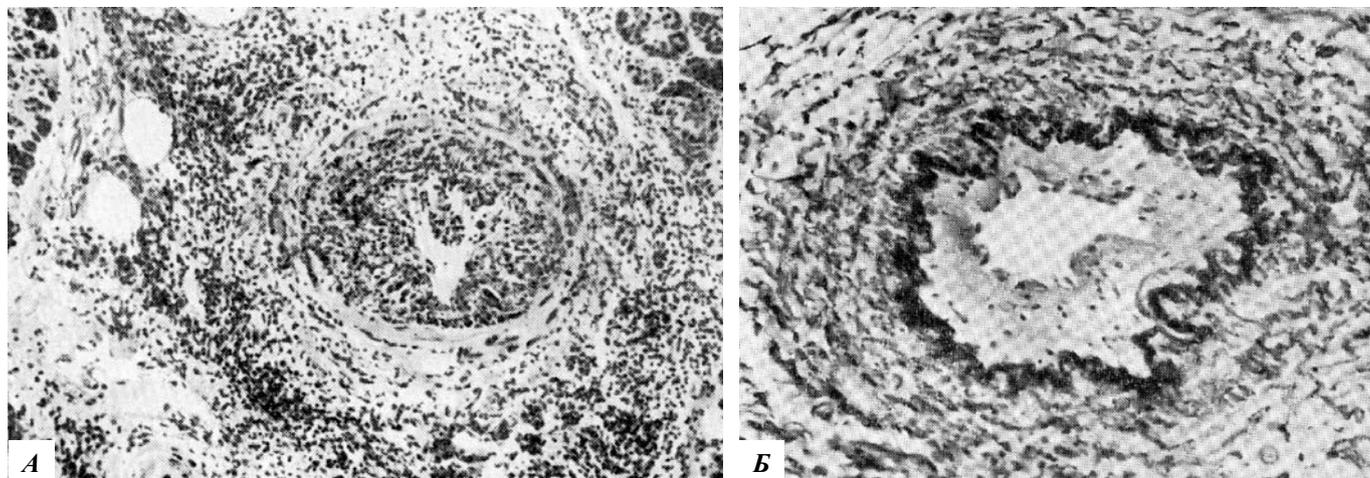


Рис. 3. Облитерирующий тромбангиит:

А — поджелудочная железа. Продуктивный панартериит с разрастанием грануляционной ткани. Реакция Браше, $\times 100$; Б — межмышечная соединительная ткань. Рубцовое утолщение интимы артерии с резким сужением ее просвета. Окраска фуксином по Харту, $\times 100$ (архив профессора Н.Е. Ярыгина)

го кровотока характерно как для ОТА, так и для атеросклероза. Клинические признаки сосудистых поражений в виде перемежающейся хромоты, дигитальных язв, некрозов, периферической гангрены, ишемической полинейропатии встречаются при обоих процессах. В связи с этим дифференциальная диагностика окклюзирующих поражений нижних конечностей представляет определенные трудности [8].

Полученные нами данные позволяют представить дифференциально-диагностические признаки ОТА и атеросклероза. Среди сопутствующих факторов атеросклероза следует отметить прежде всего гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет и подагру. ОТА и атеросклероз чаще поражают мужчин, но при ОТА начало заболевания относится к более молодому возрасту. Курение является фактором риска обоих заболеваний, но при ОТА входит в критерии диагностики.

Нижние конечности поражаются при обоих заболеваниях, но для ОТА возможно также и вовлечение в процесс сосудов верхних конечностей с дистальным типом поражения (лучевых и локтевых артерий, артерий кисти). Атеросклероз поражает преимущественно подвздошные и бедренные артерии, брюшную аорту. Вовлечение артерий мелкого и среднего калибра типично для ОТА, крупных и средних артерий — для атеросклероза. Тромбофлебит и флеботромбоз характерен для ОТА. Образование резко болезненных некрозов дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтевого ложа и под ногтями, является типичным признаком ОТА. Развитию язвенных дефектов предшествует появление стойкого цианоза дистальных фаланг одного или нескольких пальцев стопы. Характерной особенностью ОТА являются мучительные боли в пораженных отделах конечностей, усиливающиеся в покое и особенно ночью. Биопсия подтверждает наличие васкулита при ОТА, в стенке артерий выявляются иммунные комплексы. Атеросклеротические бляшки имеют место при атеросклерозе, хотя в настоящее время отмечается и более раннее развитие атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями.

При ультразвуковой доплерографии сосудов у больных ОТА основные изменения касались дистального русла нижних конечностей. Наблюдалось сужение дистальных артерий, чаще средней трети голени, вплоть до полной облитерации сосуда и наличие внутрисосудистых эхопозитивных образований (тромбов). Возможна локация пристеночных тромбов в области бифуркации общей бедренной артерии с вовлечением глубокой мышечной ветви. Поражение венозной системы, которое в разной степени выраженности отмечено практически у 100% больных, включало активно текущий флебит, варикозное изменение вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, клапанную недостаточность глубоких вен или тромбоз глубоких вен голени.

При атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей диагностировано вовлечение как проксимального, так и дистального русла. В то же время отмечено более проксимальное начало субокклюзирующих и окклюзирующих процессов по сравнению с ОТА.

При атеросклерозе обнаруживались атероматозные наложения с эксцентричным расположением по отношению к периметру сосуда, в основном по задней стенке артерии. Зонами «повышенного интереса» являлись терминальный отдел брюшной аорты, подвздошно-бедренный сегмент, подколенные артерии.

Полученные данные позволяют дифференцировать воспалительные и атеросклеротические поражения сосудистой стенки, что определяет подходы к корригирующей терапии.

У 5 (10%) человек из 50 больных с ОТА выявлены изменения общей сонной артерии (ОСА), выражавшиеся в утолщении комплекса интима-медиа (КИМ) и односторонних атероматозных изменениях без гемодинамически значимого стенозирования (менее 20%). Спектральные характеристики кровотока и показатель величины КИМ у пациентов данной группы не изменены. Асимметрия кровотока не превышала 10%. У больных ОТА без артериальной гипертензии толщина КИМ составила $0,49 \pm 0,09$ мм и с АГ — $0,64 \pm 0,15$ мм при $p = 0,012$. Таким образом, толщина КИМ ОСА в данной группе обследуемых в основном определялась наличием артериальной гипертензии.

При исследовании эндотелий-зависимой вазодилатации у 20 больных ОТА получены выраженные изменения в виде ее снижения, что свидетельствовало о вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции у обследованных больных.

Особый интерес вызывает вопрос о роли иммунных механизмов в патогенезе ОТА. Собственный опыт изучения серологических маркеров СВ касается наблюдения 224 больных: узелковым полиартериитом (УП) — 53, ОТА — 55, артериитом Такаюсу (АТ) — 31, геморрагическим васкулитом (ГВ) — 40, гранулематозом Вегенера (ГрВ) — 24, другими формами — 21.

СВ характеризовались синтезом широкого спектра антител. Согласно рекомендациям ACR и EULAR, «золотым стандартом» и первичным скрининговым методом является определение антиядерных антител (АНА) — гетерогенной группы аутоантител, реагирующих с различными компонентами ядра и цитоплазмы, которые считаются основным серологическим маркером системных аутоиммунных ревматических заболеваний [9]. Практически у больных всех групп имелась гипокомплементемия со снижением С3 и С4 компонента. При УП АНА отмечены у 53% больных, при ОТА — у 33%, при АТ — у 24%, при ГВ — у 28%, при ГрВ — у 48% больных. Таким образом, показатель АНА у больных ОТА был повышен у трети пациентов. В то же время все другие маркеры аутоиммунного воспаления определялись у больных ОТА редко и в низком титре.

АЭА наиболее часто встречались при УП — 47%, при АТ — в 38%, при ГрВ — 22%, реже при ГВ — 15% и ОТА — 6%. В представленных нами данных имело место практически отсутствие АЭА при ОТА, что отмечают и другие авторы [9]. Эти данные не совпадают с результатами исследования J. Eihorn и соавт., которые отметили их наличие при ОТА [10].

Антитела к кардиолипинам (АКЛ) ассоциируются с антифосфолипидным синдромом (АФС), который характеризуется наличием тромбозов и специфическими серологическими маркерами: аКЛ IgG и аКЛ IgM. Антитела к кардиолипинам аКЛ IgG и аКЛ IgM отмечены соответственно у 39% и 47% больных УП, 17% и 11% больных АТ, 25% и у 20% больных ГрВ, 10% и 28% больных ГВ и 5% и 6% больных ОТА. Полученные данные свидетельствуют о том, что заболевания, основным признаком которых является тромбообразование, имеют разный патогенез.

Криоглобулины были обнаружены у всех 7 больных криоглобулинемическим васкулитом, при ОТА криоглобулины отсутствовали. По нашим данным, АНЦА определялись у 68% больных ГрВ, особенно при поражении почек и у 14% больных ГВ. При других формах васкулитов типа УП (у 6% больных) и АТ (у 4% больных) АНЦА обнаруживались в низком титре, давали перинуклеарный тип свечения. При ОТА АНЦА практически не выявлялись.

Среди лабораторных тестов воспалительной активности процесса наиболее значимыми следует считать определение СОЭ, СРБ и ФВ:Аг, который рассматривается как маркер поражения сосудистой стенки. Высокие показатели ФВ:Аг были отмечены при всех вышеуказанных нозологических формах, особенно при ГрВ и ГВ (у 61% и 46% больных соответственно). Эти показатели у наблюдаемых больных ОТА были повышены умеренно в активную фазу, так же как и СРБ, в основном при развитии периферической гангрены пальцев стоп и кистей. Выраженного ускорения СОЭ у больных ОТА, как правило, не было.

Практические врачи и прежде всего аллергологи хорошо осведомлены о диагностической ценности определения IgE при различных аллергических состояниях. В то же время встречаются случаи, когда повышение содержания IgE не связано с аллергией и остается необъяснимым. Следует обратить внимание и на повышение содержания IgE у ряда исследуемых нами больных с отрицательными пробами на наличие широкого спектра аллергенов. Обычно таких больных направляют на консультацию к ревматологам с диагнозами: «Системное заболевание», «Аутоиммунное заболевание» или «Ревматическое заболевание» неясной этиологии. При этом больные достаточно полно обследованы, но диагноз остается неясным, так как сохраняются лихорадка, поражения кожи и слизистых оболочек, суставов, ЦНС и других органов, при этом серологические маркеры не реагируют, а содержание IgE повышается.

В МКБ-10 в классе III: «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм», указан синдром гипериммуноглобулина E (IgE), код: D 82.4., но, по данным литературы, этот синдром чаще всего сопровождается гиперэозинофилией. Безусловно, требуются дальнейшие серологические и генетические исследования данного феномена. У наблюдаемых нами больных эозинофилия отсутствовала.

Были ретроспективно проанализированы собственные данные о содержании IgE у 130 ревматических больных: у 67 — системными васкулитами, 24 — системной красной волчанкой (СКВ) и 39 — ревматоидным артритом (РА) с системными проявлениями [12]. У 36% больных концентрация IgE превышала верхнюю границу нормы (100 кЕД/л). Гиперпродукция IgE одинаково часто встречалась при СКВ, РА и лейкоцитокластическом васкулите: соответственно в 33%, 33% и 24% случаев, реже при узелковом полиартериите — у 18% и неспецифическом аортоартериите (артериит Такаюсу) — у 8% больных. В то же время при ОТА повышение содержания IgE выявлено у 46% больных. Полученные данные привлекают внимание и требуют дальнейшего изучения и трактовки.

В плане лечения принципы терапии ОТА изменялись. В нашем исследовании ранее использовали глюкокортикостероиды, включая пульс-терапию, иммуносупрессанты, вазодилататоры. Затем стали шире назначать антикоагулянты и антиагреганты. В последние годы иммуносупрессанты признаны неэффективными, что подтверждают и наши наблюдения. Продолжается назначение глюкокортикостероидов, антикоагулянтов и антиагрегантов.

У 8 больных ОТА с постоянными ишемическими болями, наличием язв на пальцах стоп и кистей был использован вазопростан с положительным эффектом. Препарат назначали в дозе 40 мг внутривенно в сутки в течение 3 нед. При наличии у больных ОТА коронарного синдрома, артериальной гипертензии или сердечной недостаточности добавляли коринфар в дозе 40 мг/сут в течение 30 дней. Отмечено благоприятное воздействие препарата на центральную и периферическую гемодинамику. При явлениях вазоспазма в терапию включали антагонист серотонина — перитол. Для местной терапии использовали аргосульфат. У 72% больных применяли хирургические методы лечения. Диагностику показаний для ампутаций, их уровня и площади определяли сосудистые хирурги.

Обсуждение

Как было сказано выше, до настоящего времени дискутируется вопрос о принадлежности ОТА к системным васкулитам. Ни Американская коллегия ревматологов, работавшая в 1990 г. классификационные критерии 7 форм васкулитов [11], ни Согласительная конференция по васкулитам 1992 г. в Chapel Hill (США) по номенклатуре СВ [12] не включили в разработку ОТА (синоним: болезнь Винивартера–Бюркера), вероятно, отнеся его к облитерирующему эндартерииту. В 2012 г. вторая Международная согласительная конференция в Chapel Hill (СНСС2012, США) заменила классификацию 1994 г., сохранив анатомический принцип с учетом иммунных механизмов развития СВ, но ОТА в ней также не присутствует [13].

Создалась несколько парадоксальная ситуация: в названии заболевания «Облитерирующий тромбангиит» зашифрован воспалительный процесс в стенке сосуда, то есть васкулит с тромбообразованием (или тромбоз

с вторичным васкулитом?), так что ОТА традиционно рассматривается в группе системных васкулитов, лечение проводят сосудистые хирурги и ревматологи, а четкие серологические маркеры аутоиммунного процесса отсутствуют, и ОТА, как правило, не включен в современные классификации и критерии диагностики СВ и не шифруется в XIII классе болезней по МКБ-10.

В последние два десятилетия диагноз ОТА стал встречаться значительно реже. Может быть, какую-то роль сыграло раннее назначение и длительное применение антикоагулянтов и антиагрегантов больным с другими заболеваниями? В этой ситуации вновь вспоминается никем не подтвержденное, но и не отвергнутое предположение L. Vuerger, который считал, что первичным является тромбоз артерий, а воспалительная реакция сосудистой стенки вторична [5, 6]. В то же время четкие сведения о наличии тромбофилии и гиперкоагуляционных синдромов отсутствуют. Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют об отсутствии АФС у больных ОТА.

Не нашла распространения и теория «аллергии» к компонентам табака, так же как и теория аутоиммунного ответа, когда никотин является триггерным фактором [9]. Полученные нами данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в сосудистой стенке при ОТА, хотя и более локального, чем при других формах СВ, что подтверждается результатами морфологического исследования, наличием депозитов иммунных комплексов в сосудистой стенке, а также повышением у некоторых больных маркера иммунного воспаления — АНА.

В то же время привлекает внимание отсутствие специфических диагностических тестов и других позитивных серологических маркеров, характерных для определенных нозологических форм СВ. В представленных нами данных, как было сказано выше, также отмечено их отсутствие, включая антиэндотелиальные и антикардиолипидные антитела, что отмечают и другие авторы [9].

N. Shima и соавт. [14] опубликовали клиническое наблюдение развития ОТА у некурящей женщины, 48 лет. Сначала был диагностирован узелковый полиартериит с наличием антифосфолипидных антител. Лечение включало пульс-терапию метилпреднизолоном и циклофосфаном, антикоагулянты и антиагреганты, вазодилаторы типа блокатора рецептора эндотелина бозентана и силденафила. Прогрессировала ишемия правой стопы и пальцев с развитием гангрены. Проведена ампутация правой ноги ниже колена. По морфологическим данным был диагностирован ОТА.

Ранее было сообщено о 2 женщинах из Турции, 64 и 34 лет, некурящих с диагнозом ОТА и наличием антикардиолипидных антител, хотя клинических проявлений АФС в виде тромбоцитопении, рецидивирующих выкидышей или нарушений мозгового кровообращения не было отмечено [15].

Представлены и другие звенья патогенеза ОТА. Доказана роль эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) — клеток-предшественников в поддержании эндотелиальной целостности и постнатальной неоваскуляризации тканей взрослого организма. Эти клетки

не только увеличивают неоваскуляризацию тканей после травмы/повреждения, но и являются потенциальными кандидатами для терапевтического ангиогенеза [16]. При ОТА имеет место резкое снижение ЭПК, которые обладают репаративными свойствами. Этот низкий уровень ЭПК может быть ответственен за эндотелиальную дисфункцию с нарушением эндотелиальных репаративных механизмов и повредить процесс неоваскуляризации при ОТА [17]. Как было сказано выше, наши данные также подтверждают наличие вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции у обследованных больных.

В плане патофизиологических механизмов развития ОТА представлены данные о высоком уровне оксидативного стресса и снижении защитных антиоксидантных свойств, что определяет развитие выраженной вазоконстрикции [18].

Привлекает внимание статья S. Soudet и соавт. [19] под названием: «Изменился ли клинический спектр облитерирующего тромбангиита за последние 40 лет?». ОТА определяется как сегментарное воспалительное заболевание, вовлекающее сосуды мелкого и среднего калибра и связанное с табакокурением, этиология которого неизвестна. Характерен иммунопатогенез. Предыдущие исследования показали, что спектр ОТА во Франции изменился в начале XXI века. Проанализировали особенности ОТА за последние 40 лет у 141 больного до и после 2002 г.: снизилось соотношение мужчин и женщин, заболевание стали диагностировать у лиц более старшего возраста, наблюдалось более частое изолированное вовлечение в процесс верхних конечностей и более редкое изолированное поражение нижних конечностей. В литературе высказывается мнение, что у женщин увеличение случаев ОТА объясняется тем, что они стали больше курить.

Получены данные [20] о поражении висцеральных органов при ОТА. Наиболее часто вовлекается желудочно-кишечный тракт, а также сердце, центральная нервная система, глаза, почки, урогенитальная система, слизисточкожные зоны, суставы, лимфогематопозитическая система и уши (сохранена терминология авторов).

В ряде случаев поражения внутренних органов возникли до постановки диагноза ОТА, а вовлечение конечностей присоединилось позднее. Данное исследование доказывает, что ОТА является системным заболеванием. В связи с тем, что ОТА обычно рассматривается как заболевание периферических артерий, отличное от васкулита, больные часто направляются к ангиологу или сосудистому хирургу, а не к ревматологу. Возможны и полиорганные поражения, что часто подтверждается при аутопсии таких больных и согласуется и с результатами проведенного нами исследования.

В связи с тем, что ведущую роль в возникновении и прогрессировании ОТА, по данным многих авторов, играет табакокурение как активное, так и пассивное, а в последнее время добавляется и употребление каннабиса, основным первым шагом в лечении является их прекращение. Практически с этого постулата начинаются все рекомендации по лечению ОТА. Отмену табакоку-

рения и использования каннабиса называют даже «краеугольным камнем» в терапевтической стратегии больных ОТА. Несмотря на роль воспаления в патогенезе ОТА, противовоспалительные препараты, такие как стероиды, не зарекомендовали себя как реально действующие. С этим заключением согласны не все исследователи, и назначение глюкокортикостероидов остается, что подтверждают и наши исследования. Не показала эффективности и иммуносупрессивная терапия [21–24]. По нашему мнению, больные ОТА, как правило, не отвечают на иммуносупрессивную терапию.

По данным F. Fakour, V. Fazeli [20], у 65% больных положительный эффект отмечен при назначении комбинации вазодилаторов и антикоагулянтов. Антикоагулянты и антиагреганты без вазодилаторов эффективны у 50% пациентов. При поражении кожи и суставов предлагается назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты.

Продолжают использоваться вазодилаторы, антитромботические препараты, эффективная аналгезия, хирургическая реваскуляризация или симпатэктомия для предотвращения ампутации или снятия боли, хотя эффективность этих методов требует дальнейшего уточнения [25, 26]. Появились новые данные о применении стабильного аналога простаглицина — илопроста — при ОТА. Введение препарата позволило сохранить единственную конечность у больного с тремя ампутированными (на фоне сосудистой терапии) конечностями [25].

Для лечения критической ишемии нижних конечностей при ОТА назначают простаглицин Е (вазапростан), который активно воздействует на микроциркуляторное русло пораженной конечности, оказывает ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов и нейтрофильную агрессию против эндотелиальных клеток. По данным А.В. Покровского и соавт. [26], использование вазопростана у 264 больных ОТА купировало явления критической ишемии в 57,9% случаев у пациентов с поражением берцово-стопного сегмента и в 48,1% случаев у пациентов с проксимальным уровнем окклюзии в бедренно-подколенном сегменте, тогда как изолированная стандартная консервативная терапия — в 38,2 и 9,3% случаев соответственно. Наши данные, как было сказано выше, также показали эффективность вазопростана при лечении ОТА.

Обсуждаются возможности имплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга у больных тяжелым ОТА [27,28]. Имеются данные об использовании бозентана — блокатора рецептора эндотелина [29]. Рекомендуются назначение альфа-адреноблокатора ницерголина (сермион). Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови. Препарат снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает гемореологические показатели крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге [30]. Апробировано комплексное лечение ОТА с применением генно-инженерных конструкций VEGF-165 [31].

Таким образом, намечаются определенные перспективы в изучении ОТА. Если ОТА имеет только аутоиммунный механизм развития, то, вероятно, будет выявлен серологический маркер заболевания. Учитывая, что воспалительные изменения сосудистой стенки более локальные, чем при других формах СВ, и более выражены в области расположения тромба, желателен продолжить исследования о роли тромбообразования при ОТА (триггерный фактор?). Выделение аутовоспалительных заболеваний привлекает внимание к исследованию генетических факторов при ОТА [19]. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) отнесен к болезням системы кровообращения (классу IX I73.1), что также требует обсуждения о возможности включения его в группу системных васкулитов, хотя ОТА и имеет четкие отличия по патогенезу.

Заключение

Отмечено, что спектр трактовок облитерирующего тромбангиита изменился с начала XXI века. Заболевание требует мультидисциплинарного подхода как в плане диагностики, так и трактовок патогенеза и назначения патогенетической терапии. Использование новых методов лечения открывает перспективы прежде всего в плане предотвращения ампутаций конечностей при этом прогностически неблагоприятном заболевании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. Москва, Медицина, 1980:326. [Yarygin N.E., Nasonova V.A., Potekhina R.N. Systemic allergic vasculitides. Moscow, Medicine, 1980:326. (In Russian)]
2. Семенова Е.Н. Системные васкулиты. Москва, Медицина, 1988:239. [Semenkova E.N. Systemic vasculitides. Moscow, Medicine, 1988:239. (In Russian)]
3. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В. Новые аспекты в диагностике и лечении облитерирующего тромбангиита (болезни Бюргера). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2010;16(4):175–183. [Pokrovskiy A.V., Dan V.N., Chupin A.V. New aspects in diagnostics and treatment of obliterating trombangiita (disease of Burger). *Angiology and vascular surgery*. 2010;16(4):175–183. (In Russian)]
4. Von Winiwarter F. Ueber eine eigenthumliche form von endoarteritis und endophlebitis mit gangran des fusses. *Arch. Klin. Chir.* 1878;23:202–226.
5. Buerger L. Tromboangiitis obliterans. A study of the vascular lesions leading to presentile gangrene. *Am. J. Med. Sci.* 1908;136:567–580.
6. Berger L. The circulatory disturbance of the extremities: including gangrene, vasomotor and trophic disorders. *Philadelphia, Sanders*. 1924.
7. Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int. J. Cardiol.* 1998;66:243–245.
8. Стрижаков Л.А., Моисеев С.В., Коган Е.А., Диттерль В.Е., Семенова Е.Н., Кузнецова Е.И. Факторы риска атеросклероза и клинико-морфологические сопоставления при системных васкулитах. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(4):18–23 [Strizhakov L.A., Moiseyev S.V., Kogan E.A., Ditterle V.E., Semenikova E.N., Kuznetsova E.I. Risk factors of atherosclerosis and clinical and morphological comparisons in systemic vasculitides. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(4):18–23. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1106
9. Lazarides M.K., Georgiadis G.S., Papas T.T., Nikolopoulos E.S. Diagnostic criteria and treatment of Buerger's disease: a

- review. *Int. J. Low Extern. Wounds* 2006;5(2):89–95. DOI: 10.1177/1534734606288817
10. Eihorn J., Sims D., Lindschau C. et al. Antiendothelial cell antibodies in thromboangiitis obliterans. *Am. J. Med. Sci.* 1998;315:17–23.
 11. Bloch D.A., Michel B.A., Huner G.G. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthr. Rheum.* 1990;33:1068–1073.
 12. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. *Arthr. Rheum.* 1994;37(2):187–192.
 13. Jennette J., Falk R., Bacon P. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of vasculitides. *Arthr. Rheum.* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
 14. Shima N., Akiyama Y., Yamamoto S. et al. A non-smoking woman with anti-phospholipid antibodies proved to have thromboangiitis obliterans. *Intern. Med.* 2020;59:439–443. DOI:10.2169/internalmedicine.3372-19.
 15. Heper G., Kose S., Akkoc O. et al. Two female nonsmoker Buerger's disease cases with anticardiolipin autoantibodies and a poor prognosis. *Int. Heart J.* 2005;46:563–569.
 16. Повешенко О.В., Повешенко А.Ф., Коненков В.И. Эндотелиальные прогениторные клетки и неоваскулогенез. *Успехи современной биологии.* 2012;132(1):69–76. [Poveshchenko O.V., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I. Endothelial progenitor cells and neovaskulogenez. *Successes of contemporary biology.* 2012;132(1):69–76. (In Russian)]
 17. Park H.S., Cho K.H., Kim K.L. et al. Reduced circulating endothelial progenitor cells in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vase Med.* 2013;18:331–339.
 18. Sharebiani H., Fazeli B., Maniscalco R. et al. The imbalance among biomarkers and antioxidant defense systems in thromboangiitis obliterans (Winiwarter-Buerger's disease). *J. Clin. Med.* 2020;9:1036. DOI: 10.3390/cm9041036. Doi:10.3390/jcm904103
 19. Soudet S., Le Joncour A., Quemeneur Th. et al. Did the clinical spectrum of thromboangiitis obliterans change in the past 40 years? *Angiology.* 2020;3319720920163. DOI: 10.1177/0003319720920163
 20. Fakour F., Fazeli B. Visceral bed involvement in thromboangiitis obliterans: a systematic review. *Vascular health and risk management.* 2019;15:317–353.
 21. Fiessinger J-N., Frank M. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Rev. Prat.* 2015;65(8):1079–1083.
 22. Зербино Д.Д., Зимба Е.А., Багрий Н.Н. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера): современное состояние проблемы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2016;22(4):185–192. [Zerbino D.D., Zimba E.A., Bagriy N.N. Obliterating thromboangiitis (disease Buerger): the contemporary state of problem. *Angiology and vascular surgery.* 2016;22(4):185–192. (In Russian)]
 23. Сапелкин С.В., Дружинина Н.А. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера). *Consilium medicum.* 2018;24(8):91–95. [Sapelkin S.V., Druzhinina N.A. Obliterating thromboangiitis (disease of Buerger). *Consilium medicum.* 2018;24(8):91–95. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95
 24. Klein-Weigel P., Volz Th. S., Zange L., Richter J. Buerger's disease: providing integrated care. *J. Multidiscip. Health.* 2016Oct.12;9:511–518. DOI: 10.2147/JMDH.S109985. Collection 2016
 25. Гайсин И.Р., Багаутдинова З.Р., Бурлаева Н.А. и соавт. Внутривенный аналог простаглицлина илопрост (Иломедин) в лечении пациента с болезнью Бюргера. Современная ревматология. 2013;7(1):54–58. [Gaysin I.R., Bagautdinova Z.R., Burlaeva N.A. et al. Intravenous analog of prostacyclin is iloprost (Ilomedin) in the treatment of patient with the disease of Buergera. *Contemporary of revmatologiya.* 2013;7(1):54–58. (In Russian)]
 26. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Елагина Л.В. Новые подходы в консервативном лечении критической ишемии нижних конечностей у больных облитерирующим тромбангиитом. Сб. научных работ «Традиционные и новые направления сосудистой хирургии и ангиологии». Вып.2: Челябинск «Иероглиф». 2004:13–17. [Pokrovskiy A.V., Dana V.N., Chupin A.V., Elagina L.V. New approaches in the conservative treatment of critical ischemia of lower extremities in the patients with thy obliterating thromboangiite. Sb. scientific works "The traditional and new directions of vascular surgery and angiology". V.2: Chelyabinsk "Hieroglyph". 2004:13–17. (In Russian)]
 27. Yusoff F.M., Kajikawa M., Takaeko Y. et al. Long-term clinical outcomes of autologous bone marrow mononuclear cell implantation in patients with severe thromboangiitis obliterans. *Circulation J.* 2020;84:650–655. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-1041
 28. Shibata R. Therapeutic angiogenesis using bone marrow mononuclear cell transplantation — a new standard treatment for thromboangiitis obliterans? *Circulation J.* 2020;84:549–550. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0137
 29. Klein-Weigel P., Richter J.G. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa.* 2014; 43(5):337–46. DOI: 10.1024/0301-1526/a000371
 30. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. Москва, 2019. [National recommendations regarding diagnostics and treatment of the diseases of the arteries of lower extremities. Association of the cardiovascular surgeons of Russia, the Russian society angiologists and vascular surgeons, the Russian society of surgeons, Russian cardiological society, the Russian association of endocrinologists. Moscow, 2019. (In Russian)]
 31. Гавриленко А.В., Олейник Е.М. Комплексное лечение пациента с болезнью Бюргера с применением генно-инженерных конструкций VEGF-165. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):177–180. [Gavrilenko A.V., Oleynik E.M. Complex treatment of patient with disease of Buerger with the application of the genetic-engineering constructions VEGF-165. *Angiology and vascular surgery.* 2019;25(1):177–180. (In Russian)]. DOI: 10.33529/angio2019124

Поступила 03.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Шилкина Наталья Петровна (Shilkina Nataliya P.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-3982-7588>

Дряженкова Ирина Валентиновна (Dryazhenkova Irina V.) — д-р мед. наук, зам. главного врача по мед. части ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» г. Ярославль», <http://orcid.org/0000-0001-6263-7435>

Юнонин Игорь Евгеньевич (Yunonin Igor E.) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-0515-4362>