

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

Награжден дипломами
I степени в 1968, 1975, 1990 гг.,
почетной грамотой в 1995 г.,
знаком отличия «Золотой фонд
прессы» в 2006 г.

С 1995 г. журнал является
членом Европейской ассоциации
научных редакторов (EASE)

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

**Зав. редакцией
О.А. Платова**

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:
e-mail: miarpubl@mail.ru

**Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах, несут
рекламодатели**

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 11,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2023

Том 101, № 1

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **В.Б. СИМОНЕНКО** — д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН

Зам. главного редактора **С.И. РАПОПОРТ** — д-р мед. наук, проф.

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — д-р мед. наук, проф.

Отв. секретарь **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** — д-р мед. наук, проф.

Научный редактор **П.А. ДУЛИН** — д-р мед. наук, проф.

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

О.И. ВИНОГРАДОВ — д-р. мед. наук,
проф.

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук. проф.

В.Г. ДЕМИХОВ — д-р мед. наук. проф.

Н.А. ЕФИМЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Т. ИВАШКИН — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

Е.В. КРЮКОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.М. ЛИЛА — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

К.В. ЛЯДОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

И.В. МАЕВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.В. МОИСЕЕВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

Е.Л. НАСОНОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Ю.В. ОВЧИННИКОВ — д-р мед. наук, проф.

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Н. ПЕРЕХОДОВ — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

М.Б. ПАЦЕНКО — канд. мед. наук

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦИН — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф.

А.Я. ФИСУН — д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАН

А.Ф. ЧЕРНОУСОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

Ю.Л. ШЕВЧЕНКО — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.С. АЛЕКСАНДРОВ — д-р мед. наук (Москва)

Н.Н. БОРОВКОВ — д-р мед. наук, проф. (Н. Новгород)

А.Ю. ГАСПАРЯН — д-р медицины, ассоциированный проф. (Великобритания)

Э.Г. ГРИГОРЯН — д-р мед. наук, проф. (Ереван, Армения)

А.А. ДЕМИН — д-р мед. наук, проф. (Новосибирск)

К.Л. ЗАПЛАТНИКОВ — д-р мед. наук (Нюрнберг, Германия)

А.А. ЗЫКОВА — канд. мед. наук (Москва)

В.Г. КУКЕС — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Москва)

П.А. ЛЕБЕДЕВ — д-р мед. наук, проф. (Самара)

Т.С. ПОЛЯТЫКИНА — д-р мед. наук, проф. (Иваново)

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is
a member of the European
Association of Science
Editors

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2023

Volume 101, № 1

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief **V.B. SIMONENKO** — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

Deputy chief editor S.I. RAPOPORT — MD, PhD, DSc, prof.

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — MD, PhD, DSc, prof.

Executive secretary A.I. SINOPAL'NIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

Science editor P.A. DULIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. ABASHIN — MD, PhD, DSc, prof.

Zh.E. BELAYA — MD, PhD, DSc

N.Yu. BOROVKOVA — MD, PhD,
DSc, prof.

G.G. BORCHEV — MD, PhD, DSc, prof.

O.I. VINOGRADOV — MD, PhD,
DSc, prof.

V.V. DALININ — MD, PhD, DSc, prof.

V.G. DEMIKHOV — MD, PhD, DSc, prof.

N.A. EFIMENKO — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.A. ZAITSEV — MD, PhD, DSc, prof.

V.T. IVASHKIN — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

E.V. KRUKOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

A.M. LILA — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

K.V. LYADOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

I.V. MAEV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

S.V. MOISEEV — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

E.L. NASONOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

Yu.V. OVCHINNIKOV — MD, PhD, DSc, prof.

D.N. PANFILOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.B. PATSENKO — MD, PhD

S.N. PEREKHODOV — MD, PhD, DSc,
prof., corresponding member of RAS

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVICIN — MD, PhD, DSc, prof.

G.V. SAPRONOV — MD, PhD, DSc, prof.

S.Kh. SARMANAEV — MD, PhD, DSc, prof.

V.N. SACUKEVICH — MD, PhD, DSc, prof.

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

A.Ya. FISUN — MD, PhD, DSc, prof.,
corresponding member of RAS

A.F. CHERNOUSOV — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

Yu.L. SHEVCHENKO — MD, PhD, DSc,
prof., academician of RAS

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

A.S. ALEKSANDROV — MD, PhD, DSc (Moscow)

N.N. BOROVIKOV — MD, PhD, DSc, prof. (Nizhny Novgorod)

A.Y. GASPARYAN — MD, PhD, FESC, Associate Prof. of Medicine (UK)

E.G. GRIGORYAN — MD, PhD, DSc, prof. (Erevan, Armenia)

A.A. DEMIN — MD, PhD, DSc, prof. (Novosibirsk)

K.L. ZAPLATNIKOV — MD, PhD, DSc (Nurnberg, Germany)

A.A. ZYKOVA — MD, PhD (Moscow)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

T.S. POLYATKINA — MD, PhD, DSc, prof. (Ivanovo)

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl')

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Обращение главного редактора

Обзоры и лекции

Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами

Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милогорова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н. Промышленные поллютанты и эпигенетические факторы, ассоциированные с кардиомиопатиями

Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е. Артериальная гипертензия при COVID-19

Оригинальные исследования

Переходов С.Н., Сницарь А.В., Карпун Н.А., Зеленин Д.А., Варфаломеев С.И. Эндоваскулярная эмболизация как метод профилактики рецидивов кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой

Черных В.Г., Симоненко А.В., Белов М.В., Черных А.В. Модифицированный способ транспоневротической фиксации аллотрансплантата при пластике срединных вентральных грыж

Салахеева Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Музыченко Ю.Н., Карданова С.А., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Кулагина Т.Ю., Булкина О.А., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии

Заметки и наблюдения из практики

Занозин А.С., Березовский Ю.С., Коган Е.А., Кочеткова С.Е. Первичный туберкулез с милиарной гематогенной генерализацией в старческом возрасте

Захаров И.С., Шмидт А.А., Борщевский В.Г., Соломко Д.В., Тимошкова Ю.Л., Бескровный С.В., Бондарева В.С. Эндометриоидная карцинома у пациентки с полным удвоением матки

CONTENTS

5 Address of the Editor-in-Chief

Reviews and lectures

6 Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Therapy of pericarditis with colchicine, interleukin-1 antagonists, immunosuppressants

18 Nechaev D.N., Mirolyubov A.A., Milogolova D.S., Poprug K.E., Titova A.G., Lomov A.N. Industrial pollutants and epigenetic factors associated with cardiomyopathies

26 Zmitrukevich A.S., Mamedova A.E. Arterial hypertension in COVID-19

Original investigations

32 Perekhodov S.N., Snitsar A.V., Karpun N.A., Zelenin D.A., Varfalomeev S.I. Endovascular embolization as a prevention of recurrent bleeding from the upper gastrointestinal tract

41 Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Fedorova S.Yu., Drovkov M.Yu., Yatsyk G.A. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura

50 Chernykh V.G., Simonenko A.V., Belov M.V., Chernykh A.V. Modified transaponeurotic method of allograft fixation in plastic surgery of median ventral hernias

55 Salakheeva E.Yu., Shchendrygina A.A., Sokolova I.Ya., Zhbanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I., Muzychenko Yu.N., Kardanova S.A., Stebakova V.O., Privalova E.V., Kulagina T.Yu., Bulkina O.A., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N. Correlation between the level of C-reactive protein and the parameters of the functional status of the left atrium in patients with lymphoproliferative diseases against the background of chemotherapy

Notes and observations from practice

63 Zanozin A.S., Berezovsky Y.S., Kogan E.A., Kochetkova S.E. Primary tuberculosis with miliary hematogenous generalization in old age

68 Zakharov I.S., Schmidt A.A., Borshchevskiy V.G., Solomko D.V., Timoshkova Yu.L., Beskrovniy S.V., Bondareva V.S. Endometrioid carcinoma in a patient with a complete doubling of uterus

История медицины

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Бессмертный подвиг медиков 73

Кнопов М.Ш. Владимир Михайлович Мыш — один из основоположников сибирской хирургической школы (к 150-летию со дня рождения) 78

Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. «Блокадная книга» памяти военных врачей Русской императорской армии (к 80-летию прорыва блокады Ленинграда) 82

History of medicine

Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Immortal heroic deed of physicians

Knopov M.Sh. Vladimir Mikhailovich Mysh — one of the founders of the Siberian Surgical School (on the 150th anniversary of his birth)

Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. "The Siege Book" in memoriam of military doctors of the Russian Imperial Army (to the 80th anniversary of the breakthrough of the siege of Leningrad)

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Глубокоуважаемые коллеги!

Редколлегия журнала «Клиническая медицина» сердечно поздравляет вас с новым 2023 годом!

Журнал имеет славную историю. Первоисточником и предтечей нашего журнала был «Архив клиники внутренних болезней», издаваемый профессором Санкт-Петербургской медико-хирургической академии С.П. Боткиным («Приложение к курсу клиники внутренних болезней», том 1, Санкт-Петербург, 1868 г.). Прошедший 2022 год был ознаменован юбилеем Сергея Петровича Боткина, которому исполнилось бы 190 лет со дня рождения. В течение многих лет портрет этого великого отечественного врача украшает обложку каждого нового номера журнала, что нас ко многому обязывает.

Редакция журнала «Клиническая медицина» информирует соискателей и научных руководителей о возможности и необходимости опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук по широкому перечню врачебных специальностей. Журнал «Клиническая медицина» был создан в далеком 1920 году как источник знаний для практических врачей различных клинических дисциплин (терапии, хирургии, невропатологии, рентгенологии, инфекционных болезней, фтизиатрии и др.), работников медицинских вузов, институтов усовершенствования врачей и научно-исследовательских учреждений. Главными редакторами журнала были выдающиеся деятели отечественной медицины Д.Д. Плетнев, Г.Ф. Ланг, М.С. Вовси, В.Х. Василенко, Ф.И. Комаров.

В настоящее время журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, РИНЦ, eLibrary.

Просим заведующих кафедрами учебных заведений и главных врачей лечебных учреждений рекомендовать подписку на журнал «Клиническая медицина».

Издатель журнала: «Медицинское информационное агентство».

Индексы подписки: годовая — индекс 27881

на полгода — индекс 71444

на электронную версию — www.elibrary.ru

через Интернет — www.pressa-rf.ru, www.akc.ru

Глубокоуважаемые авторы и читатели журнала! Коллектив редакции призывает вас к активному творческому сотрудничеству и желает вам в новом 2023 году крепкого здоровья, счастья и дальнейших успехов в вашем благородном труде.

*Главный редактор журнала «Клиническая медицина»
заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН, профессор В.Б. Симоненко*

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Сукмарова З.Н.¹, Симоненко В.Б.², Насонов Е.Л.^{1,3}

ТЕРАПИЯ ПЕРИКАРДИТА КОЛХИЦИНОМ, АНТАГОНИСТАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1, ИММУНОСУПРЕССАНТАМИ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» Минздрава России, 115522, Москва, Россия

²Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

С момента обновления Европейских рекомендаций по ведению перикардита [1] прошло 8 лет, почти 3 года из которых продолжается пандемия нового коронавируса, изменившего структуру и течение всех кардиологических заболеваний. На сегодняшний день нет сомнений, что доминирующей причиной возникновения перикардита является новый коронавирус SARS-CoV-2. Однако остаются актуальными такие неинфекционные причины, как системные воспалительные заболевания, паранеопластические и постперикардиотомные синдромы, требующие дифференцированной терапевтической стратегии. В данной части систематического обзора рассматриваются вопросы терапии затяжного, рецидивирующего и хронического перикардита вирусной/идиопатической природы. Особое внимание уделяется публикациям об эффективности препарата колхицин и антагонистов интерлейкина-1. Проведен обзор литературы в медицинских ресурсах PubMed, Google Scholar, UpToDate с давностью публикаций с 01.1990 по 10.2022 г., затрагивающих вопросы дифференцированной терапии перикардита различными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: перикардит; терапия; диагностика; SARS-CoV-2; COVID-19.

Для цитирования: Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Терапия перикардита колхицином, антагонистами интерлейкина-1, иммуносупрессантами. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):6–17.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17>

Для корреспонденции: Сукмарова Зульфия Наилевна — e-mail: suzulfia@gmail.com

Sukmarova Z.N.¹, Simonenko V.B.², Nasonov E.L.^{1,3}

THERAPY OF PERICARDITIS WITH COLCHICINE, INTERLEUKIN-1 ANTAGONISTS, IMMUNOSUPPRESSANTS

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia

²Branch Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

Eight years have passed since the update of the European Guidelines for the management of pericarditis, almost 3 years of which the pandemic of the new coronavirus has been continuing. COVID-19 has changed the structure and the course of all cardiac diseases. At present there is no doubt that the dominant cause of pericarditis is the new coronavirus SARS-CoV-2. However, such non-infectious causes as systemic inflammatory diseases, paraneoplastic and postpericardiotomy syndromes that require a differentiated therapeutic strategy, remain relevant. This part of the systematic review addresses the treatment of incessant, recurrent, and chronic viral/idiopathic pericarditis. Particular attention is paid to publications on the effectiveness of the therapy with colchicine and interleukin-1 antagonists. The review of the medical resources such as PubMed, Google Scholar, UpToDate (publications from 01.1990 to 10.2022) was conducted, the issues of differentiated pericarditis therapy with various anti-inflammatory drugs were studied thoroughly.

Keywords: pericarditis; therapy; diagnostics; SARS-CoV-2; COVID-19.

For citation: Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Therapy of pericarditis with colchicine, interleukin-1 antagonists, immunosuppressants. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):6–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-6-17>

For correspondence: Zulfia N. Sukmarova — e-mail: suzulfia@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.09.2022

Несмотря на уменьшение смертности в острой фазе инфекции пандемия COVID-19 ставит новые вопросы хронизации воспаления и отдаленных последствий.

По нашему опыту, именно перикардит является наиболее частым кардиологическим проявлением COVID-19 и незаслуженно отодвинут в приоритетах внимания на-

учного медицинского сообщества по сравнению с миокардитом и даже казуистическими случаями синдромов Такоцубо или Кавасаки.

От 15 до 30% пациентов с идиопатическим острым перикардитом, на 1-й ступени получавших монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), и до 50% пациентов — монотерапию глюкокортикостероидами (ГКС), страдает от рецидива либо хронизации заболевания [1–3]. После второго эпизода перикардита частота рецидивов возрастает до 25–50%, после третьего – до 20–40%, а множественные рецидивы осложняют течение заболевания примерно в 6% случаев [4]. В дальнейшем средняя продолжительность заболевания рецидивирующим перикардитом может достигать 4,7–6,2 года от начала терапии до возможности ее прекращения, что существенно ухудшает качество жизни пациентов и затраты здравоохранения [5, 6]. Как правило, это изнурительный период в жизни пациента, характеризующийся частыми посещениями отделений неотложной помощи, госпитализациями и побочными эффектами от длительного использования ГКС [7]. Терапия 1-й ступени (нестероидными и стероидными противовоспалительными средствами) подробно рассмотрена в первой части обзора [8]. Настоящая статья посвящена обобщению опыта терапии перикардита преимущественно идиопатической (вирусной) этиологии препаратами 2-й и 3-й ступени, которые последовательно подключаются при затяжном, рецидивирующем и хроническом течении. С учетом наблюдаемой склонности к рецидивированию перикардита, ассоциированного с SARS-CoV-2, связанной в основном с повторными заражениями, вероятно, применение более сложных схем терапии становится актуальным.

Терапия колхицином

Использование колхицина при перикардите было впервые предложено в 1987 г. на основании его эффективности в предотвращении полисерозита у пациентов с семейной средиземноморской лихорадкой [9]. В течение последующих десятилетий препарат доказал безопасность в качестве противовоспалительного средства для лечения миокардита и подагрического артрита, в том числе в случаях его многолетнего приема. Терапевтическое воздействие колхицина реализуется через ингибирование активации инфламмасом NLRP3 — внутриклеточных макромолекулярных структур, обнаруживаемых в цитозоле некоторых иммунных клеток, особенно макрофагов и нейтрофилов [10] и отвечающих за ощущение опасности или травмы, а также усиление воспалительной реакции посредством высвобождения зрелого интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [10, 11]. Инфламмасома NLRP3 играет ключевую роль в патогенезе перикардита и представляет собой главную терапевтическую мишень [12]. Исследования на животных моделях показали двукратное повышение экспрессии NLRP3 перикардальными клетками уже в течение недели после индукции воспаления [11, 12] и ее снижение в ответ на введение колхицина. В образцах ткани от больных хро-

ническим перикардитом, перенесших острый эпизод, активация инфламмасом NLRP3 была более интенсивной по сравнению с группой вне обострения [13]. Колхицин противодействует полимеризации тубулина и образованию микротрубочек, необходимых для определенного пространственного расположения, что препятствует выделению воспалительных хемокинов, синтезу фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 и -6 [14]. Благодаря этому в том числе блокируются митоз, трансцеллюлярное перемещение коллагена и происходит выработка коллагеназы, а также нарушаются миграция, дегрануляция и фагоцитоз гранулоцитов [15].

При *остром перикардите* эффективность колхицина оценивалась в рандомизированных исследованиях ICAP и COPE и целом ряде более мелких работ и клинических случаев. В исследовании ICAP — рандомизированном двойном слепом протоколе — колхицин сравнивался с плацебо в дополнение к стандартной противовоспалительной терапии при лечении первого эпизода перикардита (77% из них были идиопатическими, 23% постперикардиотомный синдром — ППС и системные воспалительные заболевания — СВЗ). Добавление колхицина улучшало ремиссию, уменьшало количество госпитализаций, а также значительно снижало риск рецидива (17% против 38% при монотерапии НПВП) [3]. В открытом исследовании COPE с участием 120 пациентов с первым эпизодом острого перикардита (84% идиопатической природы) частота рецидивов в течение 18 мес. была значительно ниже в группе, получавшей колхицин плюс ацетилсалициловую кислоту (АСК): 11% по сравнению с 32% при монотерапии АСК [16]. В критикуемом крупном исследовании ($n = 110$) добавление колхицина к обычной противовоспалительной терапии определило только тенденцию к снижению частоты рецидивов [17]. Вероятно, это было связано с тем, что в данное исследование не включались пациенты с ППС и СВЗ, а также пациенты, получавшие ГКС [18]. Кроме того, недостатками вышеуказанного дизайна, которые стоит принять во внимание при выборе тактики, были диагностические критерии перикардита, не соответствующие рекомендациям ESC 2015 г. при включении (не учитывался выпот), а также значительная задержка введения колхицина с момента появления первых симптомов и использование доз, превышающих рекомендованные (1 мг 2 раза в сутки или 0,5 мг 2 раза в сутки вместо 0,5 мг 2 раза в сутки в качестве максимальной дозы, ESC). Вследствие этого вместо усиления эффекта препарата была отмечена необычно высокая частота диареи (у 13,5% пациентов), соответственно — большее количество случаев прекращения лечения [17, 18].

Четких рекомендаций по благоприятным срокам введения в схему колхицина в случае, если решено начинать лечение с монотерапии НПВП, нет. Однако можно опираться на исследования, демонстрирующие купирование симптомов у «ответчиков» на НПВП или АСК в течение 7 дней [1, 9], исходя из чего при сохранении боли и признаков воспаления у пациентов с острым перикардитом более недели добавление колхицина считается высоко оправданным. Колхицин в монотерапии на 1-м

Оптимальная схема терапии острого и рецидивирующего перикардита и их осложнений

Препарат	Доза	Схема
Острый перикардит		
<i>1-я ступень: монотерапия</i>		
Ибупрофен	600–800 мг каждые 8 ч	Около 1–2 нед.
АСК	750–1000 мг каждые 8 ч	Прием полной дозы до разрешения симптомов, при отсутствии рецидива как минимум 24 ч → постепенное снижение дозы или Прием полной дозы до купирования симптомов и нормализации СРБ → начинается снижение дозы
<i>2-я ступень (затяжной перикардит): монотерапия колхицином или НПВП/АСК + колхицин</i>		
Колхицин	0,5–1,2 мг/сут (пациенты с массой тела ≥ 70 кг: 0,5–0,6 мг каждые 12 ч, < 70 кг или старше 70 лет или рСКФ 35–49 мл/мин: 0,5–0,6 мг 1р/сут)	Около 3 мес. Полная доза до купирования симптомов → снижение дозы 1 раз в неделю в течение нескольких недель
Преднизолон	0,2–0,5 мг/кг/сут	Недели. Только по особым показаниям! Постепенное снижение дозы
Рецидивирующий и хронический перикардит		
<i>1-я ступень: АСК или НПВП + колхицин</i>		
Ибупрофен или	600–800 мг каждые 8 ч	Не менее 1 нед.
АСК или	750–1000 мг каждые 8 ч	Прием полной дозы до купирования симптомов и нормализации СРБ → начинается снижение дозы
Индометацин	25–50 мг каждые 8 ч	
Колхицин	0,5–1,2 мг/сут	При первом рецидиве около 3 мес., при последующих или хроническом течении как минимум 6 мес. Перед отменой постепенное снижение дозы (недели–месяцы)
<i>2-я ступень: замена НПВС на преднизолон или добавление третьего препарата</i>		
Преднизолон (метилпреднизолон, дексаметазон в эквивалентных дозах)	0,2–0,5 мг/кг/сут	Месяцы. Постепенное снижение дозы после исчезновения симптомов и нормализации СРБ (обычно через 2–4 нед.). Каждое последующее снижение следует проводить только при отсутствии симптомов и уровне СРБ < 3,0 мг/л. Пример снижения дозы преднизолона: на 2,5 мг/сут каждые 2 нед.
<i>2-я или 3-я ступень: замена предыдущих схем на антагонисты ИЛ-1</i>		
Анакинра	1–2 мг/кг/сут до 100 мг подкожно ежедневно	Полная доза ≥ 3–6 мес. до нескольких лет → снижение дозы до 50 мг/сут — месяцы → отмена или перевод на прием колхицина. Протокол более медленного снижения дозы: пропуск 1 инъекции в нед. каждый месяц
Рилонацепт	320 мг однократно, далее 160 мг 1 р/нед. подкожно	Месяцы
<i>Специфические случаи или 4-я ступень</i>		
Азатиоприн	1 мг/кг/сут до 2–3 мг/кг/сут	Месяцы
Метотрексат	10–15 мг еженедельно	Месяцы–годы
Микофенолат мофенил	2000 мг/сут	Месяцы–годы
Иммуноглобулин В/в	400–500 мг/кг/сут	1–5 дней
<i>Осложнения</i>		
Тампонада	Гемодинамика стабильная	Да: анакинра в течение нескольких суток с переходом на вышеописанную схему при положительной динамике Нет: перикардоцентез Перикардialное окно
Констриктивный перикардит	Активное воспаление	Да: противовоспалительная терапия препаратами 1–2-й ступени или анакинра, в рефрактерных случаях — перикардэктомия Нет: перикардэктомия

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; АСК — ацетилсалициловая кислота.

этапе можно использовать у пациентов, которые не переносят НПВП.

В терапии рецидивирующих перикардитов доказано неоспоримое преимущество схемы колхицин + НПВП

перед монотерапией НПВП. Проспективное рандомизированное исследование CORE, где колхицин использовался уже при первом рецидиве перикардита в качестве препарата 1-й линии, показало снижение частоты

последующих рецидивов в 2 раза за 20 мес. наблюдения [19]. Группа традиционного лечения получала АСК или преднизолон (1,0–1,5 мг/кг/сут 1 мес.) при противопоказаниях к АСК, вторая группа получала колхицин (0,5–1,0 мг/сут 6 мес.). Кроме профилактики рецидивов в группе колхицина было отмечено втрое более быстрое наступление клинического облегчения, а предшествующее применение кортикостероидов было связано с независимым повышением риска рецидивов в 3 раза. Данные об эффективности и безопасности колхицина для лечения множественных рецидивов перикардита ярко подтверждены в исследованиях CORP и CORP-2 [20, 21]. В многоцентровом исследовании взрослые пациенты ($n = 240$), имевшие 2 и более рецидивов перикардита, были рандомизированы в группы плацебо или колхицина в дополнение к обычному противовоспалительному лечению АСК, ибупрофеном или индометацином. Применение колхицина в течение 6 мес. также позволило двукратно снизить риск рецидива [21]. Систематические обзоры и многоцентровые анализы, включающие пациентов как с острым, так и с рецидивирующим перикардитом различной этиологии, подтверждают снижение риска последующих рецидивов: ОР 0,4–0,37 по сравнению с монотерапией НПВП [18, 22–25].

К настоящему моменту пациентам с острым перикардитом терапию колхицином рекомендуется продолжать до 3 мес., с рецидивирующим — до 6 мес., используя схему с постепенным снижением дозы, которое инициируется после купирования симптомов. М. Imazio и коллеги практикуют снижение дозы противовоспалительного средства 1 раз в неделю в течение нескольких недель, что имеет значение для профилактики рецидивов. Если назначению колхицина предшествовал прием ГКС, увеличивающий риск рецидива минимум в 3 раза, то колхицин вводится в схему параллельно с ГКС, потом следует постепенное снижение дозы и отмена ГКС, далее длительность приема колхицина увеличивается до 6 мес. и более [1, 9]. На практике остаются вопросы по продолжению приема колхицина после окончания стандартного периода терапии для профилактики дальнейших обострений. В ретроспективном метаанализе [25], где были объединены 119 случаев пациентов, переживших как минимум два рецидива, на фоне лечения колхицином количество рецидивов сократилось до 17,6%, однако после прекращения терапии стандартной длительности их доля увеличилась до 30%. В этой связи в Италии, где имеется наиболее авторитетная школа изучения перикардита, и Австрии колхицин одобрен в том числе и для длительного профилактического приема [24].

Обычно колхицин хорошо переносится. Побочные эффекты, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диарея, тошнота, рвота до 8–10% пациентов), редко возникают на стандартных дозах, даже при непрерывном приеме в течение многих лет. Как правило, они не влияют на комплаентность и встречаются реже, если колхицин вводят без нагрузочной дозы или применяют в более низкой дозе (0,5 мг/сут) [24]. Менее

распространенные (< 1%) побочные эффекты включают угнетение функции костного мозга, гепатотоксичность и митоксичность.

Колхицин обладает прямыми противовирусными свойствами, изученными ранее в отношении флавивирусов, вируса мышинного гепатита RSA59 и респираторно-синцициального вируса [26, 27]. Благодаря своим антинейтрофильным свойствам колхицин был предложен в качестве противомикробного средства и адьювантного лечения бронхоолита, вызванного респираторно-синцициальным вирусом [28], а также рассматривался для терапии ВИЧ [29]. Интересно что колхицин был способен подавлять инфекцию человеческого коронавируса NL63 *in vitro* [30], поэтому предполагается, что он может применяться при COVID-19 не только как противовоспалительный агент, но и в качестве этиотропного средства, влияющего на репликацию вирусного генома SARS-CoV-2. Небольшие исследования начала пандемии демонстрировали обнадеживающие результаты в отношении сокращения продолжительности оксигенотерапии (3 дня в группе колхицина против 7 в группе плацебо), времени госпитализации (6 против 8,5 сут соответственно) [31], уменьшения пациентов, показавших клиническое ухудшение и повышение D-димера при назначении колхицина к терапии [32]. Рандомизированное клиническое исследование установило, что у пациентов с «амбулаторным» COVID-19 лечение колхицином приводило к снижению риска госпитализаций на 25%, потребности в искусственной вентиляции легких на 50% и летальности на 44% [33]. В исследовании Recovery сообщалось об эквивалентной смертности между пользователями колхицина и людьми, не принимавшими колхицин [34]. Метаанализ Кохрейна от декабря 2021 г. подтвердил небольшое позитивное влияние колхицина на факторы «госпитализация» и «смертность» в течение 28 дней в группе амбулаторных пациентов (ОР 0,80) ($n = 4488$), но не выявил значительных преимуществ добавления колхицина к текущему стандарту лечения при COVID-19 тяжелой степени ($n = 8002$) [35]. Другой метаанализ с включением данных о 16 248 участников с COVID-19 различной тяжести показал более низкий риск смертности в группе колхицина (ОР 0,25) [36]. Эксперты сходятся во мнении, что из-за сохранения высокого уровня смертности среди госпитализированных пациентов, несмотря на использование кортикостероидов и антагонистов ИЛ-6, интерес к другим иммунодепрессантам, таким как колхицин, должен сохраняться [37, 38]. Имеется предположение, что отсутствие позитивного влияния колхицина в некоторых исследованиях связано с тем, что на ранней стадии COVID-19 работают противовирусные препараты, в то время как эффект противовоспалительных средств, по-видимому, проявляется в более поздний период, когда в том числе манифестирует перикардит, так как только вначале воспаление инициируется самим раздражителем или высвобождением некротических клеточных остатков, но дальнейшее усиление и поддержание его связано с активацией Nod-подобного рецептора 3 (NLRP3) инфламмасом.

Имеются данные о высокой эффективности колхицина при перикардитах, вызванных системными воспалительными заболеваниями и постперикардитомными синдромами [11, 12, 20], которые будут рассмотрены в следующей части обзора. У больных с диагностированным бактериальным перикардитом эффективность колхицина не доказана. При экссудативном перикардите, связанном со злокачественными новообразованиями, колхицин не показан.

Терапия антагонистами ИЛ-1

Несмотря на лечение перикардита различными ассоциациями НПВП, колхицина и ГКС, от 5 до 10% пациентов развивают стойкую рефрактерность к терапии и в течение нескольких месяцев или лет могут иметь постоянные симптомы, обычно ухудшающиеся при снижении дозы стероидов [1, 10]. Из-за множественных рецидивов структура перикарда изменяется, фиброзное перерождение уменьшает яркость воспаления, но снижает податливость к лекарствам. Этим пациентам с колхицинрезистентным и часто стероидзависимым перикардитом рекомендуется терапия антагонистами ИЛ-1 [1, 39, 40]. В Рекомендациях ESC 2015 данному пункту присвоен класс IIb (уровень доказательности C), однако большое количество исследований, проведенных в последние годы, в том числе связанных с более глубоким пониманием патогенеза рецидивирующих перикардитов [41, 42], значимо укрепило позиции этого класса препаратов, и не исключено, что в новом пересмотре они будут звучать не только в схеме терапии рецидивирующих и хронических, но также острых форм перикардита, а также в терапии осложненных форм. В настоящее время для раннего назначения антагонистов ИЛ-1 желательна консультация ревматолога, которая также важна для исключения аутоиммунной этиологии перикардита (зачастую как первого проявления СВЗ) [1, 42, 43].

Интерлейкин-1 стимулирует синтез многих медиаторов воспаления, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) и простагландины, отвечает за гиперемию, отек и гиперестезию, характерные для синдрома острого перикардита [41–44]. А его самоиндукция, в том числе через активацию инфламмасом, питает аутовоспалительный механизм и поддерживает рецидивы [10, 43]. В современной концепции рецидивирующий перикардит рассматривается как один из субтипов иммуновоспалительных заболеваний с преобладанием аутовоспалительного звена в случаях идиопатического перикардита и аутоиммунного — при наличии основного системного аутоиммунного заболевания [41–44]. По сравнению с альтернативными противовоспалительными средствами, применявшимися ранее в тяжелых случаях, как ГКС или азатиоприн, блокада ИЛ-1 не нарушает ответ Т- и В-лимфоцитов на инфекционные антигены и не считается иммуносупрессивной. Как известно, прием даже умеренных доз иммунодепрессантов (в т.ч. стероидов) увеличивает риск развития пневмоцистной пневмонии, что связано с высокой смертностью [45].

Преимущества антагонистов ИЛ-1 продемонстрированы *in vitro* и *in vivo*. Показательно следующее экспериментальное исследование, изучавшее эффект различных препаратов для терапии острого перикардита на модели перикардита у мышей [13]. По данным ЭхоКГ и секционного анализа применение ибупрофена уменьшало перикардальный выпот по сравнению с контролем, но не предотвращало утолщение перикарда и экспрессию белка апоптоза (маркер образования инфламмасом), что авторы связывают с расположением ЦОГ-2 ниже инфламмасом NLRP3 в цепи воспаления. Колхицин уменьшал перикардальный выпот и значительно притуплял воспалительный отклик NLRP3, но также не влиял на толщину перикарда. Антагонисты ИЛ-1 положительно влияли на все 3 показателя.

Наиболее доступным и изученным лекарственным средством данной группы является анакинра (Кинерет) — неселективный антагонист ИЛ-1 α и -1 β — рекомбинантный биологический препарат, демонстрирующий эффективность и безопасность в терапии как острых, так и рецидивирующих перикардитов [39, 40, 46–49]. Второй препарат — канакинумаб — представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, селективно связывающее ИЛ-1 β . Однако его доказательная база ограничивается в основном эффективностью у пациентов с рецидивирующим перикардитом, ассоциированным с ревматологическими заболеваниями. Преимуществом канакинумаба перед анакинрой является введение 1 раз в неделю, что особенно важно при применении у детей, а недостатком — меньшая эффективность по данным большинства исследований. Например, случай терапии ГКС-зависимого идиопатического перикардита 2 антагонистами ИЛ: канакинумаб не показал эффективности, в то время как назначение анакинры привело к купированию воспаления [50]. Напротив, в серии случаев у пациентов с СВЗ, когда различные биологические препараты, включая анакинру, были неэффективны или вызывали побочные эффекты в месте инъекции, применение канакинумаба привело к успеху у 2 из 3 пациентов [51]. Приводим также случай, достойный уважения в стараниях избежать повторной торакотомии, у ребенка с высокосимптомным рецидивирующим перикардитом, манифестировавшим после операции на сердце [52]. После длительного лечения препаратами 1-й и 2-й линии (НПВП, стероиды), была с успехом назначена анакинра, но со временем развились диффузная уртикарная сыпь и стойкая эритема в месте инъекции, пациент был переключен на канакинумаб 1 раз в неделю, на фоне чего местная реакция купировалась, но перикардит рецидивировал, даже при добавлении ГКС. Ребенку была проведена десенсибилизация от анакинры и возобновлено ее введение, которое продолжается до сих пор. На сегодняшний день канакинумаб (лучше в комбинации с колхицином) можно рассматривать как альтернативу при тяжелой непереносимости анакинры [53].

Третья многообещающая терапевтическая форма антагонистов ИЛ-1 — рилонацепт: белок-ловушка, которая связывает ИЛ-1 α , -1 β и ИЛ-1 рецептор, предотвращая их

взаимодействие. Препарат проходит фазу 3 клинических испытаний, показывая 96% профилактику рецидивов перикардита [54].

Анакинра в течение более 10 лет применяется для терапии перикардита как во взрослой [55–58], так в детской популяции [55–61]. Авторы работ отмечают полный клинический ответ в течение нескольких дней, а при длительном лечении — возможность отказа от терапии ГКС у большинства пациентов, что особенно важно в педиатрической практике. Одно из первых рандомизированных исследований AIRTRIP включало 21 пациента 46 ± 14 лет, в 75% имевших идиопатический перикардит, устойчивый к колхицину и зависимый от глюкокортикоидов, с анамнезом продолжительности заболевания около 17 мес. Через 60 дней лечения антагонистом ИЛ-1 все они смогли прекратить терапию ГКС. После первой фазы исследования пациенты были рандомизированы к продолжению анакинры или плацебо в течение 6 мес. При наблюдении в течение последующих 14 мес. рецидив перикардита развился у 82% из тех, кто получал плацебо, и только у 10% из группы анакинры [48]. В международном реестре «анакинра для рефрактерного перикардита» (IRAP) 224 последовательных пациента с резистентным к колхицину и ГКС-зависимым рецидивирующим перикардитом, которым назначалась анакинра, были зарегистрированы в 14 центрах 6 разных стран [47]. Обсервационный протокол ставил целью изучение эффективности и безопасности анакинры в «реальной» практике. Суммарно терапия препаратом в течение полугода уменьшала рецидивы перикардита в 6 раз (2,33–0,39 на больного в год), госпитализацию в отделения неотложной помощи в 11 раз (1,08–0,10 на больного в год), госпитализацию в терапевтическое отделение в 7 раз (0,99–0,13 на больного в год), а также снижала использование ГКС с 80 до 27%. Продолжительность лечения полной дозой препарата более 3 мес. с последующим снижением дозы также дольше, чем в течение 3 мес., была терапевтической схемой, связанной с более низким риском рецидива [47]. При большей предшествующей длительности идиопатического рецидивирующего перикардита препарат также показал высокую эффективность, но риск рецидива после отмены был несколько выше (в 26% случаев) [62]. Имеется 3 систематических обзора, где средний возраст включенных пациентов составляет в среднем 30 лет, продолжительность заболевания 3 года, средняя продолжительность приема полной дозы анакинры 9,2 мес. [55, 58, 62]. На фоне терапии описана быстрая нормализация С-реактивного белка (СРБ) (в течение недели), разрешение выпота и прекращение приема ГКС в среднем к 60-му дню. Несмотря на то что этиология перикардита в вошедших исследованиях была различной, в том числе связанной с СВЗ и ППС в большом проценте случаев, эффективность антагонистов ИЛ-1 была сопоставимой во всех подгруппах. Также показательны данные 4 источников, сообщавших об опыте применения анакинры у детей, рефрактерных к терапии НПВП, колхицином, системными стероидами [60, 61, 63, 64] и в некоторых случаях метотрексатом [60, 61] и хлорохином

[62]. Использовалась доза анакинры 1,0–1,3 мг/кг/день, хотя один 12-летний мальчик получал анакинру в дозе 2 мг/кг/день в течение 1 года, а затем по 100 мг через день без побочных эффектов [60]. Это позволяло снижать дозу системных ГКС, чаще всего до прекращения, и предотвращать рецидивы. Сообщалось, что прием препарата до 6 мес. и введение через день в период снижения дозы были также эффективны для предотвращения рецидива в данной группе [63, 64]. Обобщая, можно сделать вывод, что более раннее назначение анакинры и медленная отмена имеют больший шанс на успешное излечение рецидивирующего перикардита и есть повод при возможности задуматься о целесообразности пропустить лечение ГКС и рассмотреть назначение антагониста ИЛ-1 уже на 2-й степени.

Применение анакинры в качестве первого препарата при остром перикардите дискутируется. Опубликовано исследование эффективности анакинры, назначенной на 3-и сутки после манифестации перикардита у 5 пациентов, которые успели получить только одну дозу НПВП или колхицина [65]. Введение препарата сопровождалось снижением уровня ИЛ-1 в 4 раза в течение 24 ч и быстрым купированием боли. Основываясь на накопленных данных о быстром эффекте анакинры, назначение антагонистов ИЛ-1 на ранних стадиях возможно рекомендовать при необходимости быстрого купирования угрожающего перикардиального выпота, а также у пациентов с предполагаемой колхицинрезистентностью из-за его длительного предшествующего приема по поводу подагры или у пациентов с СВЗ и признаками активности аутовоспалительного звена. В 2022 г. опубликованы пионерские работы, подтверждающие генетическую предрасположенность к развитию рецидивирующего перикардита, связанную с носительством мутантных аллелей гена, ассоциированного с гиперпродукцией ИЛ-1 [66]. Развитие перикардита у большого количества молодых, неоморбидных персон, легко перенесших сам COVID-19, дает косвенные основания ожидать более высокую частоту предрасположенности к иммунореактивным процессам, чем предполагалось ранее. Выявление рецессивных аллелей известных наследованных генов и анализ новых мутаций в генах, ответственных за цитокиновую регуляцию, вероятно, является ближайшим будущим применением анакинры и ей подобных препаратов в рамках персонализированной терапии.

Анакинра имеет большой потенциал в терапии перикардитов, осложняющих инфекцию SARS-CoV-2, так как патогенез перикардита, ассоциированного с COVID-19, имеет общие черты с серозитом при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, при которых, как известно, препарат с успехом применяется [45]. Сам COVID-19 в настоящее время рассматривается в качестве системного гипервоспалительного заболевания, вызванного вирусом, из-за совокупности признаков, наблюдаемых при цитокиновом шторме, с чем связано широкое использование в терапии ревматологических препаратов [67, 68]. Уровень провоспалительных цитокинов и субпопуляций иммунных клеток во многом опреде-

ляют тяжесть течения инфекции [59]. Параллель между заболеваниями на более глубоком уровне можно провести, учитывая то, что тяжесть как COVID-19, так и СВЗ ассоциируется с носительством мутаций одних и тех же генов, участвующих в регуляции иммунного ответа [69]. При этом гиперпродукция аутоантител связана с тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 и коррелирует с выраженным увеличением синтеза антител к SARS-CoV-2 [68], а у пациентов с «длительным» COVID-19 выявляются аутоантитела и клинические синдромы, характерные для СВЗ [68, 70]. Репозиционирование противовоспалительных препаратов, применяющихся для лечения ИБПЗ, в схему терапии COVID-19 произошло относительно не только ГКС, аминохинолиновых препаратов и колхицина, но и генно-инженерных биологических препаратов: антицитокиновых антител, белков, блокирующих активацию Т- и В-клеток и др. [16, 18, 22]. Существует также опыт применения анакинры при COVID-19 средней или тяжелой степени, что продемонстрировало снижение смертности на 32% по сравнению с пациентами, получавшими стандартное лечение (после поправки на возраст, сопутствующие заболевания, исходный уровень PaO₂/FiO₂, лимфопению и концентрацию СРБ) [71]. Авторы систематического обзора международной группы по изучению места анакинры в терапии COVID-19 обращают внимание на 2 пункта: 1) применение анакинры позволяло добиться улучшения выживаемости без назначения дексаметазона (для смертности ОШ 0,23), но не в случае одновременного применения с дексаметазоном (ОШ 0,72); 2) использование анакинры более эффективно у пациентов с уровнем СРБ выше 100 мг/л (ОШ 0,28). Применение препарата у пациентов с пневмонией COVID-19 легкой степени тяжести исходы не улучшало [72]. В данную теорию укладывается также исследование, показавшее, что лечение анакинрой имеет преимущества перед тоцилизумабом у пациентов с COVID-19, протекающим с яркими признаками синдрома активации макрофагов [73]. У детей анакинра применяется на 2-й ступени терапии мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с SARS-CoV-2, при признаках рефрактерности или наличии противопоказаний к ГКС [74].

Данные о многофакторном механизме воспаления серозной оболочки сердца при COVID-19 накапливаются в режиме реального времени и позволяют предполагать вовлечение перикарда в качестве одной из составляющих системного воспалительного синдрома [75]. К настоящему моменту активация инфламмасом NLRP3 и ответная гиперпродукция ИЛ-1, индуцируемые SARS-CoV-2, являются строго доказанными [45, 76]. В качестве типичного примера хотим привести один из первых клинических отчетов применения антагониста ИЛ-1 при перикардите SARS-CoV-2: случай заболевания молодого пациента 33 лет [77]. Прогрессирующая боль за грудной развилась в течение недели после заражения; признаков поражения других органов выявлено не было. Ревматоидный фактор, антинуклеарные и антиэкстрагируемые антитела к ядерному антигену были отрицатель-

ны, однако СРБ и ИЛ-6 были повышены в 15 и 9 раз. После безуспешной попытки терапии гидроксихлорохином и комбинацией колхицина и индометацина было начато подкожное введение анакинры 100 мг/сут. Значения СРБ и D-димера нормализовались через 7 дней после начала терапии анакинрой, гидроперикард купировался без рецидива.

Анакинра также имеет потенциал для лечения миокардита, сопутствующего перикардиту. В исследованиях на животных моделях миокардита вирусной и аутоиммунной природы центральную роль в активации воспаления также играют инфламмасы NLRP3 и ИЛ-1β [78, 79]. Антитела против мышинового ИЛ-1β, введенные на разных стадиях энтеровирусной инфекции, предотвращают развитие хронического миокардита за счет уменьшения воспаления, интерстициального фиброза и ремоделирования сердца [79]. В настоящее время проводятся масштабные рандомизированные испытания, чтобы уточнить место анакинры в арсенале средств против COVID-19 и «новых» перикардитов. Имеется предположение, что наибольшую эффективность следует ожидать у пациентов с определенным симптомокомплексом, включающим склонность к рецидивирующим воспалительным процессам, гиперурикемию, нарушения углеводного обмена [44]. Кроме того, воздействие на звено воспаления привлекает ученых для изучения анакинры не только у пациентов с СВЗ и перикардитом, но и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, включая инфаркт миокарда. При этом рассматривается теория асептического воспаления при высвобождении ИЛ-1α из некротизированных клеток, что объясняет типичные симптомы (например, синдром Дресслера) при этих состояниях [80].

Безопасность анакинры исследовалась в схемах терапии как перикардитов, так и COVID-19. В первом случае серьезных нежелательных явлений не фиксировалось, побочными эффектами в основном являлись преходящие кожные реакции в месте инъекции (у 38% пациентов), приведшие к прекращению лечения только у 3% пациентов [48]. При более агрессивном режиме терапии пациентов с пневмонией COVID-19 назначение анакинры ассоциировалось с повышением показателей функциональных проб печени (объединенное ОШ 3,00), а также с появлением лейкопении (ОШ 3,71) и вторичной инфекцией (ОШ 1,35) [72].

Взрослым рекомендуется начинать прием анакинры в дозе 1 мг/кг до 100 мг подкожно 1 раз в сутки. Симптоматическое улучшение должно наступить в течение нескольких часов или дней, после чего можно начать снижение дозы стероидов в течение нескольких недель, далее, если применялся колхицин, постепенно снижать его дозу. Если анамнез перикардита короткий, изменения перикарда невыраженные, на усмотрение врача колхицин возможно отменить сразу. Продолжительность лечения полной дозой должна составлять 3–6 мес. Далее следует рассмотреть медленное снижение, которое уменьшает общую недельную дозу анакинры: например, пропуск по 1 инъекции в неделю, при наличии причин для бо-

лее быстрой отмены — введение через день 100 мг, далее через день 50 мг, потом пропускание дней. Постепенная отмена крайне важна для сохранения эффекта лечения.

К терапии 3-й линии также были отнесены азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат и внутривенные иммуноглобулины человека, однако их применение, несмотря на значительно больший период существования препаратов, имеет несравнимо меньшую доказательную базу и, вероятно, с увеличением доступности антагонистов ИЛ-1 будет смещено на 4-ю ступень — резервных стероидсберегающих средств или использования по особым показаниям. В одном из последних исследований иммунодепрессантов при идиопатическом рецидивирующем перикардите их эффективность составила 63% (часто при смене одного препарата другим и в сочетании с ГКС) [81]. Азатиоприн и микофенолат являются антиметаболитами, которые нарушают синтез пуринов, ограничивая продукцию В- и Т-лимфоцитов. Один из новых препаратов — белимумаб — представляет собой моноклональное антитело, нацеленное на фактор активации В-клеток, косвенно снижающее выживаемость В-клеток и образование аутоантител. Препараты применяются для лечения системной красной волчанки, системной склеродермии, болезни Шегрена. Самый крупный зарегистрированный опыт применения азатиоприна (2 мг/кг/день с медленным титрованием дозы) в течение более года ($13,6 \pm 5,1$ мес.) у 45 ГКС-зависимых пациентов с рецидивирующим перикардитом продемонстрировал достижение ремиссии только в половине случаев [82]. Наиболее частым побочным эффектом являлись миелосупрессия (у 6,5% пациентов), которая, как правило, зависела от дозы и проходила через 7–10 дней отмены, а также легкая преходящая гепатотоксичность (у 10,8% пациентов). Учитывая медленное действие препарата, он чаще используется для контроля заболевания и долгосрочного наблюдения [83]. Имеются данные об эффективности азатиоприна и микофенолата мофетила в комбинации с умеренными дозами ГКС для терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым лимфоцитарным миокардитом (как вирусонегативным, так и ассоциированным с парвовирусом В19) [84]. Из этого можно сделать вывод, что выбор данной иммуносупрессивной схемы при лечении перикардита оправдан при сочетании с поражением миокарда.

Метотрексат для терапии рецидивирующего перикардита был исследован в многоцентровом обсервационном исследовании ($n = 25$) [85]. Пациентам, перенесшим кардиохирургическое вмешательство и имеющим рефрактерные симптомы, несмотря на терапию НПВП, колхицином и ГКС, был назначен метотрексат (7,5–15 мг еженедельно) с низкими дозами преднизолонa (5 мг перорально) в течение 3 мес. На этом фоне симптомы перикардита купировались у всех пациентов, но у 15% сохранялась клинически значимая экссудация. Значительных побочных эффектов отмечено не было, однако существует работа, описывающая появление перикардита *de novo* при длительном применении метотрексата по поводу ревматоидного артрита (у 3 пациентов из 176) [86].

При идиопатическом перикардите метотрексат применялся с незначительным эффектом: из 4 пациентов, кому инициировали терапию, одному пришлось сменить препарат из-за побочных эффектов, один был вынужден продолжать лечение более 5 лет [87]. Поэтому на настоящий момент назначение препарата показано в основном в комплексной терапии СВЗ.

Гидроксихлорохин — противомаларийный препарат с иммуномодулирующими свойствами, является признанным средством лечения для пациентов с системной волчанкой, в том числе имеющих серозит (перикардит, плеврит). Интерес к препарату возобновился в связи с пандемией, однако долгосрочные наблюдения не показали эффективности гидроксихлорохина при COVID-19. Данные об эффективности гидроксихлорохина при идиопатическом перикардите скудны [5]. Одно из последних исследований включало 15 пациентов, которые были рефрактерны к стандартной терапии перикардита (в основном, колхицин плюс ГКС) [88]. Им был назначен гидроксихлорохин в дозе 400 мг/день в дополнение (параллельно) к текущей терапии. Через 3 мес. колхицин был отменен, далее проводилась попытка отказа от ГКС. Через 18 мес. наблюдения значимых различий в частоте рецидивов по сравнению с контрольной группой, не получавшей гидроксихлорохин, как и различий в уровнях СРБ не было. Однако прием гидроксихлорохина задерживал время до 1-й вспышки (среднее время 6 нед. по сравнению с 2 нед. в контрольной группе), а также позволил более значительно снизить дозу ГКС (45 и 4,5% по сравнению с исходным уровнем соответственно). Поэтому его нишей при вирусном/идиопатическом перикардите, вероятно, может служить возможность безопасно снизить прием ГКС. Но в стандартную схему ступенчатой терапии перикардита препарат не включен. Одним из недостатков служит медленное действие: требуется около 3 мес., чтобы клинический эффект стал очевидным, поэтому это не вариант терапии острых случаев [88].

Использование внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при рефрактерных формах рецидивирующего перикардита изучалось в недавнем метаанализе 17 отчетов ($n = 30$ пациентов: 47% с идиопатическим перикардитом, 43% ассоциированным с СВЗ, 10% с доказанным инфекционным триггером) [89]. Стандартная доза препарата составляла 400–500 мг/кг/день в течение 5 дней подряд с возможными дополнительными курсами в зависимости от клинического ответа. После среднего периода наблюдения около 33 мес. процент пациентов, у которых не было рецидивов, составил 73,3%, а рецидивы (26,6%) произошли только после первого курса ВВИГ, однако 16,6% пациентов были вынуждены продолжать терапию ГКС к концу периода наблюдения. Лечение не было отягощено серьезными осложнениями, а наиболее часто описанным побочным эффектом была головная боль (3% случаев). В серии клинических случаев применения ВВИГ в группе идиопатического перикардита для контроля за рецидивами было достаточно от 1 до 3 сеансов у 8 из 9 пациентов, и только одному потребовалось кардиохирургическое решение [90].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2015;36(42):2921–2964. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Imazio M., Brucato A., Derosa F.G., Lestuzzi C., Bombana E., Scipione F., Leuzzi S., Cecchi E., Trinchero R., Adler Y. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2009;10(3):217–30. DOI: 10.2459/JCM.0b013e328322f9b1
- Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Maggiolini S., Beqaraj F., Demarie D., Forno D., Ferro S., Maestroni S., Belli R., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y.; ICAP Investigators. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1522–1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1208536
- Cremer P.C., Kumar A., Kontzias A., Tan C.D., Rodriguez E.R., Imazio M., Klein A.L. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;68(21):2311–2328. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.07.785
- Brucato A., Brambilla G., Moreo A., Alberti A., Munforti C., Ghirardello A., Doria A., Shinar Y., Livneh A., Adler Y., Shoenfeld Y., Mauri F., Palmieri G., Spodick D.H. Long-term outcomes in difficult-to-treat patients with recurrent pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(2):267–271. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.086
- Lin D., Laliberté F., Majeski C., Magestro M., Lejeune D., Duh M.S., Lim-Watson M., Paolini J.F. Disease and economic burden associated with recurrent pericarditis in a privately insured United States population. *Adv. Ther.* 2021;38(10):5127–5143. DOI: 10.1007/s12325-021-01868-7
- Lutschinger L.L., Rigopoulos A.G., Schlattmann P., Matiakis M., Sedding D., Schulze P.C., Noutsias M. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2019;19(1):207. DOI: 10.1186/s12872-019-1190-4
- Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Насонов Е.Л. Лечение больных перикардитом противовоспалительными средствами. *Клиническая медицина*. 2022;100(11–12):509–519. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Nasonov E.L. Treatment of patients with pericarditis with anti-inflammatory drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(11–12):509–519. (In Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-11-12>
- Imazio M., Brucato A., Lazaros G., Andreis A., Scarsi M., Klein A., De Ferrari G.M., Adler Y. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the COVID-19 pandemic: safety and potentiality. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2020;21(9):625–629. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001059
- Vecchié A., Del Buono M.G., Chiabrando G.J., Dentali F., Abbate A., Bonaventura A. Interleukin-1 and the NLRP3 Inflammasome in Pericardial Disease. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021;23(11):157. DOI: 10.1007/s11886-021-01589-x
- Toldo S., Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018;15:203–14. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.161
- Bonaventura A., Vecchié A., Mauro A.G., Brucato A.L., Imazio M., Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med.* 2020. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04205-6
- Mauro A.G., Bonaventura A., Vecchié A., Mezzaroma E., Carbone S., Narayan P., Potere N., Cannata A., Paolini J.F., Bussani R., Montecucco F., Sinagra G., Van Tassel B.W., Abbate A., Toldo S. The Role of NLRP3 Inflammasome in Pericarditis: Potential for Therapeutic Approaches. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;6(2):137–150. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.11.016
- Deftereos S.G., Siasos G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Angelidis C., Giotaki S.G., Gargalianos P., Giamarellou H., Gogos C., Daikos G., Lazanas M., Lagiou P., Saroglou G., Sipsas N., Tsioudras S., Chatzigeorgiou D., Moussas N., Kotanidou A., Koulouris N., Oikonomou E., Kaoukias A., Kossyvakis C., Raisakis K., Fountoulaki K., Comis M., Tsiachris D., Sarri E., Theodorakis A., Martinez-Dolz L., Sanz-Sánchez J., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Filippou D., Olympios C.D., Pyrgakis V.N., Goudevenos J., Hahalis G., Kolettis T.M., Iliodromitis E., Tousoulis D., Stefanadis C. The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J. Cardiol.* 2020;61(1):42–45. DOI: 10.1016/j.hjc.2020.03.002
- Angelidis C., Kotsialou Z., Kossyvakis C., Vrettou A.R., Zacharoulis A., Kolokathis F., Kekkeris V., Giannopoulos G. Colchicine Pharmacokinetics and Mechanism of Action. *Curr. Pharm. Des.* 2018;24(6):659–663. DOI: 10.2174/1381612824666180123110042
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., Demarie D., Demichelis B., Pomari F., Moratti M., Gaschino G., Giammaria M., Ghisio A., Belli R., Trinchero R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation.* 2005;112(13):2012–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.542738
- Sambola A., Roca Luque I., Mercé J., Alguersuari J., Francisco-Pascual J., García-Dorado D., Sagristà-Sauleda J. Colchicine Administered in the First Episode of Acute Idiopathic Pericarditis: A Randomized Multicenter Open-label Study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2019;72(9):709–716. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2018.11.016
- Imazio M. Why Colchicine Should Continue To Be The First Line Therapy For Acute And Recurrent Pericarditis. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)* 2019; 72:705. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.009
- Imazio M., Bobbio M., Cecchi E., Demarie D., Pomari F., Moratti M., Ghisio A., Belli R., Trinchero R. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COLchicine for REcurrent pericarditis) trial. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(17):1987–91. DOI: 10.1001/archinte.165.17.1987
- Imazio M., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Belli R., Maestroni S., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y.; CORP (COLchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;155:409–414. DOI: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00359
- Imazio M., Belli R., Brucato A., Cemin R., Ferrua S., Beqaraj F., Demarie D., Ferro S., Forno D., Maestroni S., Cumetti D., Varbella F., Trinchero R., Spodick D.H., Adler Y. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2014;383:2232–2237
- Imazio M., Brucato A., Forno D., Ferro S., Belli R., Trinchero R., Adler Y. Efficacy and safety of colchicine for pericarditis prevention. Systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2012;98(14):1078–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301306
- Alabed S., Cabello J.B., Irving G.J., Qintar M., Burls A. Colchicine for pericarditis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;(8):CD010652. DOI: 10.1002/14651858.CD010652.pub2
- Imazio M., Brucato A., Belli R., Forno D., Ferro S., Trinchero R., Adler Y. Colchicine for the prevention of pericarditis: what we know and what we do not know in 2014 — systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014;15(12):840–6. DOI: 10.2459/JCM.000000000000103
- Artom G., Koren-Morag N., Spodick D.H., Brucato A., Guindo J., Bayes-de-Luna A., Brambilla G., Finkelstein Y., Granel B., Bayes-Genis A., Schwammenthal E., Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur. Heart J.* 2005;26:723. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi197
- Richter M., Boldescu V., Graf D., Streicher F., Dimoglo A., Bartschlager R., Klein C.D. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking of Combretastatin and Colchicine Derivatives and their hCE1-Activated Prodrugs as Antiviral Agents. *Chem. Med. Chem.* 2019;14(4):469–483. DOI: 10.1002/cmde.201800641
- Biswas K., Das Sarma J. Effect of microtubule disruption on neuronal spread and replication of demyelinating and nondemyelinating strains of mouse hepatitis virus in vitro. *J. Virol.* 2014;88:3043–3079. DOI: 10.1128/JVI.02545-13
- Lu N., Yang Y., Liu H., Ding X., Ou Y., Xia J., Du Y. Inhibition of respiratory syncytial virus replication and suppression of RSV-induced airway inflammation in neonatal rats by colchicine. *3 Biotech.* 2019;9(11):392. DOI: 10.1007/s13205-019-1917-z

29. Worachartcheewan A., Songtawee N., Siritwong S., Prachayasitikul S., Nantasenamat C., Prachayasitikul V. Rational design of colchicine derivatives as anti-HIV agents via QSAR and molecular docking. *Med. Chem.* 2019;15:328–340. DOI: 10.2174/1573406414666180924163756
30. Milewska A., Nowak P., Owczarek K., Szczepanski A., Zarebski M., Hoang A., Berniak K., Wojarski J., Zeglen S., Baster Z., Rajfur Z., Pyrc K. Entry of Human Coronavirus NL63 into the Cell. *J. Virol.* 2018;92(3):e01933–17. DOI: 10.1128/JVI.01933-17
31. Lopes M.I., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Amaral N.B., Menezes P.I., Dib S.M., Gigante S.L., Benatti M.N., Rezek U.C., Emrich-Filho L.L., Sousa B.A.A., Almeida S.C.L., Luppino Assad R., Veras F.P., Schneider A., Rodrigues T.S., Leiria L.O.S., Cunha L.D., Alves-Filho J.C., Cunha T.M., Arruda E., Miranda C.H., Pazin-Filho A., Auxiliadora-Martins M., Borges M.C., Fonseca B.A.L., Bollela V.R., Del-Ben C.M., Cunha F.Q., Zamboni D.S., Santana R.C., Vilar F.C., Louzada-Junior P., Oliveira R.D.R. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD Open.* 2021;7(1):e001455. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001455
32. Deftereos S.G., Giannopoulos G., Vrachatis D.A., Siasos G.D., Giotaki S.G., Gargalios P., Metallidis S., Sianos G., Baltagiannis S., Panagopoulos P., Dolianitis K., Randou E., Syrigos K., Kotanidou A., Koulouris N.G., Milionis H., Sipsas N., Gogos C., Tsoukalas G., Olympios C.D., Tsagalou E., Migdalis I., Gerakari S., Angelidis C., Alexopoulos D., Davlourous P., Hahalis G., Kanonidis I., Katritsis D., Kolettis T., Manolis A.S., Michalis L., Naka K.K., Pyrgakis V.N., Toutouzas K.P., Triposkiadis F., Tsioufis K., Vavouranakis E., Martinéz-Dolz L., Reimers B., Stefanini G.G., Cleman M., Goudevenos J., Tsioufas S., Tousoulis D., Ilfordromitis E., Mehran R., Dangas G., Stefanadis C.; GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):e2013136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
33. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.26.21250494
34. Horby P.W., Campbell M., Spata E. et al. for the RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(12):1419–1426. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00435-5
35. Mikolajewska A., Fischer A.L., Piechotta V., Mueller A., Metzendorf M.I., Becker M., Dorando E., Pacheco R.L., Martimbianco A.L.C., Riera R., Skoetz N., Stegemann M. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021;10(10):CD015045. DOI: 10.1002/14651858.CD015045
36. Chiu L, Chow R, Chiu N, et al. Colchicine use in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.02.21250960
37. Diaz R., Orlandini A., Castellana N., Caccavo A., Corral P., Corral G., Chacón C., Lamelas P., Botto F., Díaz M.L., Domínguez J.M., Pascual A., Rovito C., Galatte A., Scarafia F., Sued O., Gutierrez O., Jolly S.S., Miró J.M., Eikelboom J., Loeb M., Maggioni A.P., Bhatt D.L., Yusuf S.; ECLA PHRI COLCOVID Trial Investigator. Effect of Colchicine vs Usual Care Alone on Intubation and 28-Day Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(12):e2141328. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41328
38. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):183–90. [Alekbberova Z.S., Nasonov E.L. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(2):183–90 (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190
39. Imazio M., Andreis A., Piroli F., Lazaros G., Gattorno M., Lewinter M., Klein A.L., Brucato A. Anti-interleukin 1 agents for the treatment of recurrent pericarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021;heartjnl-2020-318869. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318869
40. Baskar S., Klein A.L., Zeff A. The Use of IL-1 Receptor Antagonist (Anakinra) in Idiopathic Recurrent Pericarditis: A Narrative Review. *Cardiol. Res. Pract.* 2016;2016:7840724. DOI: 10.1155/2016/7840724
41. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):19–27. [Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):19–27. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
42. Dinarello C.A. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019;15(10):612–32. DOI: 10.1038/s41584-019-0277-8
43. Chiabrando J.G., Bonaventura A., Vecchié A., Wohlford G.F., Mauro A.G., Jordan J.H., Grizzard J.D., Montecucco F., Berrocal D.H., Brucato A., Imazio M., Abbate A. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;75:76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.021
44. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека: фокус на Анакинре (рецепторном антагонисте ИЛ-1). *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):280–298. [Nasonov E.L., Samsonov M.Yu. The role of interleukin 1 in the development of human diseases: focus on Anakinra (IL-1 receptor antagonist). *Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):280–298. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-280-298
45. Pereda C.A., Nishishinya-Aquino M.B., Brito-Garcia N., Del Campo D., Fontecha P., Rua-Figueroa I. Is cotrimoxazole prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia needed in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases requiring immunosuppressive therapies? *Rheumatol. Int.* 2021;41(8):1419–27. DOI: 10.1007/s00296-021-04808-4
46. Roque Rojas F., Mellor Pita S., Tutor de Ureta P. Idiopathic relapsing acute pericarditis: Report of one case with favorable response to anakinra. *Med. Clin. (Barc).* 2018;150:160. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.08.005
47. Imazio M., Andreis A., De Ferrari G.M., Cremer P.C., Mardigyan V., Maestroni S., Luis S.A., Lopalco G., Emmi G., Lotan D., Marcolongo R., Lazaros G., De Biasio M., Cantarini L., Dagna L., Cercek A.C., Pivetta E., Varma B., Berkson L., Tombetti E., Iannone F., Prisco D., Caforio A.L.P., Vassilopoulos D., Tousoulis D., De Luca G., Giustetto C., Rinaldi M., Oh J.K., Klein A.L. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27(9):956–964. DOI: 10.1177/2047487319879534
48. Brucato A., Imazio M., Gattorno M., Lazaros G., Maestroni S., Carraro M., Finetti M., Cumetti D., Carobbio A., Ruperto N., Marcolongo R., Lorini M., Rimini A., Valenti A., Erre G.L., Sormani M.P., Belli R., Gaita F., Martini A. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence: The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906–1912. DOI: 10.1001/jama.2016.15826
49. Shaikat M.H., Singh S., Davis K., Torosoff M., Peredo-Wende R. Efficacy of anakinra for idiopathic and non-idiopathic pericarditis refractory or intolerant to conventional therapy. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2020;9(8):888–892. DOI: 10.1177/2048872619886309
50. Theodoropoulou K., vS-G A., BressieuxDegueuldre S., Prsa M., Angelini F., Boulos T., Hofer M. A case of corticosteroid-dependent recurrent pericarditis with different response to two IL-1 blocking agents. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2015;13(1):P1. DOI: 10.1007/s11886-020-01308-y
51. Kougkas N., Fanouriakis A., Papalopoulos I., Bertsias G., Avgoustidis N., Repa A., Sidiropoulos P. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1494–1495. DOI: 10.1093/rheumatology/key077
52. Signa S., D'Alessandro M., Consolini R., Miniaci A., Bustaffa M., Longo C., Tosca M.A., Bizzi M., Caorsi R., Mendonça L.O., Pession A., Ravelli A., Gattorno M. Failure of anti Interleukin-1 β monoclonal antibody in the treatment of recurrent pericarditis in two children. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2020;18(1):51. DOI: 10.1186/s12969-020-00438-5
53. Epcacan S., Sahin S., Kasapcopur O. Anaphylactic reaction to anakinra in a child with steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis and successful management with canakinumab. *Cardiol. Young.* 2019;29:549–551. DOI: 10.1017/S1047951119000672
54. Klein A.L., Imazio M., Cremer P., Brucato A., Abbate A., Fang F., Insalaco A., LeWinter M., Lewis B.S., Lin D., Luis S.A., Nicholls S.J., Pano A., Wheeler A., Paolini J.F.; RHAPSODY Investigators. Phase 3 Trial of Interleukin-1 Trap Rilonacept in Recurrent Pericarditis. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(1):31–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2027892
55. Vassilopoulos D., Lazaros G., Tsioufis C., Vasileiou P., Stefanadis C., Pectasides D. Successful treatment of adult patients with idiopa-

- thic recurrent pericarditis with an interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Int. J. Cardiol.* 2012;160(1):66–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.05.086
56. Jain S., Thongprayoon C., Espinosa R.E., Hayes S.N., Klarich K.W., Cooper L.T., Moder K.G., Anavekar N.S., Oh J.K., Matteson E.L. Effectiveness and Safety of Anakinra for Management of Refractory Pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(8):1277–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.07.047
 57. Scott I.C., Hajela V., Hawkins P.N., Lachmann, H.J. A case series and systematic literature review of anakinra and immunosuppression in idiopathic recurrent pericarditis. *J. Cardiol. Cases.* 2011;12(4(2)):e93–e97. DOI: 10.1016/j.jccase.2011.07.003
 58. Rodriguez-Gonzalez M., Ruiz-Gonzalez E., Castellano-Martinez A. Anakinra as rescue therapy for steroid-dependent idiopathic recurrent pericarditis in children: case report and literature review. *Cardiol. Young.* 2019;29(2):241–243. DOI: 10.1017/S1047951118002020
 59. Brucato A., Emmi G., Cantarini L., Di Lenarda A., Gattorno M., Lopalco G., Marcolongo R., Imazio M., Martini A., Prisco D. Management of idiopathic recurrent pericarditis in adults and in children: a role for IL-1 receptor antagonism. *Intern. Emerg. Med.* 2018;13(4):475–489. DOI: 10.1007/s11739-018-1842-x
 60. Finetti M., Insalaco A., Cantarini L., Meini A., Breda L., Alessio M., D'Alessandro M., Picco P., Martini A., Gattorno M. Long-term efficacy of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in corticosteroid-dependent and colchicine-resistant recurrent pericarditis. *J. Pediatr.* 2014;164(6):1425–31.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.065
 61. Picco P., Brisca G., Traverso F., Loy A., Gattorno M., Martini A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1beta receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):264–8. DOI: 10.1002/art.24174
 62. Lazaros G., Imazio M., Brucato A., Vassilopoulos D., Vasileiou P., Gattorno M., Tousoulis D., Martini A. Anakinra: an emerging option for refractory idiopathic recurrent pericarditis: a systematic review of published evidence. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* 2016;17(4):256–62. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000266
 63. Scardapane A., Brucato A., Chiarelli F., Breda L. Efficacy of an interleukin-1b receptor antagonist (Anakinra) in idiopathic recurrent pericarditis. *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:1989–1991. DOI: 10.1007/s00246-012-0532-0
 64. Camacho-Lovillo M., Me´ndez-Santos A. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Pediatr. Cardiol.* 2013;34:1293–1294. DOI: 10.1007/s00246-013-0663-y
 65. Wohlford G.F., Buckley L.F., Vecchié A., Kadariya D., Markley R., Trankle C.R., Chiabrando J.G., de Chazal H.M., Van Tassel B., Abbate A. Acute effects of interleukin-1 blockade using anakinra in patients with acute pericarditis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2020;76(1):50–52. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000847
 66. Peet C.J., Rowczenio D., Omoyinmi E., Papadopoulou C., Mapalo B.R.R., Wood M.R., Capon F., Lachmann H.J. Pericarditis and Autoinflammation: A Clinical and Genetic Analysis of Patients With Idiopathic Recurrent Pericarditis and Monogenic Autoinflammatory Diseases at a National Referral Center. *J. Am. Heart Assoc.* 2022;11(11):e024931. DOI: 10.1161/JAHA.121.024931
 67. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing anti-rheumatic drugs. *Turk. J. Med. Sci.* 2020;50(SI-1):620–632. DOI: 10.3906/sag-2004-168
 68. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):537–550. [Nasonov E.L. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(5):537–550. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200799
 69. Karaderi T., Bareke H., Kunter I., Seytanoglu A., Cagnan I., Balci D., Barin B., Hocaoglu M.B., Rahmioglu N., Asilmaz E., Taneri B. Host genetics at the intersection of autoimmunity and COVID-19: a potential key for heterogeneous COVID-19 Severity. *Front Immunol.* 2020;11:586111. DOI: 10.3389/fimmu.2020.586111
 70. Bhadelia N., Belkina A.C., Olson A., Winters T., Urick P., Lin N., Rifkin I., Kataria Y., Yuen R.R., Sagar M., Snyder-Cappione J.E. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *MedRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.21.21249176
 71. Kyriazopoulou E., Huet T., Cavalli G., Gori A., Kyprianou M., Pickers P., Eugen-Olsen J., Clerici M., Veas F., Chatellier G., Kaplanski G., Netea M.G., Pontali E., Gattorno M., Cauchois R., Kooistra E., Kox M., Bandera A., Beaussier H., Mangioni D., Dagna L., van der Meer J.W.M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Hayem G.; International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690–e697. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
 72. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(3):295–304. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7
 73. Karakike E., Dalekos G.N., Koutsodimitropoulos I., Saridaki M., Pourzitaki C., Papathanakos G., Kotsaki A., Chalvatzis S., Dimakopoulou V., Vechlidis N., Paramythiotou E., Avgoustou C., Ioakeimidou A., Kouriannidi E., Komnos A., Neou E., Rovina N., Stefanatou E., Milionis H., Nikolaidis G., Koutsoukou A., Damoraki G., Dimopoulos G., Zoumpos V., Eugen-Olsen J., Akinosoglou K., Gatselis N.K., Koulouras V., Gkeka E., Markou N., Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J. ESCAPE: An Open-Label Trial of Personalized Immunotherapy in Critically Ill COVID-19 Patients. *J. Innate Immun.* 2022;14(3):218–228. DOI: 10.1159/000519090
 74. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., Gorelik M., Lapidus S.K., Bassiri H., Behrens E.M., Ferris A., Kernan K.F., Schuler G.S., Seo P., Son M.B.F., Tremoulet A.H., Yeung R.S.M., Mudano A.S., Turner A.S., Karp D.R., Mehta J.J. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):e13–e29. DOI: 10.1002/art.41616
 75. Сукмарова З.Н., Симоненко В.Б., Ибрагимова Ф.М., Демьяненко А.В. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2: проспективное исследование «случай-контроль». *Клиническая медицина.* 2021;99(3):192–197. [Sukmarova Z.N., Simonenko V.B., Ibragimova F.M., Demyanenko A.V. Pericardial effusion as a new specific symptom of SARS-CoV-2. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2021;99(3):192–197. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197
 76. Ferreira A.C., Soares V.C., de Azevedo-Quintanilha I.G., Dias S.D.S.G., Fintelman-Rodrigues N., Sacramento C.Q., Mattos M., de Freitas C.S., Temerozo J.R., Teixeira L., Damaceno Hottz E., Barreto E.A., Pão C.R.R., Palhinha L., Miranda M., Bou-Habib D.C., Bozza F.A., Bozza P.T., Souza TML. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):43. DOI: 10.1038/s41420-021-00428-w
 77. Karadeniz H., Yamak B.A., Özger H.S., Sezenöz B., Tufan A., Emmi G. Anakinra for the treatment of COVID-19-associated pericarditis: a case report. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2020;34:883–5. DOI: 10.1007/s10557-020-07044-3
 78. Tschöpe C., Müller I., Xia Y., Savvatis K., Pappritz K., Pinkert S., Lassner D., Heimesaat M.M., Spillmann F., Miteva K., Bereswill S., Schultheiss H.P., Fechner H., Pieske B., Kühl U., Van Linthout S. NOD2 (Nucleotide-Binding Oligomerization Domain 2) Is a Major Pathogenic Mediator of Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. *Circ. Heart Fail.* 2017;10(9):e003870. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003870
 79. Kraft L., Erdenesukh T., Sauter M., Tschöpe C., Klingel K. Blocking the IL-1β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(2):11. DOI: 10.1007/s00395-019-0719-0
 80. Bonaventura A., Vecchie' A., Mauro A.G., Brucato A.L., Imazio M., Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med.* 2020. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.04205-6
 81. Peiffer-Smadja N., Domont F., Saadoun D., Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(6):621–626. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.04.001
 82. Vianello F., Cinetto F., Cavarro M., Battisti A., Castelli M., Imbergamo S., Marcolongo R. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a single centre experience. *Int. J. Cardiol.* 2011;147(3):477–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.027
 83. Lotan D., Wasserstrum Y., Fardman A., Kogan M., Adler Y. Usefulness of Novel Immunotherapeutic Strategies for Idiopathic Recurrent Pericarditis. *The American Journal of Cardiology.* 2016;117(5):861–866. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.012

84. Рудь Р.С., Благова О.В., Коган Е.А., Новосадов В.М., Зайцев А.Ю., Седов В.П., Зайденов В.А., Куприянова А.Г., Кадочникова В.В., Донников А.Е., Недоступ А.В. Сравнительная эффективность и безопасность микофенолата мофетила и азатиоприна в комбинации с кортикостероидами в лечении лимфоцитарного миокардита. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4650. [Rud R.S., Blagova O.V., Kogan E.A., Novosadov V.M., Zaitsev A.Yu., Sedov V.P., Zaydenov V.A., Kupriyanova A.G., Kadochnikova V.V., Donnikov A.E., Nedostup A.V. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with corticosteroids in the treatment of lymphocytic myocarditis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4650. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4650
85. Narasimhan B., Turagam M.K., Garg J., Della Rocca D.G., Gopinathannair R., Biase L.D., Romero J., Mohanty S., Natale A., Lakireddy D. Role of immunosuppressive therapy in the management refractory postprocedural pericarditis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2021;32(8):2165–2170. DOI: 10.1111/jce.15069
86. Combe B., Didry C., Gutierrez M., Anaya J.M., Sany J. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Eur. J. Med.* 1993;2(3):153–6. PMID: 8261056
87. Peiffer-Smadja N., Domont F., Saadoun D., Cacoub P. Corticosteroids and immunosuppressive agents for idiopathic recurrent pericarditis. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(6):621–626. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.04.001
88. Lazaros G., Antonopoulos A.S., Antonatou K., Skendros P., Ritis K., Hadziyannis E., Lazarou E., Leontsinis I., Simantiris S., Vlachopoulos C., Tousoulis D., Vassilopoulos D. Hydroxychloroquine for colchicine-resistant glucocorticoid-dependent idiopathic recurrent pericarditis: a pilot observational prospective study. *Int. J. Cardiol.* 2020;311:77–82. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.069
89. Imazio M., Lazaros G., Picardi E., Vasileiou P., Carraro M., Tousoulis D., Belli R., Gaita F. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. *J. Cardiovasc. Med.* 2016;17(4):263–9. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000260
90. Moretti M., Buiatti A., Merlo M., Massa L., Fabris E., Pinamonti B., Sinagra G. Usefulness of high-dose intravenous human immunoglobulins treatment for refractory recurrent pericarditis. *Am. J. Cardiol.* 2013;112(9):1493–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.06.036

Поступила 15.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Сукмарова Зульфия Наилевна (Sukmarova Zulfiya N.) — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории системной красной волчанки ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Насонов Евгений Львович (Nasonov Evgeny L.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ НИИ ревматологии им В.А. Насоновой, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-ревматолог МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2023

Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милогорова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н.

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ПОЛЛЮТАНТЫ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАРДИОМИОПАТИЯМИ

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия

В статье представлен обзор современных научных публикаций, посвященных отдельным аспектам молекулярно-генетического и эпигенетического патогенеза некоторых видов кардиомиопатий и представляющих интерес в том числе с точки зрения возможных ассоциаций с патофизиологическими механизмами воздействия поллютантов и промышленных ядов. Актуальность обозначенного подхода связана с тем, что указанные токсические агенты в настоящее время признаются рядом авторов как один из основных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, и потребность в разносторонней теоретической базе для потенциальной разработки соответствующих средств профилактики и фармакологической коррекции становится все более и более осознанной. В фокусе повествования находятся функциональные цепи mTOR, фактора трансляции eIF4E и сплайсинг-регулятора RBM20, замыкающиеся на подверженные действию поллютантов регуляторные каскады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гормональной системы трийодтиронина (Т3). Отдельное внимание уделено вопросам связи изменений профиля метилирования генома кардиомиоцитов с токсикодинамикой поллютантов и патогенезом кардиомиопатий.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия; гипертрофическая кардиомиопатия; гипертрофия миокарда; поллютанты; мишень рапамицина; mTOR; eIF4E; титин; метилирование ДНК; RBM20.

Для цитирования: Нечаев Д.Н., Миролюбов А.А., Милогорова Д.С., Попруга К.Э., Титова А.Г., Ломов А.Н. Промышленные поллютанты и эпигенетические факторы, ассоциированные с кардиомиопатиями. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):18–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-18-25>

Для корреспонденции: Милогорова Дарья Сергеевна — e-mail: dmiologolova@cspfmba.ru

Nechaev D.N., Mirolyubov A.A., Milogolova D.S., Poprug K.E., Titova A.G., Lomov A.N.

INDUSTRIAL POLLUTANTS AND EPIGENETIC FACTORS ASSOCIATED WITH CARDIOMYOPATHIES

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, 119121, Moscow, Russia

The article presents a review of current scientific articles related to a few particular questions of molecular-genetic and epigenetic pathogenesis of some cardiomyopathy types that can be the object of interest assuming potential associations with pathophysiological mechanisms of pollutants and industrial toxins impact. The possible benefits may arise from that kind of approach due to the fact that toxic agents in question are generally recognized at the moment as one of the cardiovascular disease onset and progression factors. The need for multidirectional theoretical developments targeting potential pharmacology methods aimed to at least partially eliminate such a challenge becomes more and more apparent. We focused on mTOR function chains, translation factor eIF4E and splicing regulator RBM20 interconnected with RAAS and T3 regulatory cascades. A part of our attention was also concentrated on cardiomyocytes methylome profiling in connection with pollutant toxicodynamics and cardiomyopathies pathogenesis.

Key words: dilated cardiomyopathy; hypertrophic cardiomyopathy; cardiac hypertrophy; pollutants; target of rapamycin; mTOR; eIF4E; titin; DNA methylation; RBM20.

For citation: Nechaev D.N., Mirolyubov A.A., Milogolova D.S., Poprug K.E., Titova A.G., Lomov A.N. Industrial pollutants and epigenetic factors associated with cardiomyopathies. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):18–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-18-25>

For correspondence: Daria S. Milogolova — e-mail: dmiologolova@cspfmba.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.11.2022

В настоящее время поллютанты и промышленные яды признаются рядом ученых как одни из основных факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В двадцатом столетии изучение воздействия данной категории вредоносных веществ на организм в основном базировалось на методическом инструментарии клинической медицины, биохимии, токсикологической химии, патологической гистологии и цитологии. В фокусе внимания преимущественно находились вопросы воздействия на метаболические пути,

гомеостаз, синаптическую передачу сигнала, рецепторный аппарат, а также патофизиологические процессы, разворачивающиеся на органном и системно-органном уровне. В ряде работ было отмечено влияние поллютантов на окислительный стресс, системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию, атеротромбоз и аритмогенез.

В последнее время в связи с дальнейшей детализацией представлений о молекулярной физиологии генома появляется все больше аргументов в пользу ключевой

роли эпигенетической регуляции как в поддержании физиологических процессов организма, так и в патогенезе многих заболеваний [1].

Очевидность такого рода взаимосвязи направила научный поиск в том числе в сторону исследования способности воздействия промышленных ядов на эпигеном, и к настоящему моменту времени наличие у них такого свойства в целом можно считать достаточно хорошо обоснованным [2, 3].

В связи с этим все более актуальным становится углубление представлений о возможной роли тех или иных конкретных эпигенетических каскадов, патологически измененных влиянием промышленных ядов, в возникновении частных нозологических форм, патогенез которых, согласно ранее полученным представлениям, тесно связан не только с нарушением структуры генома, но и с расстройством его молекулярного функционирования. К числу таких заболеваний, безусловно, относятся различные варианты кардиомиопатии (КМ). КМ — это гетерогенная группа заболеваний сердца, характеризующихся патологическими морфофункциональными изменениями миокарда. КМ можно разделить на первичные (генетические, смешанные — генетико-приобретенные) и вторичные. Большинство механизмов патогенеза генетических КМ основано на мутациях в генах структурных белков саркомера и белков, влияющих на его свойства. При этом механизмы развития приобретенных первичных КМ в большей степени остаются неизвестными.

Важно отметить, что при КМ имеют место как количественные, так и качественные изменения протеома кардиомиоцитов. Под количественными изменениями подразумевается общее увеличение уровня синтеза белков на фоне некоторой хаотизации их состава, выражающейся, к примеру, в появлении фетальных форм (экспрессия фетальных генов: skeletal α -actin, Nppa, Nppb, GATA4, MEF2, SP1) [4] и в более общем виде — фетальных паттернов экспрессии [5], а также в изменении их структурно-функциональных свойств. Повышенное образование белков в кардиомиоцитах, по-видимому, ведет к увеличению их размеров, искажению формы и возникновению собственно гипертрофических явлений. Что касается качественных изменений в протеоме кардиомиоцитов, то речь идет о конкретных четко установленных ассоциированных с заболеваниями модификациях тех или иных белков.

Рассматривая патологические количественные изменения протеома кардиомиоцитов, следует сказать о том, что общее увеличение уровня экспрессии генов на первых этапах развития гипертрофии миокарда (ГМ) дает компенсаторно-приспособительный, отчасти физиологический эффект, который в дальнейшем при срыве регуляции приобретает сугубо патологический характер [6, 7], ускоряющий дрейф параметров (регулярность саркомера, характеристики потоков ионов кальция, сила сокращения, растяжимость) больного сердца в сторону полного выпадения его функций. Это может свидетельствовать о том, что грань между нормой и патологией достаточно тонка и не всегда столь очевидна, а значит

попытка ее идентификации и более четкого очерчивания с высокой долей вероятности зависят от изучения молекулярных механизмов, в частности механизмов регуляции уровня синтеза белка, поскольку данный параметр претерпевает существенные изменения при дилатационной кардиомиопатии (ДКМ) и ГМ [8, 9].

Наиболее оперативным путем повышения уровня экспрессии аминокислотных последовательностей является активизация трансляции — конечной фазы реализации генетической информации в структуре белка. Кроме того, хотя биомолекулярный пейзаж той или иной клетки зависит от множества факторов, включая стабильность транскриптов и скорость деградации белковых соединений, комбинация методов РНК-секвенирования высокой пропускной способности и протеомного анализа позволила установить, что контроль трансляции является приоритетной детерминантой и наиболее эффективным его предиктором [6, 10].

Одним из важных элементов регуляции трансляции является протеинкиназа mTOR (mechanistic target of rapamycin), которую в настоящее время рассматривают в качестве одного из ключевых регуляторов клеточного роста. Данный белок входит в состав мультимолекулярного комплекса mTORC1, который может влиять на рибосомальный цикл путем инактивирующего фосфорилирования фактора eIF4E-BP1 (рис. 1, метка 5), способного ингибировать участвующую в запуске трансляции молекулярную структуру eIF4E (рис. 1, метки 6, 7). Роль данного триггера особенно важна для трансляции транскриптов со сложноорганизованными 5'UTC концами, которые как раз соответствуют активно экспрессирующимся при ГМ генам, таким как c-myc, c-jun, MEF2D, факторы роста VEGF, FGF-2, E3, убиквитинлигаза MDM2 [11]. Действительно, в настоящее время представляется очевидным, что модуляция уровня или активности фактора eIF4E может существенно повысить эффективность трансляции целого ряда иРНК транскриптов [12, 13] (рис. 1, метка 8). Чувствительность eIF4E к тому или иному транскрипту очень часто коррелирует с уровнем сложности организации вторичной структуры 5'UTR. Иными словами, иРНК со сложноорганизованными 5'UTR участками слабо транслируются в режиме «по умолчанию», а потому их трансляция больше зависит от функционирования eIF4E. Такого рода транскрипты обычно кодируют белки, играющие существенную роль в клеточной пролиферации и поддержании жизнеспособности клетки [6, 14]. Таким образом, регуляторная цепь eIF4E важна с точки зрения обеспечения адекватных параметров клеточного роста, а ее дисфункция, как было установлено, является одним из патогенетических звеньев при ГМ и онкологических заболеваниях, то есть при состояниях, подразумевающих повышенный синтез белка [15, 16]. Регуляция активности eIF4E осуществляется за счет его фосфорилирования. В этом процессе участвуют киназы Mnk1/2, взаимодействующие с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК). Было обнаружено, что Mnk1/2-опосредованное фосфорилирование eIF4E облегчает трансляцию РНК со

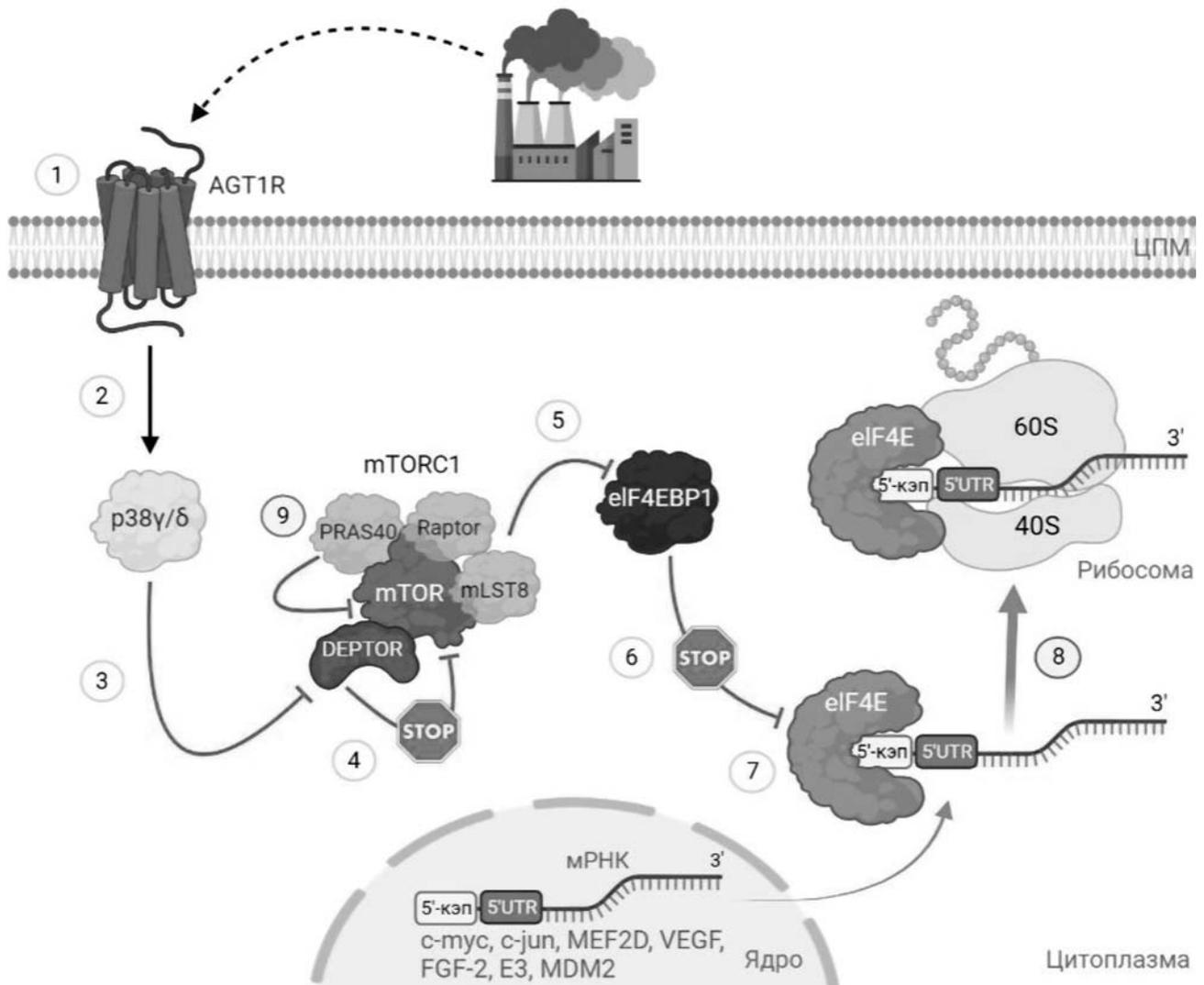


Рис. 1. Патологическая модификация трансляции протеома в условиях кардиомиопатии и интоксикации промышленными ядами:

1 — регуляторный каскад рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1) — потенциальная точка входа воздействий, идущих с RAAS, в том числе под влиянием поллютантов; 2, 3, 4 — регуляторный каскад рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1) активирует систему mTOR посредством активации киназы p38 бета-гамма блокирования фактора DEPTOR; 5, 6, 7 — активация mTOR приводит к усилению действия фактора eIF4E посредством блокирования eIF4EBP1; 7, 8 — фактор eIF4E инициирует усиленную трансляцию элементов протеома кардиомиоцитов, способствуя их гипертрофии; 9 — ингибирование mTORC1 за счет фактора PRAS40

шпильками в 5'UTR области [17]. Повышенная экспрессия и фосфорилирование eIF4E увязаны с прогрессированием ГМ. Такого рода данные получены в результате проведения экспериментов на модели хронической гипоксии у мышей: уровни eIF4E и его мРНК были повышены в миокарде наряду с маркерами гипертрофии [18]. Кроме этого, в каиновой модели ГМ, индуцированной прессорными факторами, наблюдалось значительное повышение фосфорилирования eIF4E — как в острой, так и в хронической фазе [19]. Дополнительные косвенные подтверждения роли eIF4E в стимуляции синтеза белка при некоторых видах КМ были получены благодаря опытам на мышях с искусственно суженным просветом дуги аорты. Путем такого рода хирургического воздействия у животных был сформирован синдром патологического повышения давления в левых отделах сердца, что в свою

очередь приводило к усилению полисомной ассоциации при трансляции eIF4E-чувствительных транскриптов генов-кандидатов со сложной 5'UTR-структурой, вовлеченных в индукцию гипертрофического перерождения миокарда, о которых уже упоминалось выше [11]. При этом усиление трансляции данных генов не сопровождалось сопутствующим увеличением их транскрипции, что еще раз подчеркивает роль фактора eIF4E и сложной 5'UTR-структуры в реализации кодируемой ими информации.

Вместе с тем угнетение разрушения фактора eIF4E не является единственным путем, за счет которого mTOR реализует свое стимулирующее действие на синтез белка: важной является также способность этого фактора фосфорилировать киназу S6, которая способствует инициации трансляции и рибосомального биогенеза. Так,

экспериментальные результаты свидетельствуют о том, что вызванная фосфорилированием диссоциация S6K ведет к активации этой киназы и последующему фосфорилированию различных факторов трансляции, включая eIF4B [20, 21]. Также установлено, что около 75% факторов рибосомального биогенеза контролируются при помощи S6K. Речь, в частности, идет о нуклеарном белке 56, необходимом для сборки 60s-субъединицы рибосом, и факторах RRP9, Gar-1, Nop-14, обеспечивающих посттранскрипционную модификацию 18s РНК, входящей в состав 40s-субъединицы рибосом [21].

Вкратце описав некоторые важные пути реализации «широкополосного» активирующего воздействия комплекса mTOR на процессы трансляции, стоит отметить, что нарастающее количество научных данных может свидетельствовать о расположении звена этого фактора вблизи определенной условной «точки» регуляторной цепи, которая служит своего рода водоразделом между регулируемыми каскадами грубой настройки и более специфичными путями точной корректировки скорости синтеза белка [6]. Это с некоторой долей вероятности относится к сказанному выше о тонкой грани между нормальным компенсаторным повышением синтеза белка при воздействии на кардиомиоциты и патофизиологическими процессами, связанными с его тотальной недостаточностью либо чрезмерной и хаотичной активацией.

Аргументом в пользу такого тезиса могут служить экспериментальные данные о том, что mTOR может проявлять свой регуляторный потенциал в достаточно широком диапазоне степеней. Так, например, полная инактивация гена mTOR мышей на этапе их эмбрионального развития приводила к смерти животных, а аналогичное воздействие на взрослых особей вызывало ДКМ [22–24]. Выключение гена фактора Raptor, входящего в ближайшее структурно-функциональное окружение mTOR, даже в условиях физиологической нормы в 38-дневный срок приводило к падению фракции выброса, а в сочетании с прессорным воздействием к скорейшему (1 нед.) развитию ДКМ [25]. В то же время ингибирование mTOR с помощью рапамицина, видимо, не носит столь фатального характера и даже может оказывать терапевтический эффект, выражающийся, в частности, в восстановлении нормальных размеров и функции сердца у мышей с уже имеющейся ГМ [26]. Еще большей физиологичности настройки активности mTOR, по-видимому, можно добиться путем воздействия на регуляторные звенья, находящиеся на один или несколько сегментов выше самого mTOR. К примеру, более «мягкое» ингибирование mTORC1 — широкого структурно-функционального конгломерата, включающего в себя mTOR в качестве одного из элементов, — осуществляется за счет фактора PRAS40 (рис. 1, метка 9), повышение экспрессии которого способно предотвратить гипертрофический рост миокарда у мышей с искусственно суженным аортальным просветом [27]. Модулированная редукция активности mTOR, не затрагивающая базисный уровень его функционирования, может достигаться за счет фосфорилирования PKG1 комплекса TSC1/2 и последующей ин-

гибиции фактора Rheb1. Задействование данного регуляторного пути может предотвратить ГМ, развивающуюся в ответ на прессорный стресс [28].

Суммируя все вышеизложенное, можно с уверенностью говорить о том, что сложноорганизованный букет сигнальных каскадов, завязанных на mTOR, характеризуется широким спектром параметров физиологической настройки, которые во многом предопределяют, будет ли трансляционный ответ кардиомиоцитов на стресс компенсаторно-приспособительным либо же патологическим, лишь усугубляющим нарушение их функций, что как раз и наблюдается при КМ.

Способны ли промышленные яды негативным образом вмешиваться в работу указанных каскадов? Результаты современных научных исследований с высокой долей вероятности позволяют ответить на этот вопрос утвердительно. Важнейшим путем вовлечения mTOR в индуцированные токсикантами патологические процессы служит RAAS. Действительно, с одной стороны, регуляторный каскад AGTR1, замыкаясь на активирующие mTOR киназы p38-гамма и p38-бета (рис. 1, метки 1 и 2), может участвовать в стимулировании декомпенсированного роста кардиомиоцитов [6], а с другой — активация данного сигнального пути в ряде тканей достаточно типична при патогенном воздействии поллютантов и нефротоксинов. К примеру, у мышей дикого типа влияние ангиотензина II, активирующего киназу p38-гамма и p38-бета, коррелирует с активацией mTOR, опосредуемой в этом случае деградацией фактора DEPTOR [29] (рис. 1, метки 2 и 3). При этом наблюдается также корреляция с такими признаками, как увеличение массы левого желудочка и размер кардиомиоцитов [6].

Кроме того, что также касается второй стороны рассматриваемой нами потенциальной патологической цепи, а именно взаимодействия токсикантов с RAAS, некоторые поллютанты (например, представители SRM1648a — эталонного набора веществ, загрязняющих воздух мегаполисов) способны потенцировать передаточные механизмы рецепторов AGTR1 и цепи сигналов эпидермального роста [30]. Прессорные свойства данной группы загрязняющих веществ достаточно хорошо описаны в литературе [31].

Ренин-ангиотензиновый путь патологической активации mTOR в ответ на воздействие токсинов может быть задействован и при уремии. Было показано, что p-крезола сульфат, индоксил сульфат, а также мочевиная кислота способны активировать почечную и васкулярную RAAS, в том числе посредством уменьшения экспрессии AGTR2, увеличения экспрессии AGTR1 и повышенной секреции их агониста — ангиотензина II. Указанные данные [32–34] могут свидетельствовать о вероятности того, что активация ангиотензинового каскада индуцируется при уремии также и в миокарде. Данный факт следует отметить в связи с известной способностью поллютантов угнетать функции почек [35]. Таким образом, мы можем получить свидетельства потенциальной уязвимости mTOR к болезнетворному воздействию промышленных ядов либо иных вредных веществ современной среды

человеческого обитания и способности вследствие этого воздействия приводить к серьезным сдвигам экспрессии генов в кардиомиоцитах, дерегуляции клеточного роста и патологическому изменению их протеома. Регуляторные пути, которые, вероятно, подвергаются патологическим изменениям при воздействии промышленных ядов, проиллюстрированы на рис. 1.

Как уже было упомянуто, изменения протеома при КМ могут носить и качественный характер. Значимый прогресс в установлении природы данных нарушений наметился в последние годы благодаря использованию биоинформационных технологий. Речь, в частности, может идти о применении программно-математических алгоритмов GSEA, способствующих установлению диагностических биомаркеров гипертрофической кардиомиопатии (ГКМ) [36].

Один из примеров четко очерченных качественных сдвигов белковой композиции кардиомиоцитов при рассматриваемых нами заболеваниях — нарушение нормальных соотношений различных молекулярных форм титина (TTN), влекущее за собой смещение физиологического баланса между показателями жесткости и эластичности миокарда, что на органном уровне быстро выливается в устойчивое подавление насосной функции.

Значимость гена *TTN* была показана в 2012 г., исследователи установили связь между мутациями этого гена и развитием ДКМ [37]. Целесообразность дальнейшего изучения механизмов воплощения информации гена *TTN*, а значит и более подробного рассмотрения процессов его эпигенетической регуляции, стала очевидной. В том же году была установлена роль фактора RBM20 в переключении режимов альтернативного сплайсинга PEVK-фрагмента гена *TTN* (рис. 2). У мышей полная депрессия RBM20 приводила к дефициту сплайсинга и возникновению фенотипа с выраженными чертами ДКМ [38], который на молекулярном уровне характеризовался значимым укрупнением микрочастиц TTN. Позднее данные результаты были подтверждены и в опытах на крысах [39]. Оказалось, что в условиях отсутствия активности RBM20 по результатам сплайсинга транскриптов *TTN* до этапа трансляции доходит информация о более длинной и, следовательно, более растяжимой его форме N2BA, а форма N2B, отвечающая за придание миокарду жесткости, наоборот, не экспрессируется. Иными словами, мутация RBM20 по типу делеции приводит к проявлению в протеоме лишь более крупной формы TTN, причем данное явление наблюдается не только в кардиомиоцитах, но и в клетках поперечнополосатой мускулатуры. [40–45]. Данные, полученные в результате исследований на лабораторных животных, были подтверждены и при работе с кожными биоптатами пациентов, страдающих ДКМ, с миссенс-мутацией S635A в гене *RBM20*. Кардиомиоциты, полученные методом индукции фибробластов в биоптате, отличались измененным по сравнению с нормой распределением полимеров актина в саркомере, а сформированный из таких клеток фрагмент сердечной мышцы демонстрировал снижение сократительной способности и сопротивляемости к растяжению. Кроме это-

го, аналогично картине, наблюдаемой у больных *in vivo*, индуцированные плюрипотентные клетки таких пациентов также демонстрировали недостаточность сплайсинга мРНК *TTN* и дерегуляцию соотношения изоформ *TTN* [46]. И, наконец, на основе принципа восстановления активности фактора RBM20 при помощи третиноина (полностью транс-ретиноевая кислота — ATRA) был разработан метод коррекции несостоятельности индуцированных кардиомиоцитов *in vitro* с перспективами дальнейшего внедрения и в клиническую практику [47]. Молекулярный механизм действия сплайсинг-фактора RBM20, вероятнее всего, связан с его способностью взаимодействовать с snRNA U1 и U2 [48] (см. рисунок 2, Б).

Приведенные выше сведения говорят о большом значении адекватного сплайсинга транскриптов *TTN* и о том, что срыв данного эпигенетического механизма приводит к ДКМ. Ввиду всего вышесказанного возникает вопрос о том, какие именно факторы внешней среды могут влиять на функционирование RBM20, и, в частности, могут ли промышленные яды оказывать негативное влияние на активность этого важнейшего фактора сплайсинга *TTN*.

К настоящему времени известно, что стимуляция фосфорилирования RBM20 и усиление экспрессии этого фактора происходят под влиянием гормона Т3 и опосредуются сигнальной цепью PI3K/AKT/mTOR. Действительно, у крыс с полностью исключенным геном *RBM20* экспрессия N2B-формы *TTN* в условиях Т3-гормонотерапии не наблюдалась, в то время как пропилтиоурацил уменьшал соотношение N2BA:N2B в миокарде крыс, чей генотип характеризовался наличием сразу двух активных аллелей гена *RBM20* [49]. Таким образом, все сказанное нами выше в контексте воздействия токсикантов на систему mTOR, безусловно, относится и к экспрессии фактора RBM20 и последующей регуляции им сплайсинга транскриптов различных изоформ *TTN*. Помимо этого, негативное воздействие на гормональную систему Т3, контролирующую поддержание уровня фосфорилирования и активности RBM20, способен оказывать такой токсикант, как перхлорат (рис. 2Б) [50]. Патогенное воздействие этого яда на щитовидную железу связано с блокированием натрий-йодного транспортера клеток щитовидной железы, что приводит к нарушениям синтеза тиреоидных гормонов, в частности Т3 [51]. Влияние нарушения режима переключения между изоформами RBM20-зависимого альтернативного сплайсинга *TTN* при ДКМ и потенциальный механизм токсического воздействия на RBM20 перхлората проиллюстрированы на рис. 2.

Еще один путь потенциального токсического влияния на регуляторную цепь, поддерживаемую RBM20, может заключаться в непосредственном химическом воздействии поллютантов на этот фактор сплайсинга *TTN*. При этом конечной мишенью может являться его домен связывания РНК, имеющий строение по типу Zn-finger. Согласно данным, этот структурный элемент чувствителен к повышенному содержанию катионов меди, которые оказывают на него ингибирующее воздействие [52].

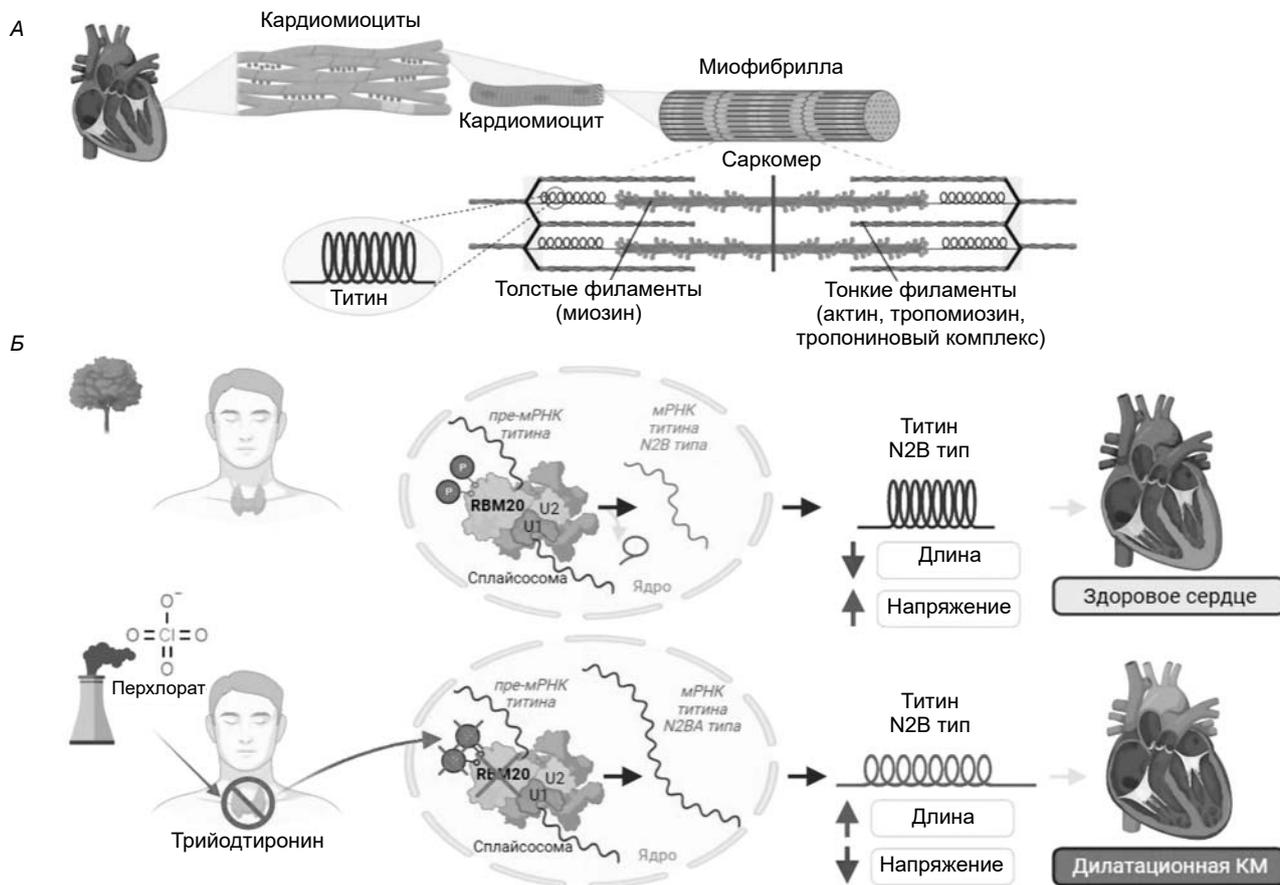


Рис. 2. Альтернативный сплайсинг титина в норме и при патологических состояниях, ассоциированных с ДКМ, и потенциальный механизм токсического воздействия перхлората на миокард:

А — строение сократительного элемента кардиомиоцитов; Б — норма: процесс сплайсинга титина (TTN) в здоровом сердце. РНК-фрагмент, приносящий функционально необоснованную растяжимость в молекулу титина, исключен посредством вмешательства фактора RBM20. Нормально функционирующая щитовидная железа поддерживает физиологический уровень тиреоидных гормонов, обеспечивающий адекватный уровень экспрессии фактора RBM20. Патология: функциональная недостаточность RBM20 приводит к экспрессии удлиненной формы титина, отличающейся повышенной растяжимостью. Поражение щитовидной железы сочетается с низким уровнем трийодтиронина и недостаточной экспрессией и фосфорилированием RBM20

Описывая некоторые частные аспекты регуляции экспрессии генетической информации в кардиомиоцитах, которые могут быть затронуты воздействием промышленных токсикантов и ядов окружающей среды, мы до этого момента ограничивались в основном рассмотрением процессов трансляции и сплайсинга. Оба эти механизма относятся к завершающей фазе реализации генетической информации, при этом патогенез КМ затрагивает и начальные стадии указанного процесса, в ходе которых большое значение имеют процессы метилирования/деметиляции ДНК, регулирующие ее доступность для транскрипции. Согласно современным представлениям, нарушения данных механизмов являются характерными спутниками ДКМ. В 2013 г. международной группой авторов было произведено пилотное исследование данной области, включавшее 2 этапа — скрининг и репликацию. В ходе скринингового этапа был произведен широкий экспресс-анализ метилирования ДНК на ограниченной выборке страдающих ДКМ пациентов, а репликативный этап, подразумевавший использование более широкой выборки, имел в качестве цели определение вероятного влияния данной патологии

на метилирование наиболее значимых генов-кандидатов (*ERBB3*, *ADORA2A*, *CNN3*, *C9orf40*, *GALNT7* и др.).

Глобальная оценка уровня метилирования ДНК позволила сделать заключение о том, что из 1858 активных генов кардиомиоцитов примерно 2/3 демонстрируют существенное понижение метилирования, остальная треть — повышение метилирования. Более таргетированный анализ, фокусировка которого осуществлялась, в том числе, благодаря применению технологии сравнения наборов активированных генов *GSEA*, выявил изменение метилирования лимфоцитарного антигена 75 и аденозинового рецептора A2A [53]. Дальнейшие исследования подтвердили роль нарушения процессов метилирования в формировании ДКМ и позволили выявить несколько сотен значимых в данном отношении эпигенетических локаций [54]. При этом с точки зрения взаимосвязи нарушений метилирования при ДКМ и воздействия промышленных ядов наиболее очевидным на сегодняшний день, на наш взгляд, представляется фактор «широкополосного» слабоспецифического понижения метилирования. К примеру, воздействие выхлопа дизеля снижает общий уровень метилирования ДНК по участ-

кам CpGs, представленным в чипе Illumina 450K. Снижение метилирования ДНК наблюдалось также у группы волонтеров Бостона, подвергающихся воздействию загрязнений воздуха [55]. Такого рода результаты позволяют выдвигать гипотезы о том, что промышленные поллютанты, вероятно, оказывают патогенное влияние на сердце, в том числе за счет депрессии метилирования ДНК кардиомиоцитов. Анализ механизмов патогенеза некоторых форм КМ позволил выявить их возможные ассоциации с цепочками патогенетических реакций, индуцированными воздействием вредных веществ окружающей среды. Потенциальное пересечение такого рода патофизиологических каскадов может происходить в области регуляторного замыкания систем RASS и T3 на факторы mTOR, eIF4E и фактор сплайсинга TTN RBM20. Данная информация может лечь в основу последующих экспериментальных исследований указанных механизмов и разработки средств лекарственной терапии или профилактики кардиологически осложненного течения хронической интоксикации современного человека вредными веществами окружающей среды. Дальнейшей детализации подлежат проиллюстрированные нами механизмы кардиотоксического действия поллютантов окружающей среды, опосредованные сбоями метилирования ДНК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chahwan R., Wontak S.N., Roa S. The multidimensional nature of epigenetic information and its role in disease. *Discov Med.* 2011;11(58):233–43. PMID: 21447282
- Sun Q., Ren X., Sun Z., Duan J. The critical role of epigenetic mechanism in PM2.5-induced cardiovascular diseases. *Genes Environ.* 2021;43(1):47. DOI: 10.1186/s41021-021-00219-w
- Konduracka E., Rostoff P. Links between chronic exposure to outdoor air pollution and cardiovascular diseases: a review. *Environ. Chem. Lett.* (2022). DOI: 10.1007/s10311-022-01450-9
- Cox E.J., Marsh S.A. A systematic review of fetal genes as biomarkers of cardiac hypertrophy in rodent models of diabetes. *PLoS One.* 2014;9(3):e92903. DOI: 10.1371/journal.pone.0092903
- Taegtmeier H., Sen S., Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2010;1188:191–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x
- Zeit M.J., Smyth J.W. Translating Translation to Mechanisms of Cardiac Hypertrophy. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2020;7(1):9. DOI: 10.3390/jcdd7010009
- Perrino C., Naga Prasad S.V., Mao L., Noma T., Yan Z., Kim H.S., Smithies O., Rockman H.A. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *J. Clin. Invest.* 2006;116(6):1547–60. DOI: 10.1172/JCI25397
- Burke M.A., Chang S., Wakimoto H., Gorham J.M., Conner D.A., Christodoulou D.C., Parfenov M.G., DePalma S.R., Eminaga S., Konno T., Seidman J.G., Seidman C.E. Molecular profiling of dilated cardiomyopathy that progresses to heart failure. *JCI Insight.* 2016;1(6):e86898. DOI: 10.1172/jci.insight.86898
- Hannan R.D., Jenkins A., Jenkins A.K., Brandenburger Y. Cardiac hypertrophy: a matter of translation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2003;30(8):517–27. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2003.03873.x
- Schwahnhauser B., Busse D., Li N., Dittmar G., Schuchhardt J., Wolf J., Chen W., Selbach M. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature.* 2011;473(7347):337–42. DOI: 10.1038/nature10098. *Erratum in Nature.* 2013;495(7439):126–7. PMID: 21593866
- Spruill L.S., Baicu C.F., Zile M.R., McDermott P.J. Selective translation of mRNAs in the left ventricular myocardium of the mouse in response to acute pressure overload. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008;44(1):69–75. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.011
- Amorim I.S., Lach G., Gkogkas C.G. The Role of the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E (eIF4E) in Neuropsychiatric Disorders. *Front Genet.* 2018;9:561. DOI: 10.3389/fgene.2018.00561
- Romagnoli A., D'Agostino M., Ardiccioni C., Maracci C., Motta S., La Teana A., Di Marino D. Control of the eIF4E activity: structural insights and pharmacological implications. *Cell Mol. Life Sci.* 2021;78(21–22):6869–6885. DOI: 10.1007/s00018-021-03938-z
- Hinnebusch A.G., Ivanov I.P., Sonenberg N. Translational control by 5'-untranslated regions of eukaryotic mRNAs. *Science.* 2016;352(6292):1413–6. DOI: 10.1126/science.aad9868
- Truitt M.L., Conn C.S., Shi Z., Pang X., Tokuyasu T., Coady A.M., Seo Y., Barna M., Ruggero D. Differential Requirements for eIF4E Dose in Normal Development and Cancer. *Cell.* 2015;162(1):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.049
- Truitt M.L., Conn C.S., Shi Z., Pang X., Tokuyasu T., Coady A.M., Seo Y., Barna M., Ruggero D. Differential Requirements for eIF4E Dose in Normal Development and Cancer. *Cell.* 2015;162(1):59–71. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.049
- Korneeva N.L., Song A., Gram H., Edens M.A., Rhoads R.E. Inhibition of Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK)-interacting Kinase (MNK) Preferentially Affects Translation of mRNAs Containing Both a 5'-Terminal Cap and Hairpin. *J. Biol. Chem.* 2016;291(7):3455–67. DOI: 10.1074/jbc.M115.694190
- Fan C., Jacobas D.A., Zhou D., Chen Q., Lai J.K., Gavrialov O., Haddad G.G. Gene expression and phenotypic characterization of mouse heart after chronic constant or intermittent hypoxia. *Physiol. Genom.* 2005;22:292–307.
- Nagatomo Y., Carabello B.A., Hamawaki M., Nemoto S., Matsuo T., McDermott P.J. Translational mechanisms accelerate the rate of protein synthesis during canine pressure-overload hypertrophy. *Am. J. Physiol. Content.* 1999;277:H2176–H2184.
- Holz M.K., Ballif B.A., Gygi S.P., Blenis J. mTOR and S6K1 mediate assembly of the translation preinitiation complex through dynamic protein interchange and ordered phosphorylation events. *Cell.* 2005;123(4):569–80. DOI: 10.1016/j.cell.2005.10.024
- Chauvin C., Koka V., Nouschi A., Mieulet V., Hoareau-Aveilla C., Drazean A., Cagnard N., Carpentier W., Kiss T., Meyuhas O., Pende M. Ribosomal protein S6 kinase activity controls the ribosome biogenesis transcriptional program. *Oncogene.* 2014;33(4):474–83. DOI: 10.1038/onc.2012.606
- Zhang D., Contu R., Latronico M.V., Zhang J., Rizzi R., Catalucci D., Miyamoto S., Huang K., Ceci M., Gu Y., Dalton N.D., Peterson K.L., Guan K.L., Brown J.H., Chen J., Sonenberg N., Condorelli G. MTORC1 regulates cardiac function and myocyte survival through 4E-BP1 inhibition in mice. *J. Clin. Invest.* 2010;120(8):2805–16. DOI: 10.1172/JCI43008. *Erratum in J. Clin. Invest.* 2010;120(10):3735. Zhang, Jian Ling [corrected to Zhang, Jianlin]. 1
- Zhu Y., Pires K.M., Whitehead K.J., Olsen C.D., Wayment B., Zhang Y.C., Bugger H., Ilkun O., Litwin S.E., Thomas G., Koza S.C., Abel E.D. Mechanistic target of rapamycin (Mtor) is essential for murine embryonic heart development and growth. *PLoS One.* 2013;8(1):e54221. DOI: 10.1371/journal.pone.0054221
- Mazelin L., Panthu B., Nicot A.S., Belotti E., Tintignac L., Teixeira G., Zhang Q., Risson V., Baas D., Delaune E., Derumeaux G., Taillandier D., Ohlmann T., Ovize M., Gangloff Y.G., Schaeffer L. mTOR inactivation in myocardium from infant mice rapidly leads to dilated cardiomyopathy due to translation defects and p53/JNK-mediated apoptosis. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016;97:213–25. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.04.011
- Shende P., Plaisance I., Morandi C., Berthonneche C., Zorzato F., Krishnan J., Lerch R., Hall M.N., Rüegg M.A., Pedrazzini T., Brink M. Cardiac raptor ablation impairs adaptive hypertrophy, alters metabolic gene expression, and causes heart failure in mice. *Circulation.* 2011;123(10):1073–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977066
- McMullen J.R., Sherwood M.C., Tarnavski O., Zhang L., Dorfman A.L., Shioi T., Izumo S. Inhibition of mTOR signaling with rapamycin regresses established cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Circulation.* 2004;109(24):3050–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130641.08705.45
- Völkers M., Toko H., Doroudgar S., Din S., Quijada P., Joyo A.Y., Ornelas L., Joyo E., Thuerauf D.J., Konstantin M.H., Gude N.,

- Glembotski C.C., Sussman M.A. Pathological hypertrophy amelioration by PRAS40-mediated inhibition of mTORC1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(31):12661–6. DOI: 10.1073/pnas.1301455110
28. Ranek M.J., Kokkonen-Simon K.M., Chen A., Dunkerly-Eyring B.L., Vera M.P., Oeing C.U., Patel C.H., Nakamura T., Zhu G., Bedja D., Sasaki M., Holewinski R.J., Van Eyk J.E., Powell J.D., Lee D.I., Kass D.A. PKG1-modified TSC2 regulates mTORC1 activity to counter adverse cardiac stress. *Nature*. 2019;566(7743):264–269. DOI: 10.1038/s41586-019-0895-y
29. González-Terán B., López J.A., Rodríguez E., Leiva L., Martínez-Martínez S., Bernal J.A., Jiménez-Borreguero L.J., Redondo J.M., Vazquez J., Sabio G. p38 γ and δ promote heart hypertrophy by targeting the mTOR-inhibitory protein DEPTOR for degradation. *Nat. Commun.* 2016;7:10477. DOI: 10.1038/ncomms10477
30. Li Z., Carter J.D., Dailey L.A., Huang Y.C. Pollutant particles produce vasoconstriction and enhance MAPK signaling via angiotensin type I receptor. *Environ. Health Perspect.* 2005;113(8):1009–14. DOI: 10.1289/ehp.7736. PMID: 16079071; PMCID: PMC1280341
31. Giorgini P., Di Giosia P., Grassi D., Rubenfire M., Brook R.D., Ferri C. Air Pollution Exposure and Blood Pressure: An Updated Review of the Literature. *Curr. Pharm. Des.* 2016;22(1):28–51. DOI: 10.2174/1381612822666151109111712
32. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2012;7(3):e34026. DOI: 10.1371/journal.pone.0034026
33. Zhang J.-x., Zhang Y.-p., Wu Q.-n. et al. Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine*. 2015;48:135–142. DOI: 10.1007/s12020-014-0239-5
34. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid — key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med.* 2013;3(3):208–220. DOI: 10.1159/000355405
35. Afsar B., Elsurur Afsar R., Kanbay A., Covic A., Ortiz A., Kanbay M. Air pollution and kidney disease: review of current evidence. *Clin. Kidney J.* 2019;12(1):19–32. DOI: 10.1093/ckj/sfy111
36. Yu T., Huang Z., Pu Z. Identification of Potential Diagnostic Biomarkers and Biological Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy Based on Bioinformatics Analysis. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):530. DOI: 10.3390/genes13030530
37. Herman D.S., Lam L., Taylor M.R., Wang L., Teekakirikul P., Christodoulou D., Conner L., DePalma S.R., McDonough B., Sparks E., Teodorescu D.L., Cirino A.L., Banner N.R., Pennell D.J., Graw S., Merlo M., Di Lenarda A., Sinagra G., Bos J.M., Ackerman M.J., Mitchell R.N., Murry C.E., Lakdawala N.K., Ho C.Y., Barton P.J., Cook S.A., Mestroni L., Seidman J.G., Seidman C.E. Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(7):619–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1110186
38. Guo W., Schafer S., Greaser M.L., Radke M.H., Liss M., Govindarajan T., Maatz H., Schulz H., Li S., Parrish A.M., Dauksaite V., Vakeel P., Klaassen S., Gerull B., Thierfelder L., Regitz-Zagrosek V., Hacker T.A., Saupé K.W., Dec G.W., Ellinor P.T., MacRae C.A., Spallek B., Fischer R., Perrot A., Özcelik C., Saar K., Hubner N., Gotthardt M. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat. Med.* 2012;18(5):766–73. DOI: 10.1038/nm.2693
39. Larson E.J., Gregorich Z.R., Zhang Y., Li B.H., Aballo T.J., Melby J.A., Ge Y., Guo W. Rbm20 ablation is associated with changes in the expression of titin-interacting and metabolic proteins. *Mol. Omics*. 2022;18(7):627–634. DOI: 10.1039/d2mo00115b
40. Zhu C., Chen Z., Guo W. Pre-mRNA mis-splicing of sarcomeric genes in heart failure. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017;1863(8):2056–2063. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.11.008
41. Li S., Guo W., Dewey C.N., Greaser M.L. Rbm20 regulates titin alternative splicing as a splicing repressor. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(4):2659–72. DOI: 10.1093/nar/gks1362
42. Methawasin M., Hutchinson K.R., Lee E.J., Smith J.E. 3rd., Saripalli C., Hidalgo C.G., Ottenheijm C.A., Granzier H. Experimentally increasing titin compliance in a novel mouse model attenuates the Frank-Starling mechanism but has a beneficial effect on diastole. *Circulation*. 2014;129(19):1924–36. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005610
43. Li S., Guo W., Schmitt B.M., Greaser M.L. Comprehensive analysis of titin protein isoform and alternative splicing in normal and mutant rats. *J. Cell Biochem.* 2012;113(4):1265–73. DOI: 10.1002/jcb.23459
44. Greaser M.L., Warren C.M., Esbona K., Guo W., Duan Y., Parrish A.M., Krzesinski P.R., Norman H.S., Dunning S., Fitzsimons D.P., Moss R.L. Mutation that dramatically alters rat titin isoform expression and cardiomyocyte passive tension. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008;44(6):983–91. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.02.272
45. Guo W., Pleitner J.M., Saupé K.W., Greaser M.L. Pathophysiological defects and transcriptional profiling in the RBM20^{-/-} rat model. *PLoS One*. 2013;8(12):e84281. DOI: 10.1371/journal.pone.0084281
46. Streckfuss-Bömeke K., Tiburecy M., Fomin A., Luo X., Li W., Fischer C., Özcelik C., Perrot A., Sossalla S., Haas J., Vidal R.O., Rebs S., Khadjeh S., Meder B., Bonn S., Linke W.A., Zimmermann W.H., Hasenfuss G., Guan K. Severe DCM phenotype of patient harboring RBM20 mutation S635A can be modeled by patient-specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2017;113:9–21. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.09.008
47. Briganti F., Sun H., Wei W., Wu J., Zhu C., Liss M., Karakikes I., Rego S., Cipriano A., Snyder M., Meder B., Xu Z., Millat G., Gotthardt M., Mercola M., Steinmetz L.M. iPSC Modeling of RBM20-Deficient DCM Identifies Upregulation of RBM20 as a Therapeutic Strategy. *Cell Rep.* 2020;32(10):108117. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108117
48. Maatz H., Jens M., Liss M., Schafer S., Heinig M., Kirchner M., Adami E., Rintisch C., Dauksaite V., Radke M.H., Selbach M., Barton P.J., Cook S.A., Rajewsky N., Gotthardt M., Landthaler M., Hubner N. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J. Clin. Invest.* 2014;124(8):3419–30. DOI: 10.1172/JCI74523
49. Zhu C., Yin Z., Ren J., McCormick R.J., Ford S.P., Guo W. RBM20 is an essential factor for thyroid hormone-regulated titin isoform transition. *J. Mol. Cell Biol.* 2015;7(1):88–90. DOI: 10.1093/jmcb/mjv002
50. Steinmaus C.M. Perchlorate in Water Supplies: Sources, Exposures, and Health Effects. *Curr. Environ. Health Rep.* 2016;3(2):136–43. DOI: 10.1007/s40572-016-0087-y
51. Braverman L.E., He X., Pino S., Cross M., Magnani B., Lamm S.H., Kruse M.B., Engel A., Crump K.S., Gibbs J.P. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(2):700–6. DOI: 10.1210/jc.2004-1821
52. Kluska K., Adamczyk J., Krężel A. Metal binding properties of zinc fingers with a naturally altered metal binding site. *Metallomics*. 2018;10(2):248–263. DOI: 10.1039/c7mt00256d
53. Haas J., Frese K.S., Park Y.J., Keller A., Vogel B., Lindroth A.M., Weichenhan D., Franke J., Fischer S., Bauer A., Marquart S., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Köhler D., Wolf N.M., Hassel S., Nietsch R., Wieland T., Ehlermann P., Schultz J.H., Dösch A., Mereles D., Hardt S., Backs J., Hoheisel J.D., Plass C., Katus H.A., Meder B. Alterations in cardiac DNA methylation in human dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol. Med.* 2013;5(3):413–29. DOI: 10.1002/emmm.201201553
54. Meder B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F., Kayvanpour E., Frese K., Lai A., Nietsch R., Scheiner C., Mester S., Bordalo D.M., Amr A., Dietrich C., Pils D., Siede D., Hund H., Bauer A., Holzer D.B., Ruhparwar A., Mueller-Hennessen M., Weichenhan D., Plass C., Weis T., Backs J., Wuerstle M., Keller A., Katus H.A., Posch A.E. Epigenome-Wide Association Study Identifies Cardiac Gene Patterning and a Novel Class of Biomarkers for Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(16):1528–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355
55. Rider C.F., Carlsten C. Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clin. Epigenetics*. 2019;11(1):131. DOI: 10.1186/s13148-019-0713-2

Поступила 07.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Нечаев Денис Николаевич (Nechaev Denis N.) — ведущий аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-0071-4866>
Миролюбов Александр Александрович (Mirolyubov Alexander A.) — аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-9564-9755>
Милогорова Дарья Сергеевна (Milogolova Daria S.) — аналитик, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0002-6716-0266>
Попруга Катерина Эдуардовна (Popruga Katerina E.) — аналитик 2-й категории, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-8018-4775>
Титова Анастасия Германовна (Titova Anastasia G.) — аналитик 2-й категории, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-1822-9842>
Ломов Алексей Николаевич (Lomov Alexey N.) — начальник отдела, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0003-2036-3514>

© ЗМИТРУКЕВИЧ А.С., МАМЕДОВА А.Е., 2023

Змитрукевич А.С.¹, Мамедова А.Е.²**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ COVID-19**¹ГБУЗ «Городская поликлиника № 11 Департамента здравоохранения города Москвы», 119331, Москва, Россия²Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 230009, Гродно, Беларусь

Актуальность. Вирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия (АГ) при COVID-19 играет важную роль в прогнозе заболеваемости и смертности. **Цель.** Краткий отчет о влиянии COVID-19 на АГ. **Обсуждение.** Заболевание COVID-19 достаточно часто сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. АГ является одной из самых распространенных сопутствующих заболеваний. Множество исследований доказывают связь АГ с COVID-19. Основными механизмами увеличения показателей артериального давления могут быть увеличение концентрации ангиотензина II в крови, взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 мембраны клеток инфицированного, прямое и косвенное воздействие на эндотелий, снижение уровня сосудорасширяющих факторов (оксида азота (NO) и простациклина), психологическое давление пандемией COVID-19. **Заключение.** Терапевты и врачи общей практики должны знать о рисках развития АГ при ведении пациентов с COVID-19, а также диспансеризации населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; гипокалиемия; ренин-ангиотензин; COVID-19; SARS-CoV-2.

Для цитирования: Змитрукевич А.С., Мамедова А.Е. Артериальная гипертензия при COVID-19. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):26–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>

Для корреспонденции: Змитрукевич Андрей Станиславович — e-mail: andrey1881889@gmail.com

Zmitrukevich A.S.¹, Mamedova A.E.²**ARTERIAL HYPERTENSION IN COVID-19**¹City Polyclinic No. 11 of the Moscow Department of Healthcare, 119331, Moscow, Russia²Grodno State Medical University, 230009, Grodno, Belarus

Background. The SARS-CoV-2 virus caused the COVID-19 pandemic. Arterial hypertension in COVID-19 plays an important role in the prognosis of morbidity and mortality. **Objective.** A brief report on the effect of COVID-19 on arterial hypertension. **Discussion.** COVID-19 is often accompanied by changes in the cardiovascular system. Arterial hypertension is one of the most common comorbid conditions. A lot of studies have proved the connection of hypertension with COVID-19. The main mechanisms for increasing blood pressure indicators may be: an increase in the concentration of angiotensin II in the blood, the interaction of SARS-CoV-2 with the APF2 receptors of the infected cell membrane, direct and indirect effects on the endothelium, a decrease in the level of vasodilating factors (nitric oxide (NO) and prostacyclin), psychological pressure by the COVID-19 pandemic. **Conclusions.** Physicians and general practitioners should be aware of hypertension in the management of patients with COVID-19, and the prophylactic medical examination of the population.

Keywords: hypertension; hypokalemia; renin-angiotensin; COVID-19; SARS-CoV-2.

For citation: Zmitrukevich A.S., Mamedova A.E. Arterial hypertension in COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):26–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-26-31>

For correspondence: Andrey S. Zmitrukevich — e-mail: andrey1881889@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.10.2023

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) — это инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Первый случай новой пневмонии неизвестной этиологии был зарегистрирован 12 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай [1].

Заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, зачастую сопровождается изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. За счет прямого и косвенного воздействия SARS-CoV-2 может вызывать острую воспалительную кардиомиопатию. Также вирус инициирует эндотелиальную дисфункцию как независимый фактор развития инфаркта миокарда и головного мозга. Вызванная COVID-19 диссеминированная эндотелиопатия запускает гипертрофическую реакцию и гиперкоагуляцию, что приводит к тромбозу сосудов и тромбоэмболии. Множество прямых и косвенных механизмов

воздействия SARS-CoV-2 на организм хозяина приводят к изменению показателей артериального давления [2].

Гипертония присутствует у более чем одного миллиарда человек среди взрослого населения мира. Имеется много факторов, способствующих развитию артериальной гипертонии (АГ), в том числе известна и роль иммунной системы [3]. Доказано, что гипертония может увеличивать риск смертности от COVID-19 [4].

Поиск статей и прочей литературы производился в PubMed, Google Scholar, eLibrary. Ключевыми словами при поиске информации стали: «COVID-19»; «SARS-CoV-2»; «артериальная гипертензия»; «ренин-ангиотензиновая система»; «эндотелиопатия»; «hypertension»; «endotheliopathy»; «renin-angiotensin». Подбор источников информации ограничен временным интервалом с 01.04.2022 по 31.06.2022. В отчет включены ретроспек-

тивные исследования, метаанализы, клинические рекомендации, интервью, систематические обзоры, описанные случаи заболеваний, базы данных, посвященных артериальной гипертензии и COVID-19. Врачи имеют опыт всесторонней и критической оценки литературы. Обзор литературы был ограничен опубликованными на русском и английском языках исследованиями. В общей сложности проанализировано более 200 источников информации, из них отобрано 44.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний среди лиц, инфицированных SARS-CoV-2. Наблюдения двух академических больниц высшего звена Нового Орлеана и Лос-Анджелеса указывают на тот факт, что 70–77% госпитализированных пациентов с COVID-19 имели гипертонию в качестве сопутствующего заболевания [5]. Также среди 5700 госпитализированных пациентов в штате Нью-Йорк 56,6% имели гипертоническую болезнь [6]. Все вышеуказанные данные указывают на важность гипертонии как ключевого предиктора осложнений COVID-19. Что касается летальности, то есть следующая статистика. При исследовании 72 314 пациентов с COVID-19 в Китае летальность составила 2,3% в общей популяции, но у пациентов с АГ летальность составила 6%, с диабетом — 7,3%, с прочими сердечно-сосудистыми заболеваниями — 10,5% [7]. Анализ базы данных OpenSAFELY, включающей 17 278 392 пациентов в Великобритании, показал, что АГ заметно повышает риск смерти пациентов с COVID-19 [8].

SARS-CoV-2 кодирует четыре основных структурных белка: гликопротеин шипа (S), мембранный (M), нуклеокапсидный (N) и белок оболочки (E). Поверхностный S-белок играет наиболее важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетку. Проникновение SARS-CoV-2 в клетку хозяина опосредовано связыванием S-белка с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) мембраны клетки [9, 10]. Рецептор-поглотитель липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) В типа 1 (SR-B1) облегчает АПФ2-зависимое проникновение SARS-CoV-2. *In vitro* установлено, что S1-субъединица SARS-CoV-2 связывается с холестерином, а также с компонентами ЛПВП. SR-B1 совместно экспрессируется с АПФ2 в легочной ткани человека [11]. Наиболее обильно SR-B1 экспрессируется в печени для синтеза желчных кислот, а также в стероидогенных тканях для синтеза стероидных гормонов. Транскрипция SR-B1 регулируется гормонами надпочечников, яичников и семенников. В печени и других органах SR-B1 подвергается посттранскрипционной и посттрансляционной регуляции. SR-B1 способствует патогенезу атеросклероза, воспаления и других состояний [12]. Являясь регулятором содержания холестерина в плазматической мембране, SR-B1 способствует усвоению жирорастворимых витаминов, а также проникновению вируса в клетки-хозяева [13].

АГ является одним из самых распространенных заболеваний среди населения и зачастую связана с урбанизацией, старением населения, изменениями в привычках питания и социальным стрессом [14]. В качестве

сопутствующей патологии АГ усугубляет течение заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Связь АГ с COVID-19 может заключаться в следующем.

1. Увеличение концентрации ангиотензина II в крови.
2. Связь SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 мембраны клеток хозяев.
3. Прямое и косвенное воздействие на целостность и эластичность сосудов.
4. Уменьшение уровня сосудорасширяющих факторов: оксида азота (NO) и простаглицлина.
5. Стресс, связанный с COVID-19 и ограничительными мерами во время пандемии.

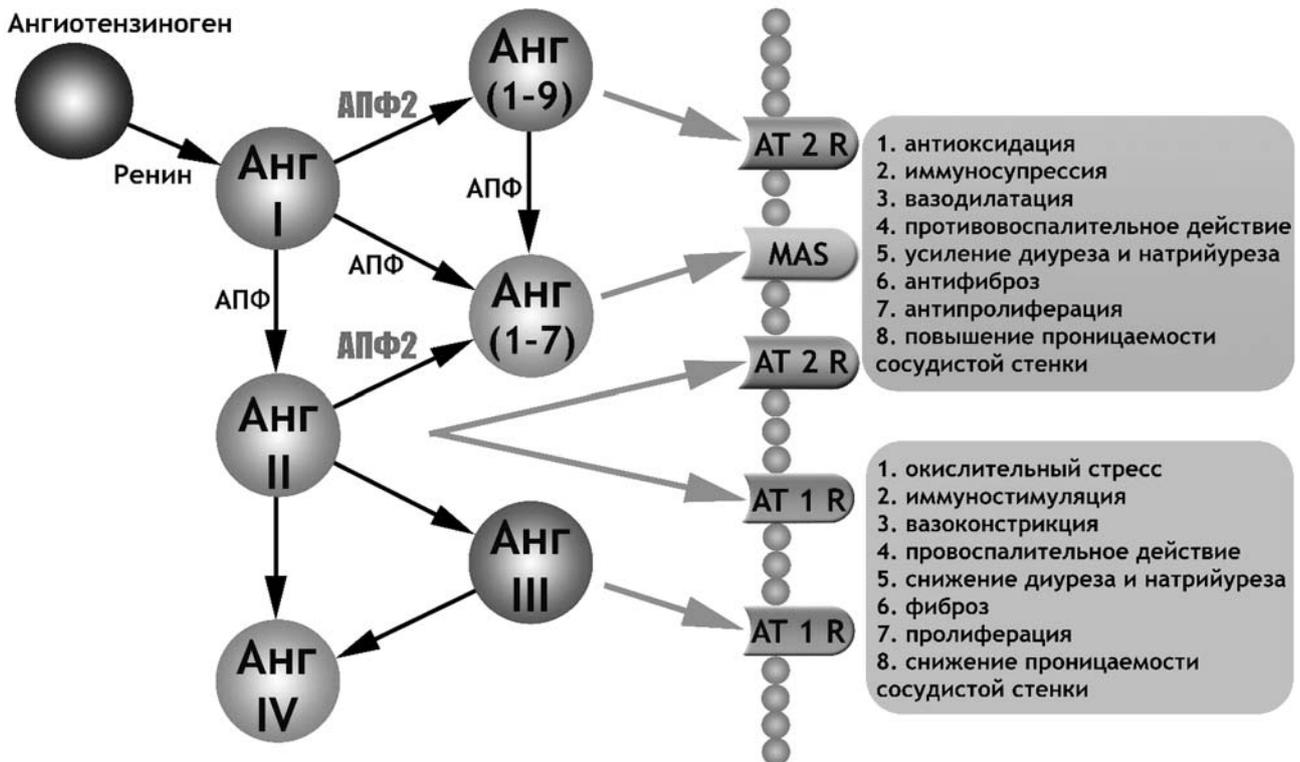
Взаимосвязь АПФ2 с ренин-ангиотензиновой системой

Для оценки роли АПФ2 стоит рассмотреть каскад вазоактивных пептидов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС является важнейшим путем контроля артериального давления и функций почек [15].

Ангиотензиноген представляет собой белок семейства серпинов, преимущественно вырабатываемый печенью. При помощи фермента ангиотензиногеназы (ренин), вырабатываемого юкстагломерулярными клетками почечных клубочков, ангиотензиноген превращается в биологически неактивный ангиотензин I. Далее под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ангиотензин I превращается в биологически активный ангиотензин II. АПФ и АПФ2 являются структурными гомологами (40% идентичности и 61% сходства) [16].

АПФ2 представляет собой монокарбоксипептидазу, которая может гидролизовать множество пептидов, таких как кинины, опиоиды, аполины и ангиотензины. Экспрессируется во многих органах — в сердце, почках, мозге. Он преобразует ангиотензин I в ангиотензин (1–9), а также ангиотензин II в ангиотензин (1–7). Процесс синтеза ангиотензина (1–7) может происходить по 3 путям: непосредственно из ангиотензина I и ангиотензина (1–9) посредством воздействия АПФ, а также из ангиотензина II под действием АПФ2 [17].

Ангиотензин (1–7) и ангиотензин (1–9) оказывают биологическое влияние за счет воздействия на рецепторы Mas (MasR) и AT2 (AT2R) соответственно. Ангиотензин (1–7), являясь антагонистом ангиотензину II, образуется и разрушается в почках. В его функции входят повышение проницаемости сосудистой стенки, локальное иммуносупрессивное действие, вазодилатация посредством выработки NO, снижение выработки провоспалительных цитокинов, усиление диуреза и проч. [17, 18]. Ангиотензин (1–9) повышает биодоступность NO за счет стимулирования выброса брадикинина. Таким образом активация рецепторов Mas и AT2 влечет за собой противовоспалительное действие, а также предотвращает возникновение фиброза, предположительно за счет уменьшения инфильтрации воспалительных клеток тканей органов (серечно-сосудистой системы, почек, легких) и экспрессии тирозингидроксилазы [19]. Этот путь известен как защитный путь РАС [17]. Взаимосвязь РАС и АПФ2 представлена на рисунке.



Взаимосвязь между ренин-ангиотензиновой системой и ангиотензинпревращающим ферментом 2

Возможные пути воздействия на некоторые звенья ренин-ангиотензиновой системы

В последнее время вакцинация от SARS-CoV-2, более активное использование моноклональных антител, а также появление новых штаммов вируса привели к снижению вирусной нагрузки и госпитализаций. Однако появление новых штаммов SARS-CoV-2 и их опасность не исключает новых вспышек заболеваемости. Разработка новых способов лечения все еще актуальна [20].

Ингибиторы АПФ (иАПФ) могут увеличивать уровень ангиотензина (1-7) и период полураспада данного пептида [21]. Ингибиторы АПФ наряду с блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) являются основными препаратами при лечении гипертонии. По данным метаанализа, включающего исследование, в которые вошли в общей сложности 2 100 587 человек, следует, что прием антигипертензивных препаратов, включая иАПФ/БРА, блокаторы кальциевых каналов (БКК), β -адреноблокаторы и диуретики, не влиял на степень тяжести COVID-19 [22]. Безусловно, есть исследования, подтверждающие улучшение прогноза заболевания при использовании препаратов иАПФ/БРА [23]. Однако этих данных недостаточно для подведения итогов о роли иАПФ/БРА при лечении COVID-19.

Есть ряд исследований, предполагающих внедрение нового препарата — рекомбинантного ангиотензинпревращающего фермента 2 (рАПФ2) в качестве растворимой рецепторной ловушки для ингибирования SARS-CoV-2 и ограничения возможности выхода вируса. Учитывая важную роль АПФ2 в защитном пути

РАС, рАПФ2 может быть использован для облегчения многих заболеваний, особенно вызванных ангиотензином II [24]. Высокая концентрация ангиотензина II может вызывать множество заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности гипертонию, а также фиброзные изменения в легких и печени, диабетическую нефропатию, воспаление. При поражении легочной ткани вирусом SARS-CoV-2 значительно повышается уровень ангиотензина II в плазме крови из-за понижающей регуляции АПФ2, причем концентрация зависит от тяжести течения заболевания [25, 26]. Препарат на основе рекомбинантного АПФ2 обладает высокой активностью в расщеплении ангиотензина II до ангиотензина (1-7) и ангиотензина I до ангиотензина (1-9) начиная с первого введения [27].

Анализ большого количества исследований показал, что экспрессия АПФ2 снижается у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [28]. Также доказано, что при артериальной гипертонии и нефропатии экспрессия АПФ2 уменьшается, что способствует гипертрофии клубочков и протеинурии [29]. Более того, АПФ2 регулируется действием эстрогенов и андрогенов, уровень которых с возрастом снижается [10]. Соответственно, есть основания полагать, что возрастные коморбидные пациенты в большинстве случаев могут иметь низкие уровни АПФ2. Данное предположение требует более детального и обширного исследования, ведь разработка препаратов на основе АПФ2 может пересмотреть тактику ведения пациентов не только с COVID-19, но и с заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем.

Рассмотрев связь COVID-19 и РАС, можно выделить 2 основных механизма развития или усугубления имеющейся гипертонической болезни: увеличение концентрации ангиотензина II, связь SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2.

Эндотелиальная дисфункция

Немаловажным механизмом ремоделирования стенок сосудов является эндотелиальная дисфункция, инициированная прямым [30] или косвенным (влияние циркулирующих провоспалительных факторов) [31] воздействием вируса SARS-CoV-2. На молекулярном уровне организм в ответ на вирусную септицемию активирует систему комплемента, которая в свою очередь для нейтрализации патогена синтезирует терминальный комплекс комплемента C5b-9. Однако C5b-9 помимо нейтрализации патогена вызывает повреждение эндотелиальных клеток, приводя к эндотелиальной дисфункции [32]. Поврежденные клетки и патоген могут выступать в роли молекулярных паттернов, которые идентифицируются рецепторами распознавания образцов (PPO), расположенных на эндотелии. При активации эндотелиальных PPO усиливается воспалительная реакция, которая влечет за собой потерю сосудорасширяющих факторов, таких как NO и простагландин. Потеря данных факторов способствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов. Экспрессия молекул эндотелиальной адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов ускоряет местную воспалительную реакцию, что усугубляет взаимодействие элементов крови со стенкой сосуда [33]. Таким образом диссеминированная эндотелиопатия запускает гиперкоагуляцию и гипертоническую реакцию. По мере увеличения степени тяжести заболевания COVID-19 увеличивается риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с последующей полиорганной недостаточностью, обусловленной диссеминированным внутрисосудистым микротромбозом [34].

Существует мнение, что уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) выше у пациентов с артериальной гипертензией. СРБ, вырабатываемый адипоцитами и гепатоцитами, регулируется интерлейкином-1 (ИЛ-1), интерлейкином-6 (ИЛ-6) и фактором некроза опухоли (ФНО-α). Высвобождение вышеуказанных биомаркеров может способствовать развитию воспалительного процесса низкой интенсивности. Высокие показатели индекса массы тела, окружности талии, малоподвижный образ жизни у пациентов увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют усилению синтеза маркеров воспаления, способных повреждать эндотелий сосудов [35]. Как известно, уровень СРБ по мере прогрессирования тяжести COVID-19 увеличивается [36, 37].

Исходя из вышесказанного следует подчеркнуть 2 механизма, способных вызывать или усугублять АГ: нарушение целостности, эластичности сосудов и уменьшение сосудорасширяющих факторов — NO и простагландина.

Социальный фактор

Существует множество исследований, предполагающих, что стресс является фактором, способствующим этиологии и прогрессированию АГ. У лиц с высоким уровнем стресса вероятность развития АГ выше на 38% [38].

Пандемия COVID-19 повлияла на психическое здоровье людей, особенно коморбидных, а также лиц с депрессией и когнитивными нарушениями в анамнезе. Множество ограничений, связанных с пандемией COVID-19, привели к изменению ежедневного стресса населения [39], что способствовало повышению среднесуточного артериального давления. Особенно закрепился феномен белого халата [40]. Также пациенты стали реже вовремя обращаться за медицинской помощью, что привело к увеличению показателей смертности [41]. Общественное давление, вызванное пандемией COVID-19, снизило эффективность семейной медицины [42]. Важность социального фактора подтверждается случаем суицидальной острой алкогольной интоксикации, приведшей к смерти человека, который больше не мог терпеть ограничения из-за пандемии COVID-19 [43]. Однако есть любопытное исследование, указывающее на то, что люди, которые испытывали сильный стресс из-за COVID-19, с большей вероятностью соблюдали всеобщие рекомендации [44]. Это говорит о том, что системе здравоохранения стоит больше уделять внимания семейной медицине и средствам массовой информации.

Таким образом стресс, связанный с COVID-19, имеет важную роль в развитии артериальной гипертензии.

Заключение

Связь COVID-19 с артериальной гипертензией может дать новый толчок в развитии новых препаратов на основе АПФ2. Дальнейшие исследования должны пролить ясность в патогенезе COVID-19 и, соответственно, помочь найти более рациональные методы терапии. Есть основания полагать, что препараты на основе АПФ2 могут изменить подходы в лечении коморбидных пациентов. Терапевты и врачи общей практики при ведении пациентов с COVID-19 должны помнить о сердечно-сосудистых осложнениях, в частности артериальной гипертензии. Вышеуказанные данные могут быть поводом для введения изменений в плановую диспансеризацию населения.

Ограничения

Рассматриваемая литература, оценивающая последствия перенесенного заболевания COVID-19 в виде АГ, а также прочих сердечно-сосудистых изменений не дает достаточно убедительных данных связи COVID-19 и АГ. В связи со снижением опасности доминирующих штаммов COVID-19 по всему миру, а также более организованной медицинской помощи населению количество исследований становится меньше. Необходимо больше исследований, особенно независимых.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ji W., Wang W., Zhao X. et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):433–440. DOI: 10.1002/jmv.25682
2. Zmitrukevich A.S. Cardiovascular Changes in COVID19. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2022;6(2):32–39. DOI: 10.31080/ASMS.2022.S02.0007
3. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Johnson R.J. Role of the immune system in hypertension. *Physiological reviews*. 2017;97(3):1127–1164. DOI: 10.1152/physrev.00031.2016
4. Bepouka B., Situakibanza H., Sangare M. et al. Mortality associated with COVID-19 and hypertension in sub-Saharan Africa. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*. 2022;24(2):99–105. DOI: 10.1111/jch.14417
5. Yoshida Y., Gillet S.A., Brown M.I. et al. Clinical characteristics and outcomes in women and men hospitalized for coronavirus disease 2019 in New Orleans. *Biology of sex Differences*. 2021;12(1):1–1. DOI: 10.1186/s13293-021-00359-2
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
7. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
8. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
9. Luan J., Lu Y., Jin X., Zhang L. Spike protein recognition of mammalian ACE2 predicts the host range and an optimized ACE2 for SARS-CoV-2 infection. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020;526(1):165–169. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.047
10. Chen J., Jiang Q., Xia X. et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging cell*. 2020;19(7):e13168. DOI: 10.1111/acel.13168
11. Wei C., Wan L., Yan Q. et al. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nature metabolism*. 2020;2(12):1391–1400. DOI: 10.1038/s42255-020-00324-0
12. Shen W.J., Asthana S., Kraemer F.B., Azhar S. Thematic review series: lipid transfer proteins scavenger receptor B type 1: expression, molecular regulation, and cholesterol transport function. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(7):1114–1131. DOI: 10.1194/jlr.R083121
13. Shen W.J., Azhar S., Kraemer F.B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux. *Annual review of physiology*. 2018;80:95. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021317-12155.0
14. Ibrahim M.M., Damasceno A. Hypertension in developing countries. *Lancet*. 2012;380(9841):611–619. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60861-7
15. Danilczyk U., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circulation research*. 2006;98(4):463–471. DOI: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f
16. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(43):33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200
17. Patel S., Rauf A., Khan H., Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317–325. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.07.091
18. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистенция коронавируса SARS-CoV-2. *Медицина*. 2020;8(1):51–73. [Litvinov A.S., Savin A.V., Kухтина A.A. Long-term prospects of extrapulmonary persistence of SARS-CoV-2 coronavirus. *Medicine*. 2020;8(1):51–73. (In Russian)]. DOI: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73
19. Castoldi G., Carletti R., Ippolito S. et al. Angiotensin Type 2 and Mas Receptor Activation Prevents Myocardial Fibrosis and Hypertrophy through the Reduction of Inflammatory Cell Infiltration and Local Sympathetic Activity in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(24):13678. DOI: 10.3390/ijms222413678
20. Taylor P.C., Adams A.C., Hufford M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(6):382–393. DOI: 10.1038/s41577-021-00542-x
21. Chappell MC, Allred AJ, Ferrario CM. Pathways of angiotensin-(1–7) metabolism in the kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(1):22–26. DOI: 10.1093/ndt/16.suppl_1.22.
22. Ren L., Yu S., Xu W. et al. Lack of association of antihypertensive drugs with the risk and severity of COVID-19: A meta-analysis. *Journal of Cardiology*. 2021;77(5):482–491. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.10.015
23. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation Research*. 2020;126(12):1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
24. Alfaleh M.A., Zawawi A., Al-Amri S.S., Hashem A.M. David versus Goliath: ACE2-Fc receptor traps as potential SARS-CoV-2 inhibitors. *Mabs*. 2022;14(1):2057832. DOI: 10.1080/19420862.2022.2057832
25. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–116. DOI: 10.1038/nature03712
26. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364–374. DOI: 10.1007/s11427-020-1643-8
27. Zoufaly A., Poglitsch M., Aberle J.H. et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(11):1154–1158. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30418-5
28. Patel V.B., Parajuli N., Oudit G.Y. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clinical science*. 2014;126(7):471–482. DOI: 10.1042/CS20130344
29. Berger R.C., Vassallo P.F., Crajoinas R.D. et al. Renal effects and underlying molecular mechanisms of long-term salt content diets in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141288. DOI: 10.1371/journal.pone.0141288
30. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
31. Kang S., Tanaka T., Inoue H. et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(36):22351–22356. DOI: 10.1073/pnas.2010229117
32. Chang J.C. COVID-19 Sepsis: pathogenesis and endothelial molecular mechanisms based on “two-path unifying theory” of hemostasis and endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease, and proposed therapeutic approach with antimicrothrombotic therapy. *Vascular Health and Risk Management*. 2021;17:273–298. DOI: 10.2147/VHRM.S299357
33. Cooke J.P., Connor J.H., Jain A. Acute and chronic cardiovascular manifestations of COVID-19: role for endotheliopathy. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2021;17(5):53–62. DOI: 10.14797/mdevj.1044
34. Chang J.C. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029619887437. DOI: 10.1177/1076029619887437
35. Tofano R.J., Barbalho S.M., Bechara M.D. et al. Hypertension, C reactive protein and metabolic profile: what is the scenario in patients undergoing arteriography? *Journal of clinical and diagnostic research*. 2017;11(8):BC19–BC23. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26595.10456
36. Karakoyun I., Colak A., Turken M. et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. *International immunopharmacology*. 2021;91:107285. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107285
37. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055
38. Roohafza H., Sattari N., Nouri F. et al. Do any kinds of perceived stressors lead to hypertension? A longitudinal cohort study. *Hypertension Research*. 2022;45(6):1058–1066. DOI: 10.1038/s41440-022-00895-3
39. Burtscher J., Burtscher M., Millet G.P. (Indoor) isolation, stress and physical inactivity: vicious circles accelerated by Covid-19? *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020;30(8):1544–1545. DOI: 10.1111/sms.13706
40. Kobayashi K., Chin K., Umezawa S. et al. Influence of stress induced by the first announced state of emergency due to coronavirus disease 2019 on outpatient blood pressure management in Japan. *Hyper-*

- tension Research*. 2022;45(4):675–685. DOI: 10.1038/s41440-021-00832-w
41. Bozzani A., Arici V., Ticozzelli G. et al. Reduced Vascular Practice and Increased Cardiovascular Mortality for COVID-19–Negative Patients. *Journal of Surgical Research*. 2022;272:146–152. DOI: 10.1016/j.jss.2021.11.014
42. Wang X., Gao H., Zhang Z. et al. Effect of the COVID-19 pandemic on complications and mortality of patients with cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2021;16(1):1–9. DOI: 10.1186/s13019-021-01744-z
43. Fanton L., Nahmani I., Epain M. et al. Forensic autopsy-confirmed COVID-19-induced out-of-hospital cardiac arrest. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(23):1715. DOI: 10.21037/atm-21-3918
44. Nia H.S., Long She L., Kaur H. et al. A predictive study between anxiety and fear of COVID-19 with psychological behavior response: the mediation role of perceived stress. *Frontiers in Psychiatry*. 2022;13:851212. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.851212

Поступила 23.10.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Змитрукевич Андрей Станиславович (Zmitrukevich Andrey S.) — врач общей практики, ГП №11 ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-6665-8601>

Мамедова Анастасия Евгеньевна (Mamedova Anastasia E.) — ассистент кафедры биологической химии Гродненского государственного медицинского университета, <http://orcid.org/0000-0001-9183-3216>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Переходов С.Н.¹, Сницарь А.В.², Карпун Н.А.², Зеленин Д.А.¹, Варфаломеев С.И.²

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ЭМБОЛИЗАЦИЯ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, 109263, Москва, Россия

Цель: оценка результатов применения профилактического эндоваскулярного гемостаза у больных с высоким риском рецидива кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки. **Материал и методы.** В работе были изучены результаты лечения 158 пациентов с язвенным гастроудоденальным кровотечением и высоким риском его рецидива (17 баллов и более по системе прогноза рецидива кровотечения (СПРК)), Forrest 1–2 A/B и летального исхода (30 баллов и более по SAPS II). С целью профилактики рецидива кровотечения выполнялась эндоваскулярная эмболизация левой желудочной либо гастроудоденальной артерии. **Результаты.** Технический успех эндоваскулярного гемостаза достигнут в 94,4% случаев (153 пациента). У 5 пациентов по техническим причинам эмболизацию выполнить не удалось. Осложнение после транскатетерной ангиографии и эмболизации отмечено в одном случае — забрюшинная гематома, потребовавшая хирургического вмешательства. Рецидив кровотечения после технически успешной эмболизации отмечен у 11 (7%) пациентов. Для эмболизации левой желудочной артерии использовали микроэмболы PVA. Для эмболизации гастроудоденальной артерии использовали спирали и в некоторых случаях дополнительно микроэмболы PVA. Летальный исход наступил в 26 (16,5%) случаях наблюдений. **Выводы.** Рецидив кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании эндоваскулярного гемостаза у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями (30 баллов и более по SAPS II) и высоким риском рецидива кровотечения (17 баллов и более по СПРК), по нашим данным, случился у 11 (7%) из всех 158 наблюдений.

Ключевые слова: гастроудоденальное кровотечение; ангиоэмболизация; профилактика рецидива кровотечения.

Для цитирования: Переходов С.Н., Сницарь А.В., Карпун Н.А., Зеленин Д.А., Варфаломеев С.И. Эндоваскулярная эмболизация как метод профилактики рецидивов кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):32–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-32-40>

Для корреспонденции: Зеленин Дмитрий Александрович — e-mail: d_zelenin@inbox.ru

Perekhodov S.N.¹, Snitsar A.V.², Karpun N.A.², Zelenin D.A.¹, Varfalomeev S.I.²

ENDOVASCULAR EMBOLIZATION AS A PREVENTION OF RECURRENT BLEEDING FROM THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov of the Moscow City Health Department, 109263, Moscow, Russia

Goal: to evaluate the results of the use of preventive endovascular hemostasis in patients with a high risk of recurrent bleeding from the upper gastrointestinal tract. **Material and methods.** The work is based on the study of the results of 158 patients with ulcerative gastroduodenal bleeding and a high risk of its recurrence treatment (17 points or more on the scale of the recurrence of bleeding prediction), Forrest 1–2 A/B and fatal cases (30 points or more on SAPS II). To prevent recurrent bleeding, endovascular embolization of the left gastric or gastroduodenal arteries was performed. **Results.** The technical success of endovascular hemostasis was achieved in 94.4% of cases (153 patients). In 5 patients, embolization could not be performed due to technical reasons. A complication after transcatheter angiography and embolization was noted in one case (retroperitoneal hematoma that required surgical intervention). Relapse of bleeding after technically successful embolization was noted in 11 (7%) patients. PVA microemboli were used for embolization of the left gastric artery (LVA). Spirals and, in some cases, additional PVA microemboli were used for embolization of the gastroduodenal artery (GDA). The fatal outcome occurred in 26 cases (16.5% of all cases). **Conclusion.** According to our data, 7% of patients with severe somatic diseases (30 points or more according to SAPS II) and a high risk of bleeding recurrence (17 points or more according to SRBP) occurred in 7% (11 out of all 158 cases).

Key words: gastroduodenal bleeding; angioembolization; prevention of recurrent bleeding.

For citation: Perekhodov S.N., Snitsar A.V., Karpun N.A., Zelenin D.A., Varfalomeev S.I. Endovascular embolization as a prevention of recurrent bleeding from the upper gastrointestinal tract. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):32–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-32-40>

For correspondence: Dmitry A. Zelenin — e-mail: d_zelenin@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

К кровотечениям из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКК) относят кровотечения, возникающие в дистальном отделе пищевода, желудке или двенадцатиперстной кишке (ДПК) (проксимальнее связки Трейца). Наиболее распространенной причиной ВОЖКК является язвенная болезнь. Другие менее распространенные причины включают доброкачественные и злокачественные опухоли, гастрит, артериовенозные мальформации, такие как поражения Дьелафуа, синдром Маллори–Вейсса, травмы и ятрогенные причины [1]. Эффективное лечение требует своевременной и точной диагностики. В некоторых случаях при рецидиве кровотечения после эндоскопического гемостаза требуется хирургическое вмешательство [2]. При современном уровне хирургии, эндоскопическом гемостазе, интенсивной терапии, применении ингибиторов протонной помпы количество рецидивов язвенного кровотечения наблюдается в 5–35% [3–7]. При этом летальность в случае рецидива кровотечения возрастает до 30–40% [8, 9], а послеоперационная — более 50% [10–12]. Совершенствование хирургических техник, внедрение органосохраняющих операций не снизило летальность [13, 14]. В настоящее время все больше пациентов направляется на эндоваскулярную эмболизацию [15]. Транскатетерная артериальная эмболизация (ТАЭ) проводится уже не менее трех десятилетий и доказала свою эффективность в снижении рецидивов кровотечений и снижению смертности [16–19]. В России ТАЭ пока не получила широкого распространения, исследования и публикации по данной теме единичны [20–22]. На сегодняшний день имеются рекомендации по применению ТАЭ как метода выбора при неэффективности эндоскопического гемостаза у больных высокого хирургического риска.

Показаниями к эндоваскулярному гемостазу являются [23]:

- клиническая и лабораторная картина массивной кровопотери, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст. и частота сердечных сокращений более 100 в минуту, условная кровопотеря более 20% объема циркулирующей крови);
- рецидив кровотечения после успешно выполненного эндоскопического гемостаза;
- тяжелое состояние больного, заставляющее сомневаться в благоприятном исходе оперативного вмешательства.

Эффективность и безопасность ТАЭ, продемонстрированные в новых публикациях, позволяют нам прогнозировать более широкое применение ТАЭ у пациентов высокого риска, не дожидаясь рецидива кровотечения, а превентивно. Мы рассматриваем данный метод не только как опцию при неэффективном эндоскопическом гемостазе, но и как мощный инструмент в профилактике такого грозного осложнения, как рецидивное кровотечение из ВОЖКК, часто приводящего к летальному исходу. Успешность применения ТАЭ зависит от многих факторов. Ключевым моментом является правильный отбор пациентов для применения данной методики. Прогно-

зирование риска рецидива кровотечения и определение анатомических особенностей артериального кровоснабжения являются ведущими условиями успешной ТАЭ.

Особенности сосудистой анатомии желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)

Кровоснабжение желудка и ДПК довольно богато. Это делает эмболизацию сложной задачей, однако снижает частоту постэмболизационной ишемии [24]. Левая желудочная артерия (ЛЖА) проходит вдоль малой кривизны желудка и снабжает желудок и дистальный отдел пищевода. ЛЖА чаще всего является первой ветвью чревного ствола (ЧС) (90%), но может отходить непосредственно от аорты как лиеногастральный ствол или гепатогастральный ствол [25]. Она анастомозирует с правой желудочной артерией (ПЖА). Мелкие дистальные ветви ЛЖА анастомозируют с короткими желудочными артериями, являющимися ветвями селезеночной артерии (СА), и левой нижней диафрагмальной артерией. ПЖА чаще всего отходит от правой, левой или средней печеночной артерии, но может также отходить и от гастродуоденальной артерии (ГДА) или правой печеночной артерии (ППА). Обычно это небольшой сосуд, который проходит в желудочно-печеночной связке и снабжает дистальную малую кривизну желудка и привратник. Большая кривизна желудка кровоснабжается желудочно-сальниковой аркадой, которая проходит вдоль большей кривизны желудка и снабжается правой желудочно-сальниковой артерией (ПЖСА), терминальной ветвью ГДА и левой желудочно-сальниковой артерией (ЛЖСА), ветвью дистальной СА. Такой тип кровоснабжения желудка в литературе называется полной аркадой и на практике встречается лишь в 60% случаев. ДПК снабжается панкреатикодуоденальной аркадой, образуемой верхней и нижней, задней и передней панкреатикодуоденальными артериями (ПДА), ветвями ГДА и верхней брыжеечной артерии (ВБА) соответственно. ГДА возникает из общей печеночной артерии у подавляющего большинства пациентов, но может также возникать из ППА, замещенной ветви ППА ВБА или непосредственно из ЧС.

Правильный прогноз рецидива кровотечения является основой для отбора пациентов с язвенным гастродуоденальным кровотечением на проведение эндоваскулярного лечения [26–28]. Для прогнозирования рецидива гастродуоденального кровотечения существует много методик: Н.В. Лебедевым разработана система прогноза рецидива кровотечения (СПРК), по которой при балле 17 и более риск рецидива геморрагии значительно возрастает, достигая 27% [29]. Широко распространена шкала Т.А. Rockall (1996) — группу высокого риска в соответствии с данной шкалой составляют пациенты, набравшие 6 и больше баллов [30], когда вероятности смерти и рецидива кровотечения достигают 50% [31].

Эндоскопия в сочетании с гемостазом, а также с коррекцией расстройств, возникших вследствие кровопотери, является исследованием первой необходимости [32]. При современном техническом оснащении устойчивого первичного эндоскопического гемостаза возможно до-

стичь более чем у 98% пациентов [33]. На сегодняшний день имеет место проблема выбора между выжидательной и активной хирургической тактикой [34]. Поэтому важной задачей является определение сроков и методов консервативного или оперативного лечения пациентов с язвенным гастродуоденальным кровотечением. Альтернативой оперативному лечению может стать проведение селективной эмболизации целевого сосуда, особенно в группе риска летального исхода и с высоким риском рецидива кровотечения, а также при повторном кровотечении [35]. Развитие эндоваскулярных методов расширило роль интервенционной радиологии в лечении пациентов с ВОЖКК, а у пациентов высокого хирургического риска они становятся единственным вариантом помощи [36]. Данные исследований, полученные за последнее время, и высокие технические и клинические показатели успеха, достигающие 91–100%, подтвердили целесообразность такого подхода [37].

Материал и методы

Исследованы результаты лечения 158 пациентов с язвенным ВОЖКК, находившихся на стационарном лечении в ГКБ им. В.П. Демикова в 2015–2021 гг. (табл. 1). Всем пациентам была выполнена попытка эмболизации целевого сосуда с целью профилактики рецидива кровотечения. Всем пациентам при поступлении проводили эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с визуализацией источника кровотечения и эндоскопическим гемостазом. У всех больных риск рецидива кровотечения по шкале СПРК был равен 17 баллам и более (вероятность рецидива 30% и более), а тяжесть состояния превышала 30 баллов SAPS II. Возраст пациентов варьировал от 33 до 94 лет (средний возраст составил 63,5 года). Соотношение мужчин и женщин 1,8:1 (102:56). Язвенный дефект при кровотечениях из желудка (94 пациента) локализовался по малой кривизне у 62 (65,9%) человек, по задней стенке у 24 (25,5%), в кардиальном отделе у 8 (8,5%) пациентов. При кровотечениях из ДПК (64 пациента) в 100% случаях мы отбирали пациентов на эндоваскулярное лечение, когда источник кровотечения

располагался по задней стенке. В 92 (58,2%) наблюдениях диаметр язвенного дефекта составлял 20 мм и более. В зависимости от интенсивности кровотечения при поступлении пациенты распределились следующим образом: Forrest 1A — 10 человек (6,3%), Forrest 1B — 22 человека (13,9%), Forrest 2A — 43 (27,2%) и 2B — 83 (52,5%). В 143 (90,5%) случаях первично был выполнен комбинированный эндоскопический гемостаз. В 73 (46,2%) случаях при эндоскопическом исследовании выполнялась установка метки в зоне язвы для облегчения поиска источника кровотечения на ангиографии. Проводился комплекс медикаментозной противоязвенной, гемостатической и эрадикационной терапии, восполнение кровопотери. В качестве антисекреторной терапии использовали ингибиторы протонной помпы (пантопризол), вводимые в дозе 80 мг болюсно с последующей постоянной инфузией 8 мг/ч в течение минимум 3 сут. В 32 (20,3%) случаях перед ТАЭ выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ-ангиография) висцеральных ветвей аорты, что при ретроспективном анализе позволило существенно снизить время на селективную катетеризацию целевого сосуда и уменьшить объем использованного контрастного вещества. Всем пациентам в течение 24 ч с момента поступления выполняли прямую ангиографию с эмболизацией целевого сосуда. Катетеризацию проводили по стандартной методике феморальным или брахиальным доступом. При наличии данных МСКТ-ангиографии сразу выполнялась селективная катетеризация ЛЖА или ГДА. При их отсутствии первым этапом выполнялась ангиография ЧС и ВБА. Основными ангиографическими признаками кровотечения являлись гиперваскуляризация исследуемой зоны, спазм и перекалибровка сосудов. Экстравазация контрастного вещества наблюдалась в 4 (2,5%) случаях. В зависимости от локализации язвы использовались следующие методики эмболизации: при наличии язвенного дефекта в желудке (94 случая) эмболизация в 100% случаев выполнялась микроэмболами PVA до достижения полной редукции кровотока, в 4 (4,25%) случаях дополнительно использовались спирали. При наличии язвенного дефекта на задней стенке ДПК (64 случая) выполнялась эмболизация ГДА техникой Sandwich от бифуркации на нижнюю ПДА и ПЖСА до ее проксимального сегмента. Дополнительно выполнялась контрольная ангиография ВБА. В 12 (18,7%) случаях были визуализированы ветви панкреатико-дуоденальной аркады, через которые осуществлялось ретроградное заполнение ГДА. Была выполнена дополнительная эмболизация спиралями или микроэмболами. Эмболизация оценивалась как технически успешная при отсутствии контрастирования целевой артерии на контрольной ангиографии.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов и сопутствующая патология

Показатель	Данные
Возраст, годы	63,5 (33–94)
Пол:	
мужчины, <i>n</i> (%)	102 (64,5)
женщины <i>n</i> (%)	56 (35,5)
Сопутствующая патология:	
гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	104 (65,8)
сахарный диабет, <i>n</i> (%)	58 (36)
фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%)	52 (33)
опухоль желудка, <i>n</i> (%)	12 (7,59)
синдром Маллори–Вейсса, <i>n</i> (%)	2 (1,26)
язва Дьюлафуа, <i>n</i> (%)	2 (1,26)

Результаты и обсуждение

Выполнить эмболизацию удалось в 153 (96,8%) случаях. У 5 пациентов селективная катетеризация ввиду анатомических особенностей была безуспешна. Из них у одного пациента отмечалась окклюзия ЧС, у двух — стеноз ЧС более 90%, что привело к невозможности се-

ллективной катетеризации целевой артерии. В 2 случаях анатомические особенности в виде выраженной извитости также не позволили выполнить селективную катетеризацию целевого сосуда.

В группе пациентов с желудочным кровотечением Forrest 1A (6 человек) катетеризация и эмболизация были успешны в 100% (табл. 2). Выписано 4 человека. Однако 2 пациента погибли, оба были с тяжелой сопутствующей патологией. У одного из них смерть наступила на фоне прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), у другого на фоне цирроза печени в стадии декомпенсации. В обоих случаях признаков рецидива кровотечения не было.

В группе пациентов с Forrest 1B (13 человек) выписано 12 пациентов, имелся 1 летальный исход. Успешная эмболизация выполнена в 100%. Один пациент погиб от нарастающей полиорганной недостаточности на 8-е сутки, данных за рецидив кровотечения получено не было.

В группе Forrest 2A (24 человека) 19 пациентов выписаны, 5 умерло. В 2 случаях отмечен рецидив кровотечения, потребовавший хирургического вмешательства. В одном из этих случаев попытка эндоваскулярного гемостаза была безуспешной ввиду анатомических особенностей. Один пациент после хирургического вмешательства погиб из-за тяжелой сопутствующей патологии. У других 4 умерших пациентов рецидива кровотечения не зафиксировано.

В группе пациентов с Forrest 2B (51 человек) выписано 43 пациента, умерло 8. Успешная эмболизация выполнена в 100%. Из них рецидив кровотечения отмечен у 4 пациентов. У 2 погибших пациентов источником кровотечения была опухоль желудка, один пациент умер от острого нарушения мозгового кровоснабжения

(ОНМК), в другом случае — от псевдомембранозного колита. Еще один пациент погиб от сепсиса на фоне антибиотикорезистентной пневмонии, причиной смерти 2 пациентов стала декомпенсация ХСН, в 3 случаях летального исхода зафиксирована полиорганная недостаточность на фоне подтвержденной коронавирусной инфекции.

Общее количество успешных эмболизаций ЛЖА составило 93 (98,9%), количество рецидивов 6 (6,38%), общая летальность 16 (17%).

В группе кровотечений из ДПК с Forrest 1A (4 человека) катетеризация и эмболизация были успешны в 100% случаев (табл. 3). 3 пациента выписаны, один умер на следующие сутки после поступления от нарастающих явлений печеночно-почечной недостаточности.

В группе Forrest 1B (9 человек) катетеризация и эмболизация были успешны в 100%. Рецидивов кровотечения отмечено не было. Все пациенты выписаны.

В группе Forrest 2A (19 человек) в двух случаях эмболизацию выполнить не удалось по техническим причинам. 16 пациентов выписано, 2 умерло. В обоих случаях безуспешных попыток эмболизации отмечался рецидив кровотечения, потребовавший хирургического вмешательства. Один пациент погиб от ОНМК, другой от острого инфаркта миокарда (ОИМ).

В группе Forrest 2B (32 человека) 25 пациентов выписано, 7 умерли. В двух случаях эмболизацию выполнить не удалось. Рецидив кровотечения отмечался у 3 пациентов. В 1 случае повторный эндоскопический гемостаз был успешным. В 2 случаях потребовалось хирургическое вмешательство. Один пациент умер от ТЭЛА на 4-е сутки, данных за рецидив кровотечения не получено. Один пациент умер от мезентериального тромбоза.

Таблица 2

Процентное соотношение результатов эмболизации ЛЖА в зависимости от интенсивности кровотечения

Шкала Forrest	Количество пациентов	Технический неуспех ТАЭ, n (%)	Рецидив ЖКК, n (%)	Выписка, n (%)	Смерть, n (%)
Forrest 1A	6	0	0	4 (66,7)	2 (33,3)
Forrest 1B	13	0	0	12 (92,3)	1 (7,7)
Forrest 2A	24	1 (4,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	5 (20,8)
Forrest 2B	51	0	4 (7,7)	43 (82,7)	8 (15,6)
Всего	94	1 (1)	6 (6,4)	78 (83)	16 (17)

Таблица 3

Процентное соотношение результатов эмболизации ГДА в зависимости от интенсивности кровотечения

Шкала Forrest	Количество пациентов	Технический неуспех ТАЭ, n (%)	Рецидив ЖКК, n (%)	Выписка, n (%)	Смерть, n (%)
Forrest 1A	4	0	0	3 (75)	1 (25)
Forrest 1B	9	0	0	9 (100)	0
Forrest 2A	19	2 (10,5)	2 (10,5)	16 (84,2)	2 (10,5)
Forrest 2B	32	2 (6,3)	3 (9,4)	25 (78,1)	7 (21,9)
Всего	64	4 (6,3)	5 (7,8)	53 (82,8)	10 (15,6)

Таблица 4

Общее процентное соотношение

Шкала Forrest	Количество пациентов	Технический неуспех ТАЭ, n (%)	Рецидив ЖКК, n (%)	Выписка, n (%)	Смерть, n (%)
Forrest 1A	10	0	0	7 (70)	3 (30)
Forrest 1B	22	0	0	21 (95,5)	1 (4,5)
Forrest 2A	43	3 (7)	4(9,3)	35 (81,4)	7 (16,3)
Forrest 2B	83	2 (2,4)	7(8,4)	68 (81,9)	15 (18)
Всего	158	5 (3,2)	11(7)	131(82,9)	26 (16,5)

В 5 случаях причиной смерти стала полиорганная недостаточность.

Общее количество успешных эмболизаций ГДА составило 60 (93,75%), количество рецидивов 5 (7,8%), общая летальность 10 (15,6%).

По нашим данным, наибольшая частота рецидивов кровотечения наблюдалась у пациентов с язвами ДПК с исходной интенсивностью кровотечения Forrest 2A, 2B. Также у этой категории больных отмечено наибольшее количество неэффективных ТАЭ (табл. 4). Отсутствие рецидива кровотечения у пациентов с Forrest 1A, на наш взгляд, не может объективно трактоваться как результат эффективного эндоваскулярного лечения, а, скорее всего, связано с небольшим количеством пациентов данной группы. Низкий риск рецидивов в группе Forrest 1B при любой локализации язвы коррелирует с современными данными. В своем исследовании D.M. Jensen и соавт. [38] продемонстрировали низкий риск рецидивов ЖКК как в группе пациентов с ТАЭ, так и без нее.

Роль эндоваскулярной эмболизации в профилактике рецидива ВОЖКК остается дискуссионной. На сегодняшний день нет большой доказательной базы по этому вопросу. Исследование J.Y. Lau и соавт. [39], на которое ссылаются международные рекомендации, не говорит об эффективности снижения частоты рецидивов кровотечений при профилактической ТАЭ. Однако, как отмечают сами авторы этого исследования, такие результаты могут быть связаны с достаточно большим количеством (18,6%) технически неуспешных эмболизаций. Также авторы статьи не конкретизируют, были ли эмболизированы все возможные артерии, кровоснабжающие зону кровотечения, или они ограничивались только эмболизацией ГДА.

По нашему мнению, эмболизацию ГДА обязательно надо дополнять контрольной ангиографией ВБА и при наличии развитой панкреатодуоденальной аркады (кровоснабжающей источник кровотечения) необходимо рассмотреть возможность ее эмболизации. Возможно, данный подход позволил нам получить меньшее количество рецидивов кровотечения. В нашем исследовании мы пришли к этому после накопления определенного опыта, однако достоверность данного заключения необходимо подтвердить дальнейшим набором больных. Мы делаем это предположение в связи с тем, что на начальном этапе внедрения данной методики в нашей клинике мы выполняли эмболизацию только ГДА и процент рецидивов кровотечений сопоставим с результатами ав-

торов данного исследования. После внедрения методики выявления дополнительного источника кровоснабжения язвенного дефекта с его последующей эмболизацией мы отмечаем уменьшение количества рецидивов кровотечения. К сожалению, в настоящий момент нет данных многоцентровых исследований, однозначно и достоверно показывающих целесообразность или неэффективность применения эндоваскулярного лечения у этой категории пациентов. Данная проблема требует дальнейшего изучения, в том числе касательно подхода к методологии и стандартизации техники самой процедуры эндоваскулярного вмешательства.

Целесообразность данного подхода мы хотим проиллюстрировать следующими клиническими примерами.

Клинический пример № 1

Пациент А., 52 года, поступил в стационар с жалобами на многократную рвоту, отметил появление черного жидкого стула на протяжении 2 дней. В общем анализе крови отмечалось снижение гемоглобина до 90 г/л. В течение 2 ч была выполнена ЭГДС, при которой по задней стенке ДПК был выявлен язвенный дефект с фиксированным сгустком крови. Сгусток был удален с помощью аспирации, в дне язвенного дефекта выявлен «тромбированный сосуд» до 2 мм в диаметре. Диаметр язвенного дефекта 20 мм. Forrest 2A. Выполнен успешный эндоскопический гемостаз и клипирование. Учитывая высокий риск рецидива кровотечения по шкале СПРК, пациенту была показана ТАЭ. Для оценки анатомии и планирования процедуры была выполнена МСКТ-ангиография висцеральных ветвей брюшного отдела аорты. Основываясь на полученных данных, правым плечевым доступом была выполнена ангиография ЧС, визуализирована ГДА (рис. 1). Далее выполнена селективная катетеризация и эмболизация ГДА техникой Sandwich. Достигнута полная редукция кровотока по ГДА (рис. 2). Выполнена контрольная ангиография ВБА. Визуализировано ретроградное заполнение ГДА через панкреатодуоденальную аркаду (рис. 3). Выполнена дополнительная эмболизация микроэмболами ПВА 500–700 мкн с хорошим ангиографическим эффектом (рис. 4). Рецидива кровотечения не отмечалось. Пациент выписан.

Клинический пример № 2

Пациентка Б., 63 года, поступила в ГКБ им. В.П. Демикова с жалобами на общую слабость, стул черного

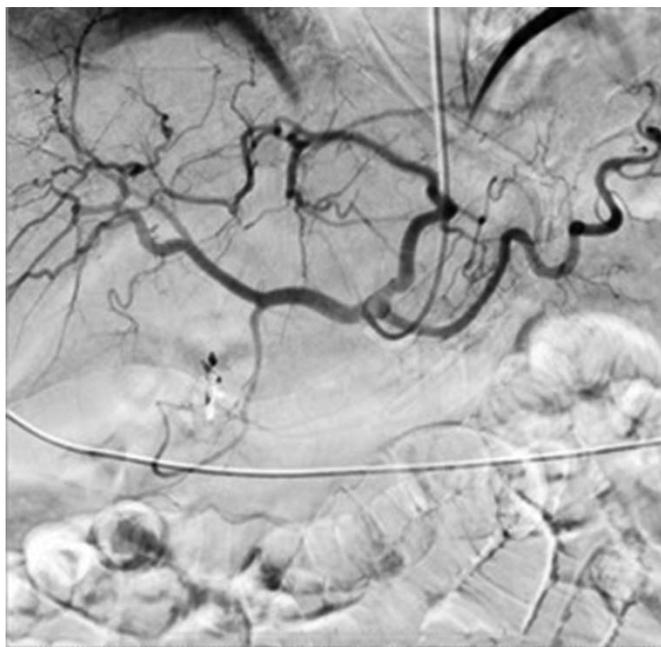


Рис. 1. Ангиография ЧС пациента А. Визуализирована ГДА. Хорошо видна эндоскопическая метка, установленная в зоне язвы

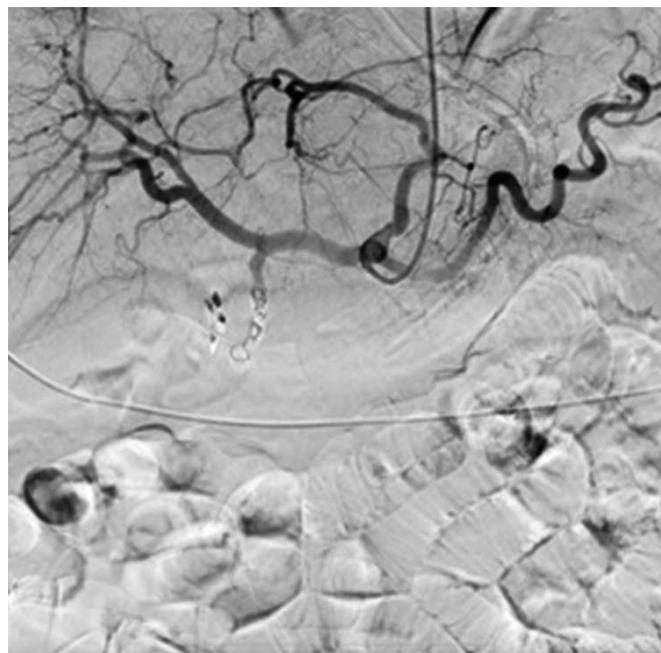


Рис. 2. Ангиография ЧС пациента А. Состояние после эмболизации ГДА спиралями. Антеградный кровоток отсутствует

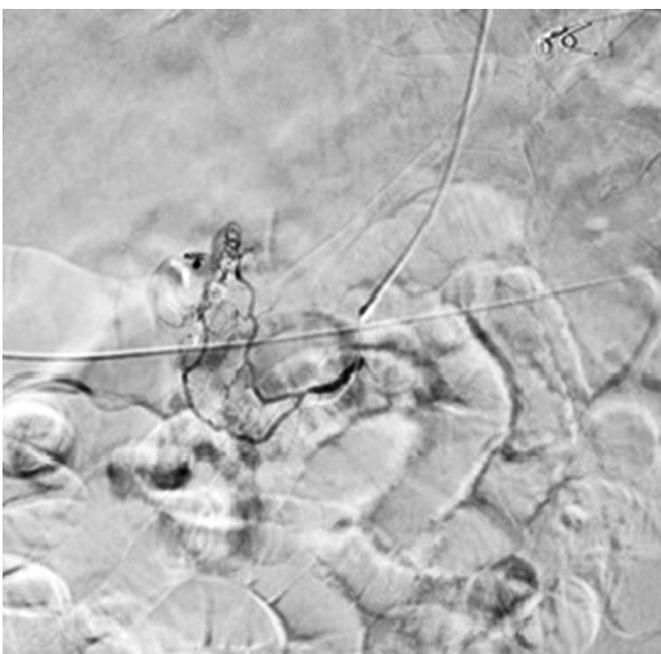


Рис. 3. Ретроградное заполнение ГДА через панкреатодуоденальную аркаду у пациента А. Дополнительная эмболизация частицами ПВА

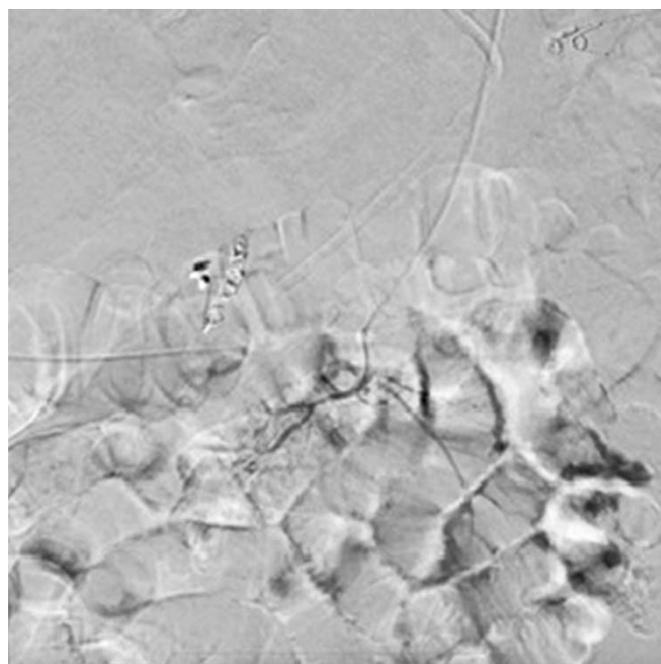


Рис. 4. Дополнительная эмболизация у пациента А. Ретроградное заполнение ГДА отсутствует

цвета. Из анамнеза известно, что длительное время страдает сахарным диабетом, язвенной болезнью желудка. В общем анализе крови гемоглобин 67 г/л, лейкоциты 12 900/мкл. Выполнена экстренная ЭГДС, при которой в области субкардиального отдела желудка выявлен глубокий язвенный дефект до 1,5 см, в дне его фиксированный сгусток. В край язвенного дефекта установлена клипса-метка. У пациентки язва субкардиального отдела желудка Forrest 2В.

Выполнен успешный эндоскопический гемостаз. Учитывая высокий риск кровотечения, пациентка была подана в рентген-операционную. Выполнена селективная ангиография чревного ствола и его ветвей (рис. 5). Выполнена успешная селективная эмболизация ЛЖА микроэмболами ПВА 500–700 мкн. Достигнута выраженная редукция кровотока в бассейне ЛЖА (рис. 6). В дальнейшем рецидива кровотечения не было. Пациентка выписана.

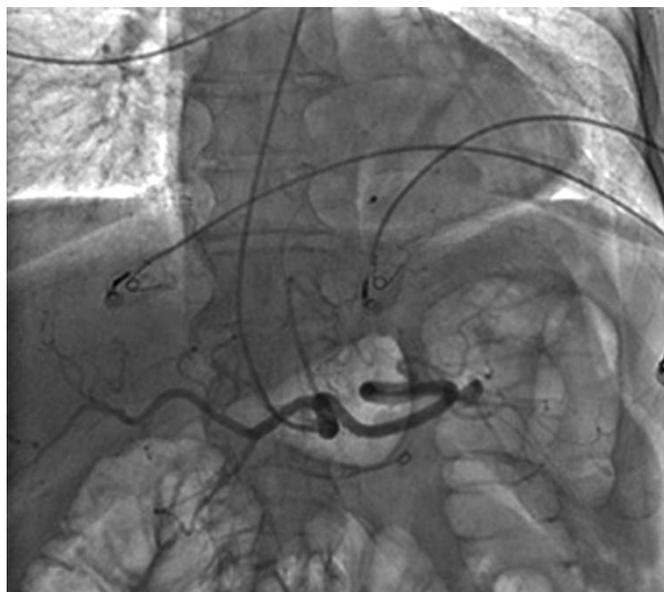


Рис. 5. Ангиография ЧС пациентки Б. Визуализируется ЛЖА. Хорошо видна эндоскопическая метка, установленная в зоне язвы

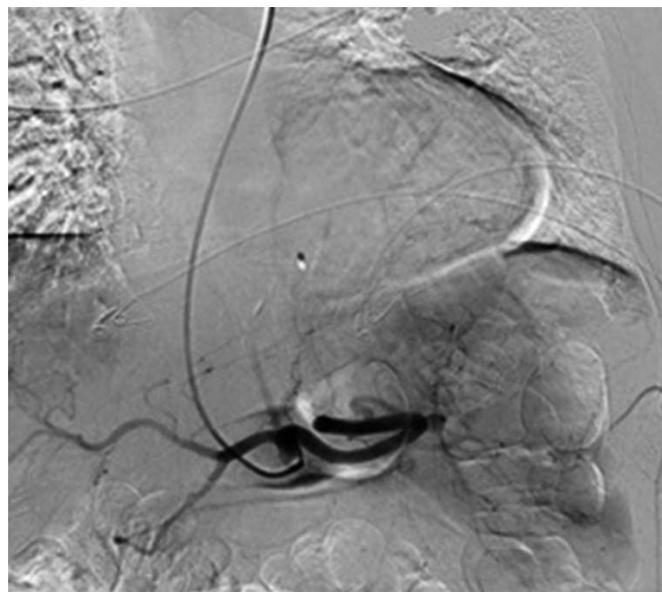


Рис. 6. Ангиография ЧС пациентки Б. Состояние после эмболизации. Выраженная редукция кровотока в бассейне ЛЖА

Также в наше исследование было включено 12 пациентов с новообразованиями желудка, которым выполнена эмболизация ЛЖА. Успешная эмболизация была в 100% случаев. Всем пациентам выполнялась эмболизация ЛЖА микроэмболами ПВА. Рецидив кровотечения возник у 2 (16,6%) пациентов. Оба пациента были прооперированы. Кровотечение успешно остановлено, однако коморбидность пациентов привела к летальному исходу. Больше летальных исходов в госпитальный период в этой группе не было. Данная группа пациентов относилась к высокому хирургическому риску, и, по нашему мнению, эндоваскулярное вмешательство в связи с тяжестью состояния было наиболее оптимально за счет минимальной травматичности.

Выводы

Рецидив кровотечения из ВОЖКК при использовании эндоваскулярного гемостаза у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями (30 баллов и более по SAPS II) и высоким риском рецидива кровотечения (17 баллов и более по СПРК), по нашим данным, случился у 7% (11 из всех 158 наблюдений). По данным литературы, рецидивы кровотечений у пациентов высокого риска без эндоваскулярного гемостаза случаются в 10–30%.

Необходим более тщательный отбор пациентов на ТАЭ, основываясь на данных шкалы интенсивности кровотечений Forrest. Возможно, пациентам с Forrest 2A вне зависимости от локализации язвы профилактическая ТАЭ не снижает риски рецидива, так как современные данные указывают на низкий риск таких кровотечений при адекватном консервативном лечении.

Профилактическая ТАЭ у больных высокого риска требует дальнейшего изучения. Необходима разработка методологии и стандартизации техники процедуры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Huang C.S., Lichtenstein D.R. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2003;32(4):1053–1078. DOI: 10.1016/s0889-8553(03)00092-x
- Schoenberg M.H. Surgical therapy for peptic ulcer and nonvariceal bleeding. *Langenbecks Arch. Surg.* 2001;386(2):98–103. DOI: 10.1007/s004230100210
- Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Язвенные гастроудоденальные кровотечения: состояние проблемы и реальные перспективы. Диагностика и лечение осложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сборник научных трудов. Смоленск. 2001:32–38. [Zatevakhin I.I., Shchegolev A.A., Titkov B.E. Ulcerative gastroduodenal bleeding: the state of the problem and real prospects. Diagnosis and treatment of complicated forms of peptic ulcer of the stomach and duodenum. Collection of scientific papers. Smolensk. 2001:32–38. (In Russian)].
- Гостищев В.К., Евсеев М.А. Рецидив острых гастроудоденальных язвенных кровотечений. *Хирургия.* 2003;7:43–9. [Gostischev V.K., Evseev M.A. Relapse of acute gastroduodenal ulcerative bleeding. *Surgery.* 2003;7:43–9. (In Russian)].
- Машкин А.М., Чесноков Е.В., Ефанов А.В., Хойрыш А.А. Результаты лечения и профилактики язвенной болезни, осложненной желудочно-кишечными кровотечениями. *Хирургия в гастроэнтерологии.* 2014;6(10):22–25. [Mashkin A.M., Chesnokov E.V., Efanov A.V., Khoirysh A.A. Results of treatment and prevention of peptic ulcer disease complicated by gastrointestinal bleeding. *Surgery in gastroenterology.* 2014;6(10):22–25. (In Russian)].
- Аксенов И.В. Экстренные операции на высоте язвенных гастроудоденальных кровотечений. Материалы пленума правления российского общества хирургов «Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта». Воронеж. 2014:7. [Aksenov I.V. Emergency operations at the height of ulcerative gastroduodenal bleeding. Materials of the plenum of the Board of the Russian Society of Surgeons «Bleeding from the upper gastrointestinal tract». Voronezh. 2014:7. (In Russian)].
- Hawkey G.M., Cole A.T., McIntyre A.S., Long R.G., Hawkey C.J. Drug treatments in upper gastrointestinal bleeding: value of endoscopic findings as surrogate end points. *Gut.* 2001 Sep;49(3):372–379. DOI: 10.1136/gut.49.3.372

Оригинальные исследования

8. Афендулов С.А., Журавлев Г.Ю. Хирургическое лечение язвенной болезни. М., ГЭОТАР-Медиа. 2008:333. [Afendulov S.A., Zhuravlev G.Yu. Surgical treatment of peptic ulcer disease. M., GEOTAR-Media. 2008:333. (In Russian)].
9. Блажитко Е.М. Основные причины неудовлетворительных результатов лечения при гастродуоденальных кровотечениях. Третий съезд хирургов Сибири и Дальнего Востока: материалы съезда. Томск. Издательство «Иван Федоров». 2009:7–8. [Blagitko E.M. The main reasons for unsatisfactory treatment results in gastroduodenal bleeding. The Third Congress of surgeons of Siberia and the Far East: materials of the congress. Tomsk. Publishing house «Ivan Fedorov». 2009:7–8. (In Russian)].
10. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Гибадуллин Н.В. Выбор хирургической тактики при гастродуоденальных язвенных кровотечениях. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2001;160(2):18–21. [Zherlov G.K., Koshel A.P., Gibadullin N.V. The choice of surgical tactics for gastroduodenal ulcerative bleeding. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2001;160(2):18–21. (In Russian)].
11. Ефименко Н.А., Лысенко М.В., Асташов В.А. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв: современные взгляды и перспективы лечения. *Хирургия*. 2004;3:56–60. [Efimenko N.A., Lysenko M.V., Astashov V.A. Bleeding from chronic gastroduodenal ulcers: modern views and treatment prospects. *Surgery*. 2004;3:56–60. (In Russian)].
12. Ермолов А.С., Карасев Н.А., Турко А.П. Экстренная хирургическая помощь в Москве при острых заболеваниях органов брюшной полости. *Хирургия*. 2009;8:4–10. [Ermolov A.S., Karasev N.A., Turko A.P. Emergency surgical care in Moscow for acute diseases of the abdominal cavity. *Surgery*. 2009;8:4–10. (In Russian)].
13. Черепанин А.И. Язвенные гастродуоденальные кровотечения у больных с высоким операционно-анестезиологическим риском: Дис. док. мед. наук. М., 2001:169. [Cherepanin A.I. Ulcerative gastroduodenal bleeding in patients with high surgical and anesthesiological risk: Dis. Doctor of Medical Sciences. M., 2001:169. (In Russian)].
14. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв. *Хирургия*. 2003;3:43–49. [Pantsyrev Yu.M., Mikhalev A.I., Fedorov E.D. Surgical treatment of perforated and bleeding gastroduodenal ulcers. *Surgery*. 2003;3:43–49. (In Russian)].
15. Defreyne L., De Schrijver I., Decruyenaere J., Van Maele G., Ceelen W., De Looze D., Vanlangenhove P. Therapeutic decision-making in endoscopically unmanageable nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008;31(5):897–905. DOI: 10.1007/s00270-008-9320-x
16. Rösch J., Dotter C.T., Brown M.J. Selective arterial embolization. A new method for control of acute gastrointestinal bleeding. *Radiology*. 1972;102(2):303–306. DOI: 10.1148/102.2.303
17. Lang E.V., Picus D., Marx M.V., Hicks M.E. Massive arterial hemorrhage from the stomach and lower esophagus: impact of embolotherapy on survival. *Radiology*. 1990;177(1):249–252. DOI: 10.1148/radiology.177.1.2399325
18. Funaki B. Endovascular intervention for the treatment of acute arterial gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2002;31(3):701–713. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00025-0
19. Holme J.B., Nielsen D.T., Funch-Jensen P., Mortensen F.V. Transcatheter arterial embolization in patients with bleeding duodenal ulcer: an alternative to surgery. *Acta Radiol.* 2006;47(3):244–247. DOI: 10.1080/02841850600550690
20. Комаров Б.Д., Лосев Ю.А., Утешев Н.С. Применение эндоваскулярных методов диагностики и остановки острых желудочно-кишечных кровотечений. *Вестник хирургии им. Грекова*. 1977;10:30–35. [Komarov B.D., Losev Yu.A., Uteshev N.S. Application of endovascular methods of diagnosis and stopping acute gastrointestinal bleeding. *Bulletin of Surgery named after Grekov*. 1977;10:30–35. (In Russian)].
21. Белозеров Г.Е. Рентгенэндоваскулярная эмболизация артерий при кровотечениях различной этиологии. *Здравоохранение и медицинская техника*. 2005;24(10):30–32. [Belozеров Г.Е. X-ray endovascular embolization of arteries in bleeding of various etiologies. *Healthcare and medical equipment*. 2005;24(10):30–32. (In Russian)].
22. Максимов А.А. Малоинвазивные вмешательства при кровотечениях из верхних отделов пищеварительного тракта у больных с высоким операционным риском. 2007:136. [Maksimov A.A. Minimally invasive interventions for bleeding from the upper digestive tract in patients with high operational risk. 2007:136. (In Russian)].
23. Loffroy R., Favelier S., Pottecher P., Estivalet L., Genson P.Y., Gehin S., Cercueil J.P., Krausé D. Transcatheter arterial embolization for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Indications, techniques and outcomes. *Diagn. Interv. Imaging*. 2015;96(7–8):731–744. DOI: 10.1016/j.diii.2015.05.002
24. Frisoli J.K., Sze D.Y., Kee S. Transcatheter embolization for the treatment of upper gastrointestinal bleeding. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2004;7(3):136–142. DOI: 10.1053/j.tvir.2005.02.006
25. Kadir S., Lundell C., Saeed M. Celiac, superior, and inferior mesenteric arteries. S.Kadir (Ed.). *Atlas of normal and variant angiography anatomy, WB Saunders, Philadelphia*. 1991:297–308.
26. Станулис А.И. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. *Хирургия*. 2001;3:4–7. [Stanulis A.I. Surgical treatment of gastroduodenal bleeding of ulcerative etiology. *Surgery*. 2001;3:4–7. (In Russian)].
27. Лебедев Н.В., Климов А.Е. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв. *Хирургия*. 2009;2:33–37. [Lebedev N.V., Klimov A.E. Prognosis of recurrent bleeding from gastroduodenal ulcers. *Surgery*. 2009;2:33–37. (In Russian)].
28. Laine L., Jensen D.M. Management of patients with ulcer bleeding. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(3):345–360; quiz 361. DOI: 10.1038/ajg.2011.480
29. Лебедев Н.В., Климов А.Е. Язвенные гастродуоденальные кровотечения. Издательство БИНОМ. 2010:176. [Lebedev N.V., Klimov A.E. Ulcerative gastroduodenal bleeding. BINOM Publishing House. 2010:176. (In Russian)].
30. Rockall T.A., Logan R.F., Devlin H.B., Northfield T.C. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38(3):316–321. DOI: 10.1136/gut.38.3.316
31. Masaoka T., Suzuki H., Hori S., Aikawa N., Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22(9):1404–1408. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04762.x
32. Loffroy R., Rao P., Ota S., De Lin M., Kwak B.K., Geschwind J.F. Embolization of acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage resistant to endoscopic treatment: results and predictors of recurrent bleeding. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2010;33(6):1088–1100. DOI: 10.1007/s00270-010-9829-7
33. Sung J.J., Tsoi K.K., Lai L.H., Wu J.C., Lau J.Y. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Gut*. 2007;56(10):1364–1373. DOI: 10.1136/gut.2007.123976
34. Пархоменко И.Е. Выбор лечебной тактики при остром язвенном гастродуоденальном кровотечении на основании прогнозирования его динамики и исхода. Воронеж. 2007:15. [Parkhomenko I.E. The choice of therapeutic tactics for acute ulcerative gastroduodenal bleeding based on the prediction of its dynamics and outcome. Voronezh. 2007:15. (In Russian)].
35. Loffroy R., Guiu B., Cercueil J.P., Lepage C., Latournerie M., Hillon P., Rat P., Ricolfi F., Krausé D. Refractory bleeding from gastroduodenal ulcers: arterial embolization in high-operative-risk patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2008;42(4):361–367. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180319177
36. Mirsadraee S., Tirukonda P., Nicholson A., Everett S.M., McPherson S.J. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: a systematic review. *Clin. Radiol.* 2011;66(6):500–509. DOI: 10.1016/j.crad.2010.11.016
37. Ichiro I., Shushi H., Akihiko I., Yasuyuki Y. Empiric transcatheter arterial embolization for massive bleeding from duodenal ulcers: efficacy and complications. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2011;22(7):911–916. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.03.001
38. Jensen D.M., Eklund S., Persson T., Ahlbom H., Stuart R., Barkun A.N., Kuipers E.J., Mössner J., Lau J.Y., Sung J.J., Kilhamn J., Lind T. Reassessment of Rebleeding Risk of Forrest IB (Oozing) Peptic Ulcer Bleeding in a Large International Randomized Trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2017;112(3):441–446. DOI: 10.1038/ajg.2016.582
39. Lau J.Y.W., Pittayanon R., Wong K.T., Pinjaroen N., Chiu P.W.Y., Rerknimitr R., Holster I.L., Kuipers E.J., Wu K.C., Au K.W.L., Chan F.K.L., Sung J.J.Y. Prophylactic angiographic embolisation after endoscopic control of bleeding to high-risk peptic ulcers: a randomised controlled trial. *Gut*. 2019;68(5):796–803. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316074

Информация об авторах/Information about the authors

Переходов Сергей Николаевич (Perekhodov Sergey N.) — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, проректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ORCID 0000-0002-6192-2581

Сницарь Артем Владимирович (Snitsar Artem V.) — заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова», ORCID 0000-0001-6053-4651

Карпун Николай Александрович (Karpun Nikolai A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; заместитель глав-

ного врача по медицинской части Московского клинического центра инфекционных болезней ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова», ORCID 0000-0002-5260-3247

Зеленин Дмитрий Александрович (Zelenin Dmitriy A.) — канд. мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи клинического медицинского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ORCID 0000-0001-6622-4734

Варфаломеев Станислав Игоревич (Varfalomeev Stanislav I.) — заведующий отделением эндоваскулярной хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова», ORCID 0000-0003-2871-872X

Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРОЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, Москва, Россия

Цель: анализ неврологических нарушений у пациентов с впервые выявленной тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП). **Материал и методы.** В исследование включены обращения врачей, заподозривших ТТП, а также проанализированы данные о проявлениях болезни у 40 пациентов с ТТП. **Результаты.** Из 208 обращений в связи с подозрением на ТТП и направления образцов плазмы для исследования активности ADAMTS13 неврологи обратились в 2% случаев. Диагноз ТТП подтвержден у 40 пациентов, из них у 31 (77,5%) отмечены неврологические нарушения, у 9 (22,5%) неврологических нарушений не было. Пациенты с неврологическими нарушениями были старше пациентов без неврологических нарушений (медианы 37 лет и 31 год, $p = 0,006$). Неврологические нарушения реже наблюдались при ТТП, ассоциированной с беременностью ($p = 0,008$). Среди неврологических симптомов были нарушения речи (40%), головная боль (30%), когнитивный дефицит (32,5%), угнетение сознания (22,5%), парезы (25%), нарушения чувствительности (20,5%), судороги (10%). При магнитной резонансной томографии/компьютерной томографии (МРТ/КТ) выявлены ишемический инсульт у 47,5%, геморрагический инсульт у 15%. У 6 пациентов, несмотря на неврологическую симптоматику, при МРТ/КТ патология не выявлена. У 4 пациентов при отсутствии неврологических симптомов при МРТ/КТ выявлены ишемические очаги в головном мозге. Умерли 8 пациентов: 2 от сепсиса, 6 от ишемического инсульта. У выживших пациентов после достижения ремиссии неврологическая симптоматика регрессировала. **Заключение.** Неврологические симптомы выявляются у большинства пациентов с ТТП. МРТ/КТ головного мозга необходимо выполнять всем пациентам с ТТП.

Ключевые слова: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; неврологические симптомы; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография.

Для цитирования: Галстян Г.М., Клебанова Е.Е., Мамлеева С.Ю., Федорова С.Ю., Дроков М.Ю., Яцык Г.А. Неврологические нарушения у пациентов с тромботической тромбоцитопенической пурпурой. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):41–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49>

Для корреспонденции: Галстян Геннадий Мартинович — e-mail: gengalst@gmail.com

Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Fedorova S.Yu., Drovok M.Yu., Yatsyk G.A.

NEUROLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

National Medical Research Center of Hematology, 125167, Moscow, Russia

Aim: to analyze the first neurological manifestation in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). **Material and methods.** The appeals from physicians who suspected TTP were included in the study. The neurological symptoms in 40 patients with TTP were also analyzed. **Results.** Among 208 physician appeals about the suspicion of TTP and the referral of plasma samples for testing of ADAMTS13 activity, there were 2% of neurologists. The diagnosis of TTP was confirmed in 40 patients. 9 (22.5%) had no neurological symptoms, and 31 (77.5%) had neurological disorders. Patients with neurological symptoms were older than patients without neurological symptoms (median 37 years and 31 years, $p = 0.006$). Neurological symptoms were less frequently observed in pregnancy-associated TTP ($p = 0.008$). Among neurological symptoms there were speech disorders (40%), headache (30%), cognitive deficits (32.5%), depression of consciousness (22.5%), paresis (25%), sensation disorders (20.5%), seizures (10%). Magnetic resonance imaging/computed tomography (MRI/CT) revealed ischemic stroke in 47.5%, hemorrhagic stroke in 15%. In 6 patients, despite neurological symptoms, no pathology was detected with MRI/CT. In 4 patients, in the absence of neurological symptoms, MRI/CT revealed ischemic foci in the brain. 8 patients died: 2 patients died from sepsis, 6 - from ischemic stroke. In surviving patients, neurological symptoms regressed after remission. **Conclusion.** Neurological symptoms are detected in most patients with TTP. Brain MRI/CT should be performed in all patients with TTP.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura; neurological symptoms; magnetic resonance imaging; computed tomography.

For citation: Galstyan G.M., Klebanova E.E., Mamleeva S.Yu., Fedorova S.Yu., Drovok M.Yu., Yatsyk G.A. Neurological disorders in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):41–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-41-49>

For correspondence: Gennady M. Galstyan — e-mail: gengalst@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.09.2022

Неврологические нарушения занимают значительное место в клинических проявлениях тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП). Именно их впервые наблюдал в 1924 г. американский врач венгерского про-

исхождения Eli Moschcowitz у 16-летней девушки, у которой внезапно появились слабость, лихорадка, парезы левых конечностей, лицевого нерва, положительный рефлекс Кернига, петехии на коже, анемия, затем разви-

лась кома, и спустя две недели после появления первых клинических симптомов она умерла. На аутопсии, несмотря на выявленную тромбоцитопению, обнаружены множественные тромбы в мелких артериолах. Впоследствии это заболевание было названо именем врача, его описавшим, — болезнью Мошковица, или ТТП. Патогенез заболевания был установлен лишь спустя почти 70 лет, когда был идентифицирован плазменный белок, регулирующий взаимодействие тромбоцитов с фактором фон Виллебранда — металлопротеиназа ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif) [1], функцией которой является расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда, секретируемых эндотелиальными клетками. Установлено, что причиной ТТП является дефицит ADAMTS13, в результате чего не происходит расщепление мультимеров фактора фон Виллебранда — они связываются с тромбоцитами, формируя агрегаты, которые окклюдуют артериолы, что, с одной стороны, приводит к тромбоцитопении потребления, а с другой — к ишемии органов [2]. Эритроциты, перемещаясь по окклюзированным сосудам, подвергаются разрушению, и возникает механический гемолиз.

В одной из первых статей, посвященных анализу неврологических проявлений при ТТП и включившей опубликованные описания более 300 клинических наблюдений с 1925 по 1967 г., было отмечено, что неврологические нарушения выявлялись у 90% пациентов, а у 47–60% пациентов болезнь манифестировала с неврологических расстройств [3]. Спустя полвека китайские авторы, анализируя проявления ТТП, также отметили неврологические расстройства у 91% пациентов [4]. При этом, хотя тромбы при ТТП возникают во всех тканях и органах, признаки тяжелого поражения легких выявлялись всего у 1,4% пациентов [5], а острая почечная недостаточность у 20% пациентов, редко выявляются поражения печени [6].

Неврологические нарушения входят в классическую пентаду симптомов ТТП (анемия, тромбоцитопения, лихорадка, неврологические расстройства, почечная дисфункция), описанную E.L. Amorosi и J.E. Ultman в 1966 г. [7]. В то же время в клинической картине у пациентов с ТТП на первый план нередко выступают гематологические нарушения в виде выраженной анемии, гемолиза, тромбоцитопении, геморрагического синдрома, которые «маскируют» неврологическую симптоматику, пациенты попадают под наблюдение гематологов, и неврологии уделяется меньшее внимание. Более того, при проведении патогенетического лечения ТТП неврологическая симптоматика может полностью регрессировать [8].

Цель настоящей работы — анализ неврологических нарушений у пациентов с впервые выявленной ТТП.

Материал и методы

В декабре 2019 г. на базе экспресс-лаборатории отделения реанимации ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была организована служба по определению активности ADAMTS13 и ингибитора ADAMTS13 в плазме. В различных регионах России в случае возникновения у врача подозрения на ТТП кровь набира-

ли в пробирки с 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1, центрифугировали с ускорением 1620 g в течение 15 мин, отделяли плазму, которую хранили при температуре -20°C в течение 1–2 дней до вызова курьера. Доставка замороженной плазмы в экспресс-лабораторию ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России осуществлялась курьерской службой в холодном контейнере. Активность ADAMTS13 определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Technozym® (Technoclon GmbH, Австрия) на иммунологическом анализаторе Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкциями производителей. Для ТТП диагностически значимой считали активность ADAMTS13 $< 10\%$. При выявлении активности ADAMTS13 $< 10\%$ методом смешивания определяли наличие ингибитора ADAMTS13, титр которого определяли в единицах Бетезда. Для выполнения теста смешивания исследуемую плазму предварительно подогревали до 56°C в течение 1 ч, чтобы инактивировать в ней эндогенную активность ADAMTS13, затем инкубировали плазму при 37°C в течение 1 ч. После этого смешивали исследуемую плазму с нормальной донорской плазмой в различных соотношениях (1:1; 2:1; 4:1; 8:1) и инкубировали в течение 4 ч, после чего определяли резидуальную активность ADAMTS13, рассчитывали титр ингибитора [9]. При возможности транспортировки пациентов переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В настоящее исследование включены только первичные обращения врачей из различных медицинских учреждений России при возникновении у них подозрения на наличие у пациента ТТП. В исследование не включены повторные обращения (выявление рецидивов, оценка активности ADAMTS13 в динамике и т.д.). При обращении лечащего врача по поводу диагностики указывали количество тромбоцитов крови, сывороточную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), результаты прямой пробы Кумбса, концентрацию гемоглобина крови, концентрацию креатинина в сыворотке крови, опционально — наличие шистоцитов. Если имелось сопутствующее заболевание, указывали это заболевание.

Проведен анализ первичных обращений лечащих врачей пациентов старше 18 лет по поводу предполагаемого диагноза ТТП. Регистрировали специальность врачей, у которых возникло это подозрение. Проанализированы также данные о клинических проявлениях и течении заболевания у 40 пациентов с доказанной ТТП, которые были занесены в регистр ТТП с 2019 по 2022 г. Все госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России пациенты были осмотрены неврологом, им выполнялись компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, при наличии показаний проводилась электроэнцефалография. Когнитивные расстройства оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [10].

Под клинической ремиссией ТТП понимали состояние, при котором достигались концентрация тромбоци-

тов крови $> 150 \times 10^9/\text{л}$, активность ЛДГ $< 1,5$ нормы (референсные значения лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 0–247 ЕД/л) после прекращения терапевтических плазмообменов более 30 дней. Согласно рекомендациям Международной консенсусной рабочей группы [11], под частичной ADAMTS13-ремиссией понимали состояние, при котором достигалась плазменная активность ADAMTS13 $\geq 20\%$ после прекращения плазмообменов, но менее 40% (нижняя граница референсного значения лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России); под полной ADAMTS13-ремиссией — состояние, когда плазменная активность ADAMTS13 была $> 40\%$ после прекращения плазмообменов.

Статистический анализ. Использовали методы описательной статистики. Учитывая распределение, отличное от нормального, для дальнейшей оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 (хи-квадрат), для таблиц 2×2 применяли точный тест Фишера. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ).

Результаты

Всего было проанализировано 208 обращений врачей различных специальностей в связи с подозрением на ТТП, среди них неврологи обратились в 2% случаев, в 53% случаев ТТП заподозрили гематологи, в 13% реаниматологи, в 10% нефрологи, в остальных единичных случаях врачи различных специальностей (кардиологи, генетики, хирурги, врачи-лаборанты и т.д.). Всего диагноз ТТП подтвердился у 40 взрослых пациентов, из них 28 пациентов получали лечение и наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 12 — в различных стационарах Российской Федерации. Из 40 пациентов у 7 была идентифицирована врожденная форма ТТП, у 33 приобретенная форма.

У 9 (22,5%) пациентов не было неврологических проявлений, в то время как у 31 (77,5%) из 40 пациентов ТТП манифестировала неврологическими нарушениями. Примечательно, что среди пациентов без неврологических проявлений был лишь 1 мужчина, а из 8 женщин у 7 (87,5%) ТТП была ассоциирована с беременностью. Среди пациентов, у которых были неврологические нарушения, ТТП, ассоциированная с беременностью, встречалась реже — у 8 (32,0%) из 25 женщин ($p = 0,008$, точный критерий Фишера). Пациенты с неврологическими нарушениями были значимо старше, чем пациенты без неврологических нарушений (Me 37 лет МКИ [32–49] и Me 31 год МКИ [26–32], $p = 0,006$, критерий Манна–Уитни). Таким образом, факторами, с которым было ассоциировано отсутствие неврологических нарушений симптоматики явились молодой возраст, а также ассоциация манифестации ТТП с беременностью.

У всех пациентов с ТТП имелись тромбоцитопения, геморрагический синдром, гемолитическая анемия, при этом пациенты с неврологическими нарушениями значимо не отличались от пациентов без неврологических

проявлений по количеству тромбоцитов крови (Me 13,0 МКИ [9–18] $\times 10^9/\text{л}$ против Me 13 МКИ [8–21] $\times 10^9/\text{л}$, $p = 0,971$), концентрации гемоглобина крови (Me 63 МКИ [57–70] г/л против Me 79 МКИ [73–82] г/л, $p = 0,085$) и концентрации ЛДГ в сыворотке крови (Me 1357 МКИ [773–2200] ЕД/л против 960 МКИ [662–1750] ЕД/л, $p = 0,265$).

Наиболее частой жалобой были нарушения речи в виде моторной афазии, дизартрии, парафазии, которые выявлялись у 40% пациентов с ТТП. Эти нарушения, как правило, были преходящими и исчезали после лечения. На головную боль в дебюте заболевания жаловались 30% пациентов. Обращал на себя внимание когнитивный дефицит, возникший при первой атаке ТТП у трети пациентов. Возникшие при первой атаке ТТП изменения поведения (например, ключом от автомобиля пытался открыть дверь в квартиру, попытки переключить каналы телевизора с помощью домашнего тапочка вместо пульта, дурашливость и т.п.) привели к тому, что до установления диагноза ТТП три пациента сначала наблюдались у психиатров. У каждого шестого пациента с ТТП при обострении возникли слуховые и/или зрительные галлюцинации. Реже отмечались фокальные судороги, выпадения полей зрения, парезы конечностей либо лицевого нерва. При обследовании положительный симптом Бабинского был у каждого пятого пациента, анизокория выявлена у 2 пациентов.

Всего МРТ и/или КТ головного мозга были выполнены у 33 пациентов. У оставшихся пациентов либо не было показаний к проведению исследования, либо из-за скоротечности заболевания обследование выполнить не успели. При МРТ/КТ головного мозга ишемические очаги выявлены почти у половины пациентов. У 6 пациентов, несмотря на наличие грубой неврологической симптоматики (афазия, гемипарез, парез лицевого нерва), при МРТ/КТ патология не выявлена. С другой стороны, у 4 пациентов даже при отсутствии жалоб и неврологических симптомов при МРТ/КТ выявлены ишемические очаги в головном мозге (рис. 1, 2).

Неврологические симптомы встречались среди пациентов как с приобретенной, так и врожденной формой ТТП. Среди 7 пациенток с врожденной формой ТТП у 6 ее проявления были ассоциированы с беременностью, неврологические симптомы (нарушения речи, гемипарез, судороги, угнетение сознания) были у 3 из 7 пациенток, при этом у одной пациентки кратковременно были зарегистрированы спутанность сознания, асимметрия лица, афазия, при этом не было изменений на МРТ/КТ, у одной пациентки после появления гемианопсии и нарушения речи при МРТ/КТ исследованиях выявлен ишемический инсульт, у одной — внутримозговое кровоизлияние.

Все пациенты с приобретенной формой ТТП получали лечение плазмообменами, глюкокортикостероидами. Пациенты с приобретенной формой ТТП, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, получали также ритуксимаб, у 14 из них проведена терапия каплацизумабом. Пациенты с врожденной формой ТТП получали лечение трансфузиями плазмы, плазмообменами. Выжили 32 из 40 пациентов. У всех

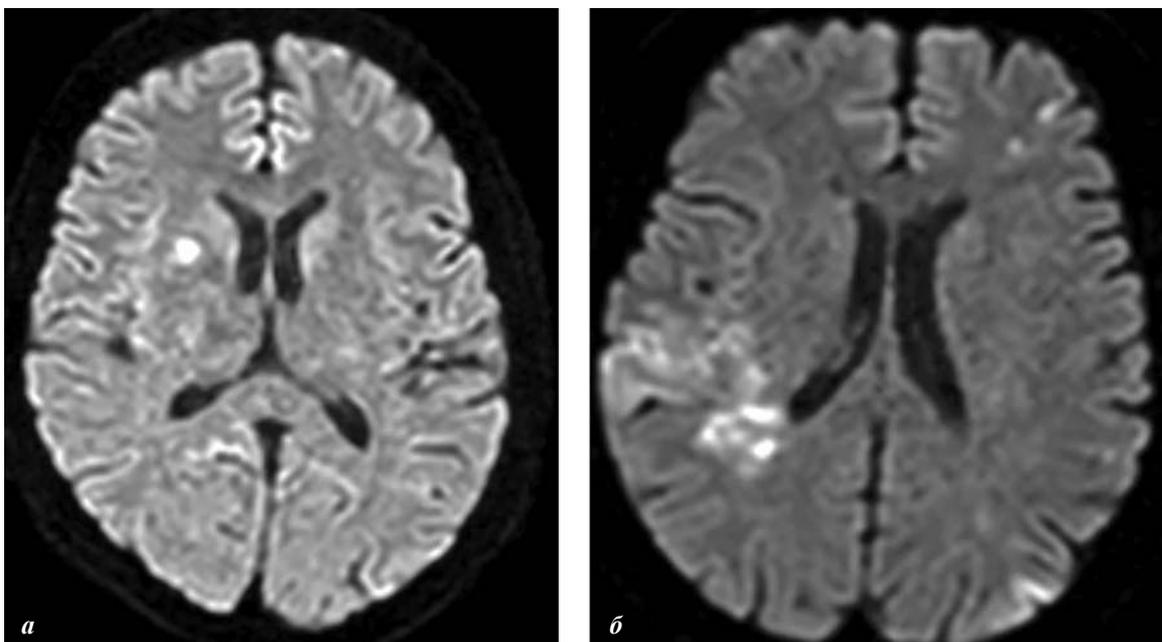


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентов с ТТП при ишемическом инсульте:

а — лакунарный инфаркт в острой стадии в передней ножке внутренней капсулы справа у пациентки 29 лет, режим DWI; *б* — очаги ишемии в правом и левом полушариях головного мозга у пациента 55 лет, режим DWI

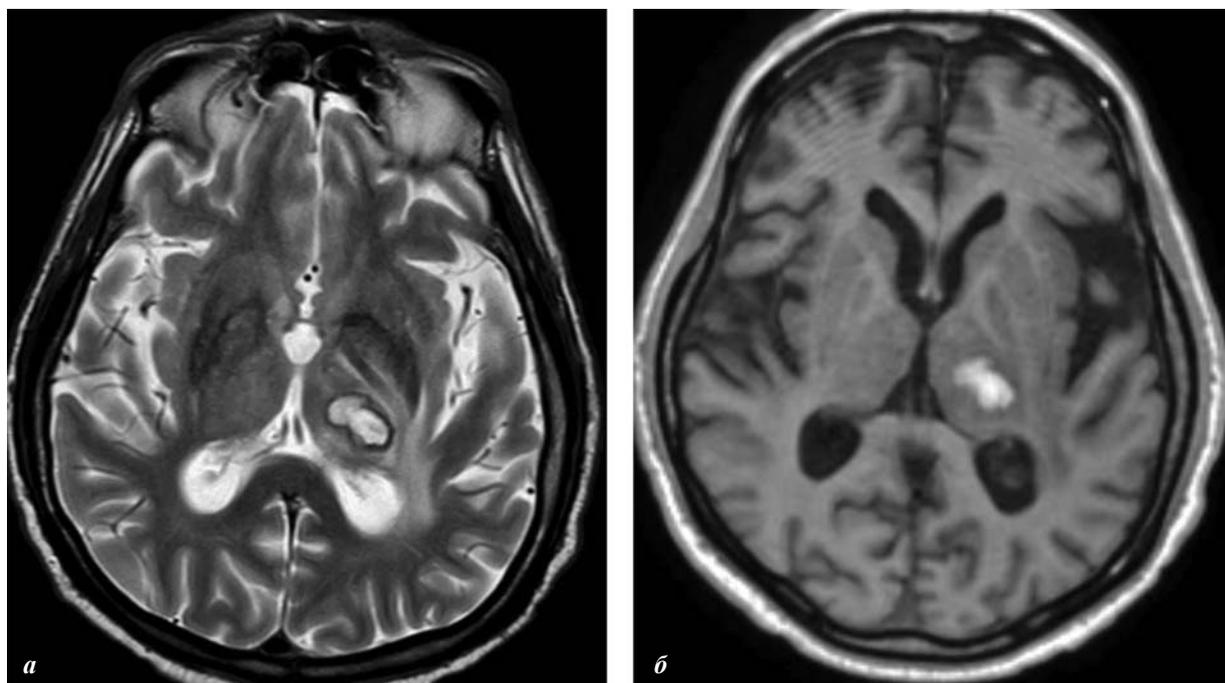


Рис. 2. МРТ головного мозга пациента 68 лет с внутримозговой гематомой в таламусе левого полушария головного мозга в поздней подострой стадии:

а — T2-взвешенное изображение (T2-ВИ); *б* — T1-взвешенное изображение (T1-ВИ)

достигнута клиническая ремиссия заболевания, у всех больных, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, достигнута также полная ADAMTS13-ремиссия. После достижения ремиссии заболевания у всех полностью регрессировали изменения сознания, очаговая неврологическая симптоматика и когнитивные нарушения.

Умерли 8 (20%) из 40 пациентов. У 2 пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, причиной смерти явился сепсис, у обоих была достигнута клиническая ремиссия ТТП и полная ADAMTS13-ремиссия, но у одного из этих пациентов в возрасте 83 лет ТТП развилась уже на фоне сепсиса, вызванного полирезистентной бактериальной флорой,

Неврологические проявления у 40 пациентов с ТТП

Неврологические нарушения	Описание	n (%)
Нарушения речи	Тотальная, моторная или сенсорно-амнестическая афазия, дизартрии	16 (40,0)
Головная боль	От умеренной до интенсивной, хроническая и острая, локальная и диффузная	12 (30,0)
Когнитивный дефицит	От умеренных когнитивных нарушений до деменции (по данным шкалы MMSE)	13 (32,5)
Угнетение сознания	От сопора до комы	9 (22,5)
Нарушения чувствительности	Астереогноз, гемипгипестезия в конечностях, гипестезия половины лица	8 (20,5)
Парезы	Спастический гемипарез, парез лицевого и подъязычного нервов по центральному типу, псевдобульбарный синдром	10 (25,0)
Судороги	Фокальные моторные	4 (10,0)
Нарушения зрения	Выпадение полей зрения	7 (17,5)
Галлюцинации	Зрительные, слуховые	6 (15,0)
Нистагм	Горизонтальный нистагм	2 (5,0)
Анизокория	S>D	2 (5,0)
Пирамидная симптоматика	С одной или двух сторон	9 (22,5)
МРТ/КТ ишемия	У 4 пациентов отсутствовали неврологические симптомы	19 (47,5)
МРТ/КТ геморрагии	В 3 случаях геморрагическое пропитывание ишемического очага, в 3 случаях — кровоизлияние	6 (15,0)

а у другого пациента 68 лет, страдавшего сахарным диабетом, сепсис вследствие травмы ноги развился через месяц после выписки из стационара, т.е. ни один из пациентов, лечившийся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, не умер непосредственно от ТТП. Остальные 6 умерших пациентов лечились в различных стационарах России, они умерли во время первого приступа ТТП от связанных с ней осложнений: отека мозга, ишемического инсульта, у 2 пациентов дополнительно выявлена тромбоэмболия легочной артерии, у одной — кровоизлияние в миокард. Ни в одном из этих случаев не было начато патогенетическое лечение ТТП, поскольку лечащие врачи, заподозрив это заболевание, ожидали ответа исследования плазмы на активности ADAMTS13, что занимало от нескольких дней до недели.

Обсуждение

В настоящей работе неврологические симптомы были выявлены у 77,5% пациентов с ТТП. По данным литературы [6, 12–15], неврологические расстройства обнаруживаются у 40–88% пациентов ТТП и могут проявляться от незначительных расстройств до серьезных нарушений. В различных исследованиях [4, 8, 12, 14] головную боль регистрировали у 25–42% пациентов, нарушения речи у 11%, нарушения сознания у 75%, когнитивные нарушения у 28%, фокальный дефицит 24,0–29,7%, обмороки у 11–12%, судороги у 8–51%, потерю зрения у 6,3–8%, инсульт у 6%, гемипарезы у 12,7%, кому у 4–12%. В настоящей работе в российской популяции пациентов спектр неврологических нарушений был несколько иным. Угнетение сознания было у 22,5% пациентов, что является неблагоприятным признаком, поскольку у пациентов с ТТП нарушение сознания по шкале комы Глазго менее 14 баллов ассоциируется с 9-кратным увеличением смертности по сравнению с теми, у которых нет нарушения сознания (20% против 2,2%) [16]. Частыми в российской популяции пациентов явились наруше-

ния речи, возникшие у 40%, и когнитивные расстройства, которые были у каждого третьего пациента. Нарушения чувствительности регистрировали у 20,5% пациентов. Неврологические симптомы при ТТП чаще всего обусловлены ишемией, но могут быть вызваны и кровоизлияниями. По данным итальянских авторов [13], у 75% пациентов с ТТП неврологические расстройства (судороги, транзиторная афазия, дизартрия, дезориентация, нарушение сознания) были первыми признаками заболевания.

Неврологические нарушения при ТТП наблюдаются значительно чаще, чем при других тромботических микроангиопатиях, в частности чем при атипичном гемолитико-уремическом синдроме (аГУС), который также проявляется тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и ишемическим повреждением органов. Если при ТТП неврологические симптомы выявляли в 83,3% случаев, то при аГУС — в 35% ($p < 0,001$), соответственно энцефалопатию в 69 и 5% ($p < 0,001$) [17]. Было показано, что частота возникновения неврологических нарушений при тромботических микроангиопатиях напрямую зависит от активности металлопротеиназы ADAMTS13. При активности ADAMTS13 < 10% чаще возникали неврологические нарушения, чем у пациентов с активностью ADAMTS13 $\geq 10\%$ (67,7 и 41,1%, $p = 0,001$) [18]. Тяжесть ТТП косвенно отражает и так называемая плазменная шкала (Plasmic score), которая разработана для выявления пациентов с низкой активностью ADAMTS13 [19]. В проспективном исследовании [20] изучили связь между плазменной шкалой и неврологическими симптомами при 47 эпизодах ТТП у 34 пациентов. Неврологические симптомы на момент госпитализации были выявлены в 74,5% случаев, их инцидентность была больше при плазменной шкале 7 и 6 баллов по сравнению с 5 баллами.

Помимо низкой активности ADAMTS13 при ТТП для развития поражения того или иного органа имеет значение скорость кровотока в нем, а точнее — напряжение

сдвига. Под напряжением сдвига (shear stress) понимают силу, прикладываемую к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающей смещение нижележащих слоев относительно друг друга. Кровь контактирует с эндотелием, который является пластом ламинарного потока, не способным к движению, вытягиваясь в направлении движения крови [21]. Высокое напряжение сдвига способствует переходу молекулы ADAMTS13 из закрытой конформации в открытую конформацию, что обнажает аутоантигенное ядро для ингибитора ADAMTS13 при приобретенной ТТП [22]. Большинство пациентов с приобретенной ТТП имеют антитела против спейсерного домена ADAMTS13, поэтому в органах, в которых больше напряжение сдвига, происходит большая инактивация ADAMTS13 [23]. Циркуляция крови в легких, печени, почках происходит в условиях низкого напряжения сдвига, в отличие от головного мозга, где выше напряжение сдвига [6]. Еще одним объяснением вовлечения ЦНС в патологический процесс при ТТП является то, что в условиях высокого напряжения сдвига из закрытой в открытую конфигурацию переходят мультимеры фактора фон Виллебранда. При дефиците ADAMTS13 происходит аккумуляция этих гиперактивных открытых мультимерных форм фактора фон Виллебранда, которые приводят к агрегации тромбоцитов и микротромбозам в ЦНС [6].

В результате среди пациентов с ТТП даже в состоянии ремиссии при активности ADAMTS13 $\leq 70\%$ ишемический инсульт возникал чаще, чем при активности ADAMTS13 $> 70\%$ (соответственно 27,6 и 0% $p = 0,007$) [24]. При сопоставлении с общей популяцией населения, равной по полу и возрасту, частота инсульта у пациентов, даже уже перенесших острую атаку ТТП, была выше в 5 раз [24].

Учитывая частые неврологические проявления, в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России всем пациентам с ТТП, вне зависимости от наличия неврологических нарушений, стали выполнять нейровизуализацию головного мозга. В результате ишемические изменения на МРТ и КТ были обнаружены почти у половины пациентов с ТТП, и это притом, что не всем пациентам в регионах эти методы исследования успели и смогли выполнить. Более того, у 4 пациентов признаки ишемии головного мозга были выявлены даже при отсутствии жалоб и неврологической симптоматики. Другие авторы [17] также не обнаружили корреляции между наличием неврологических симптомов и находками при нейровизуализации. Эти результаты отличаются от данных итальянских авторов [13], согласно которым среди 13 пациентов с ТТП, имевших неврологические жалобы, в 92% случаев не выявили изменений при нейровизуализации, но в этой работе в 13 случаях выполнялось КТ головного мозга и лишь в 3 случаях МРТ. В то же время известно, что при диагностике ишемического инсульта чувствительность МРТ, прежде всего диффузионно-взвешенной МРТ, почти в 3 раза выше, чем КТ головного мозга [25]. При обследовании с помощью МРТ 33 эпизодов обострения ТТП изменения

были выявлены в 82% ($n = 27$) случаев [8]. Поэтому МРТ-исследование головного мозга при ТТП должно носить скрининговый характер и выполняться всем пациентам с впервые выявленной ТТП, вне зависимости от наличия у них неврологических симптомов.

Интерес представляет выявленный феномен более низкой частоты выявления неврологических нарушений при ТТП у беременных женщин, которому может быть дано несколько объяснений. Во-первых, беременные это более молодой контингент пациентов, а как было показано выше, с неврологическими проявлениями ассоциируется, как правило, старший возраст пациентов. Во-вторых, беременные обычно находятся под более тщательным наблюдением акушеров, у них рано выявляются изменения показателей крови, нередко до возникновения грубых клинических симптомов, характерных для ТТП. Кроме того, у акушеров имеется настороженность в отношении всей группы тромботических микроангиопатий (ТТП, гемолитико-уремический синдром, HELLP), и они рано начинают патогенетическую терапию, нередко до подтверждения диагноза.

Врожденная форма ТТП встречается реже приобретенной. Согласно данным французского регистра, врожденная форма заболевания была выявлена в 2,7% случаев [26], однако в настоящем исследовании она была установлена у 7 (17,5%) из 40 пациентов. Среди пациентов с врожденной формой ТТП были только женщины, причем у 6 из 7 из них манифестация ТТП была ассоциирована с беременностью. Столь частое выявление врожденной формы ТТП среди беременных не является случайностью. Часто именно первая беременность является триггером клинических проявлений врожденной формы ТТП. По данным французского регистра [26], среди женщин, у которых ТТП манифестировала во время первой беременности, врожденная форма выявлялась в 45% случаев. Согласно российским данным, врожденная форма диагностировалась у 40% беременных с ТТП [27]. В настоящем исследовании неврологические симптомы выявлялись у 3 (42,9%) из 7 пациенток с ТТП, ассоциированной с беременностью, причем были как ишемические, так и геморрагические изменения в ЦНС. Редкость заболевания в целом, а еще большая редкость врожденной формы ТТП не позволили установить статистические значимые различия в частоте выявления неврологических симптомов между врожденной и приобретенной формами заболевания.

Как у пациенток с врожденной формой, так и у всей группы в целом при ассоциации ТТП с беременностью неврологические нарушения встречались реже. Это можно объяснить более молодым возрастом пациенток детородного возраста, а следовательно, и меньшими возрастными сосудистыми изменениями, что даже при обострении ТТП не всегда реализовывалось острым нарушением мозгового кровообращения. Кроме того, всегда имеется настороженность акушеров в отношении синдромов тромботической микроангиопатии, а следовательно, диагностика и начало терапии у беременных начинаются раньше.

Вовремя начатое патогенетическое лечение ТТП позволило у всех пациентов достигнуть клинической ремиссии, что привело к полному регрессу неврологической симптоматики. Об обратимости неврологических нарушений при ТТП свидетельствует целый ряд клинических наблюдений. Описан пациент с рефрактерным течением ТТП, у которого заболевание манифестировало нарушением сознания, комой, длившейся 17 сут [28]. После проведения плазмообменов и назначения глюкокортикостероидных гормонов сознание у него полностью восстановилось, была достигнута клиническая ремиссия ТТП. В другом наблюдении 36-летний мужчина поступил в связи с парезом правой руки, лицевого нерва справа, нарушением речи, которые развились за несколько часов до госпитализации. В клиническом анализе крови — гемоглобин 74 г/л, тромбоциты 11×10^9 /л, фрагментированные эритроциты, гематурия. Подтвержден диагноз ТТП. При КТ головного мозга изменения не обнаружены. Начато лечение плазмообменами, через 12 дней пациент был выписан без неврологической симптоматики [29]. В ретроспективном исследовании, в которое были включены 47 эпизодов ТТП, возникшие у 46 пациентов с 1997 по 2007 г., показано, что у всех выживших пациентов (81%) радиологические изменения носили обратимый характер. При этом корреляционный анализ не выявил связи между наличием нарушений, выявленных при МРТ головного мозга в остром периоде, и функциональным восстановлением пациентов к моменту выписки [8].

Обратимость неврологической симптоматики при ТТП объясняется тем, что тромбы в интракраниальных микрососудах, приводящие к разной степени выраженности ишемии и гипоксии мозга [28], состоят из тромбоцитов и фактора фон Виллебранда, в них содержится очень небольшое количество фибрина, поскольку в процессе тромбообразования при ТТП не происходит активации свертывания и отложения фибрина [2], в результате при вовремя начатом патогенетическом лечении происходит восстановление проходимости окклюзированных сосудов.

О значении неврологических нарушений свидетельствует и их роль в исходах заболевания. Все случаи смерти пациентов во время обострения ТТП в настоящей работе были обусловлены ишемическим инсультом, отеком мозга, вклиниванием. Два случая смерти от сепсиса не были вызваны ТТП и произошли у пациентов, уже перенесших атаку ТТП. По данным S. Sukumar и соавт. [30], изучивших данные 222 пациентов с ТТП, включенных в регистр Университета штата Огайо и регистр Джона Хопкинса с 2003 по 2020 г., при первой манифестации ТТП умерли 9 пациентов, из них 7 человек от ишемического инсульта. Среди переживших первые атаки ТТП сердечно-сосудистые заболевания были основными причинами смерти (в 27,6% случаев), среди них треть от ишемического инсульта.

ТТП — редкое заболевание. В США ежегодно выявляется 3,1 случая ТТП на 1 000 000 населения, а с учетом больных в ремиссии заболеваемость составляет 19 случаев на 1 000 000 населения [31]. Во Франции распро-

страненность ТТП составляет 13 человек на 1 000 000 населения [26]. Эпидемиологические данные по ТТП в России отсутствуют, но, учитывая, что население в США в 2 раза больше, можно ожидать в России 10 случаев на 1 000 000 населения. В настоящее время в Российском регистре ТТП имеются сведения лишь о 48 больных, то есть многие случаи ТТП не диагностируются. Учитывая частые неврологические проявления, можно предположить, что многие пациенты попадают под наблюдение неврологов. В то же время доля обращений в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России неврологов, заподозривших ТТП, составила лишь 2%. Очевидно, что эта цифра не полностью отражает информированность неврологов о ТТП, поскольку многие из пациентов с инсультами переводятся в отделения реанимации, и за диагностикой обращаются уже врачи-реаниматологи. Ко многим пациентам с неврологическими нарушениями при выявлении у них анемии и тромбоцитопении сразу же вызывается врач-гематолог, и уже он обращается за диагностикой ТТП и направляет плазму для исследования на активность ADAMTS13. Однако далеко не во всех стационарах наряду с неврологическим отделением есть гематологическое отделение или консультант-гематолог. Поэтому при выявлении у пациента с тромбоцитопенией и анемией ишемического инсульта и/или геморрагического пропитывания зоны ишемического инсульта, а также при наличии неврологических симптомов даже в отсутствии изменений на КТ и/или МРТ, необходимо исключить ТТП и направить плазму крови для исследования активности ADAMTS13.

Заключение

Неврологические расстройства являются частым первым проявлением ТТП, они диагностируются у большинства пациентов. Глубина тромбоцитопении и выраженность микроангиопатического гемолиза не определяют частоту развития неврологических нарушений. Наименьший риск их развития — у молодых женщин, а также при ТТП, ассоциированной с беременностью. Если ТТП не ассоциирована с беременностью и возникает в старшей возрастной группе, риск манифестации заболевания неврологическими нарушениями высок. Сочетание выраженной тромбоцитопении, анемии, признаков гемолиза с неврологическими расстройствами требует обязательного исследования плазменной активности ADAMTS13.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Furlan M., Robles R., Lämmle B., Lammle B., Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996;87:4223–4234. DOI: 10.1182/blood.v87.10.4223.bloodjournal87104223
2. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130:1181–1188. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431
3. Silverstein A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurologic manifestations. *Arch. Neurol.* 1968;18:358–362.

4. Huang F., Li X.P., Xu, Y., Li X.Y., Li D.R., Hao Y., Yu Z.Q., Jin J., Wang J. Clinical characteristics and outcomes of adult patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: A single center retrospective study. *Ann. Palliat. Med.* 2021;10:5351–5358. DOI: 10.21037/apm-21-759
5. Nokes T., George J.N., Vesely S.K., Awab A. Pulmonary involvement in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur. J. Haematol.* 2014;92:156–163. DOI: 10.1111/ejh.12222
6. Hosler G.A., Cusumano A.M., Hutchins G.M. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome are distinct pathologic entities. A review of 56 autopsy cases. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003;127:834–839. DOI: 10.5858/2003-127-834-TTPAHU
7. Amorosi E.L., Ultman J.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:139–159.
8. Burrus T.M., Wijidicks E.F., Rabinstein A.A. Brain lesions are most often reversible in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Neurology*. 2009;73:66–70. DOI: 10.1212/WNL.0B013E3181AAEA1B
9. Vendramin C., Thomas M., Westwood J.-P., Scully M. Bethesda assay for detecting inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *TH Open*. 2018;2:e329–e333. DOI: 10.1055/s-0038-1672187
10. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12:189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
11. Cuker A., Cataland S.R., Coppo P., de la Rubia J., Friedman K.D., George J.N., Knoebel P.N., Kremer Hovinga J.A., Lämmle B., Matsumoto M., Pavenski K., Peyvandi F., Sakai K., Sarode R., Thomas M.R., Tomiyama Y., Veyradier A., Westwood J.P., Scully M. Redefining Outcomes in Immune TTP: an International Working Group Consensus Report. *Blood*. 2021;137(14):1855–61. DOI: 10.1182/blood.202009150
12. Benhamou Y., Boelle P.Y., Baudin B., Ederhy S., Gras J., Galicier L., Azoulay E., Provôt F., Maury E., Pène F., Mira J.P., Wynckel A., Presse C., Poullin P., Halimi J.M., Delmas Y., Kanouni T., Seguin A., Mousson C., Servais A., Bordessoulle D., Perez P., Hamidou M., Cohen A., Veyradier A., Coppo P. Cardiac troponin-i on diagnosis predicts early death and refractoriness in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. experience of the french thrombotic microangiopathies reference center. *J. Thromb. Haemost.* 2015;13:293–302. DOI: 10.1111/jth.12790
13. Meloni G., Proia A., Antonini G., De Lena C., Guerrisi V., Capria S., Trisolini S.M., Ferrazza G., Sideri G., Mandelli F. Thrombotic thrombocytopenic purpura: prospective neurologic, neuroimaging and neurophysiologic evaluation. *Haematologica*. 2001;86:1194–1199.
14. Blombery P., Kivivali L., Pepperell D., Mcquillen Z., Engelbrecht S., Polizzotto M.N., Phillips L.E., Wood E., Cohnsey S. Diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Australia: Findings from the first 5 years of the Australian TTP/thrombotic microangiopathy registry. *Int. Med. J.* 2016;46:71–79. DOI: 10.1111/imj.12935
15. Chiasakul T., Cuker A. Clinical and laboratory diagnosis of TTP: an integrated approach. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Progr.* 2018;530–538. DOI: 10.1182/ASHEDUCATION-2018.1.530
16. Alwan F., Vendramin C., Vanhoorelbeke K., Langley K., McDonald V., Austin S., Clark A., Lester W., Gooding R., Biss T., Dutt T., Cooper N., Chapman O., Cranfield T., Douglas K., Watson H.G., van Veen J.J., Sibson K., Thomas W., Manson L., Hill Q.A., Benjamin S., Ellis D., Westwood J.P., Thomas M., Scully M. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;130:466–471. DOI: 10.1182/BLOOD-2016-12-758656
17. Weil E.L., Rabinstein A.A. Neurological manifestations of thrombotic microangiopathy syndromes in adult patients. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2021;51:1163–1169. DOI: 10.1007/s11239-021-02431-5
18. Berti de Marinis G., Novello S., Ferrari S., Barzon I., Cortella I., Businaro M.A., Fabris F., Lombardi A.M. Correlation between ADAMTS13 activity and neurological impairment in acute thrombotic microangiopathy patients. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016;42:586–592. DOI: 10.1007/s11239-016-1395-7
19. Bendapud P.K., Hurwitz S., Fry A., Marques M.B., Waldo S.W., Li A., Sun L., Upadhyay V., Hamdan A., Brunner A.M., Gansner J.M., Viswanathan S., Kaufman R.M., Uhl L., Stowel C.P., Dzik W.H., Makar R.S. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4:e157–e164. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1
20. Thiago J., Castro D.S., Rittner L., Appenzeller S., Yamaguti-Hayakawa G.G., Colella M., De P.E.V., Bizzacchi J.M.A., Reis F., Orsi F.A. Association of plasmic score with neurological symptoms in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). *Blood*. 2019;5:94–95. DOI: 10.1182/blood-2019-129144
21. Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico T.J., Ridger V., Roddie H., Evans P.C. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17:52–63. DOI: 10.1038/s41569-019-0239-5
22. South K., Luken B.M., Crawley J.T.B., Phillips R., Thomas M., Collins R.F., Deforche L., Vanhoorelbeke K., Lane D.A. Conformational activation of ADAMTS13. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:18578–18583. DOI: 10.1073/pnas.1411979112
23. Luken B.M., Turenhout E.A.M., Hulstein J.J.J., Van Mourik J.A., Fijnheer R., Voorberg J., 2005. The spacer domain of ADAMTS13 contains a major binding site for antibodies in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb. Haemost.* 2005;93:267–274. DOI: 10.1160/TH04-05-0301
24. Upreti H., Kasmani J., Dane K., Braunstein E.M., Streiff M.B., Shanbhag S., Moliterno A.R., John Sperati C., Gottesman R.F., Brodsky R.A., Kickler T.S., Chaturvedi S. Reduced ADAMTS13 activity during TTP remission is associated with stroke in TTP survivors. *Blood*. 2019;134:1037–1045. DOI: 10.1182/blood.2019001056
25. Zhang X.-H., Liang H.-M. Systematic review with network meta-analysis. Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16360. DOI: 10.1097/md.0000000000001636
26. Mariotte E., Azoulay E., Galicier L., Rondeau E., Zouiti F., Boisseau P., Poullin P., de Maistre E., Provôt F., Delmas Y., Perez P., Benhamou Y., Stepanian A., Coppo P., Veyradier A. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 deficiency (thrombotic thrombocytopenic purpura): A cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016;3:e237–e245. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7
27. Галстян Г.М., Шмаков Р.Г., Клебанова Е.Е., Троицкая В.В., Двирнык В.Н., Суринов В.Л., Пшеничникова О.С., Познякова Ю.М., Полушкина Е.С., Гапонова Т.В., Мамлеева С.Ю., Пырегов А.В., Рогачевский О.В., Сысоева Е.П., Цветаева Н.В. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных: родоразрешать нельзя прерывать. Где поставить запятую? *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(1):42–61. [Galstyan G.M., Shmakov R.G., Klebanova E.E., Troitskaya V.V., Dvirnyk V.N., Surinov V.L., Pshenichnikova O.S., Poznyakova Y.M., Polushkina E.S., Gaponova T.V., Mamleeva S.Yu., Pyregov A.V., Rogachevsky O.V., Sysoeva E.P., Tsvetaeva N.V. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnant women: delivery must not be interrupted. Where should I put a comma? *Hematology and transfusiology*. 2022;67(1):42–61. (In Russian)]. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-42-61
28. Xu, J., Guan, J., Li, Q., Qian, J., Wang, Y., Huang, Y., Chen, B., Yang, Y., 2021. Sudden coma at the onset of severe refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with successful treatment. *Transfus. Apher. Sci.* 2021;60:103225. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103225
29. Aksay E., Kiyani S., Ersel M., Hudaverdi O. Thrombotic thrombocytopenic purpura mimicking acute ischemic stroke. *Emerg. Med. J.* 2006;23:2–3. DOI: 10.1136/emj.2006.036327.
30. Sukumar S., Brodsky M., Hussain S., Cataland S., Chaturvedi S. Cardiovascular disease is a leading cause of death in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) survivors. *Blood*. 2020;136:22–23. DOI: 10.1182/blood-2020-138551
31. Page E.E., Kremer Hovinga J.A., Terrell D.R., Vesely S.K., George J.N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv.* 2017;1:590–600. DOI: 10.1182/BLOODADVANCES.2017005124

Поступила 21.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Галстян Геннадий Мартинович (Galstyan Gennady M.) — д-р мед. наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Клебанова Елизавета Евгеньевна (Klebanova Elizaveta E.) — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8141-9422>

Оригинальные исследования

Мамлеева Светлана Юрьевна (Mamleeva Svetlana Yu.) — заведующая экспресс-лабораторией отдела реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1492-1735>.

Федорова Светлана Юрьевна (Fedorova Svetlana Yu.) — врач-невролог лаборатории по изучению психических и неврологических расстройств при заболеваниях системы крови ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8239-5442>

Дроков Михаил Юрьевич (Drokov Mikhail Yu.) — канд. мед. наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Яцык Галина Александровна (Yatsyk Galina A.) — канд. мед. наук, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5085-4045>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Черных В.Г.¹, Симоненко А.В.¹, Белов М.В.¹, Черных А.В.²**МОДИФИЦИРОВАННЫЙ СПОСОБ ТРАНСАПОНЕВРОТИЧЕСКОЙ ФИКСАЦИИ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПРИ ПЛАСТИКЕ СРЕДИННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ**¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия²ГБУЗ МО «Красногорская городская больница», поликлиника «Изумрудные холмы», 143409, Красногорск, Россия

Разработан новый способ фиксации синтетического трансплантата при преперитонеальной пластике срединных вентральных грыж. Предложенный способ применен нами у 32 пациентов в возрасте 29–75 лет (основная группа). Размеры грыжевых ворот не превышали в диаметре 3 см, размеры грыжевого мешка — 4–5 см. 28 пациентов в возрасте 31–74 года (контрольная группа) оперированы с наложением транспоневротических швов стандартным способом. По основным клиническим характеристикам обе группы были сопоставимы. Среди оцениваемых показателей наиболее значимыми явились отсутствие рецидивов грыж в сроки от 1–5 лет в обеих группах; отсутствие послеоперационных осложнений в основной группе, в контрольной — 2 (7,1%) случая гематомы послеоперационной раны (различия статистически значимые); уменьшение среднего срока пребывания в стационаре после операций в основной группе до $7,0 \pm 0,2$ сут, в контрольной — $8,0 \pm 0,1$ сут (различия статистически значимые).

Ключевые слова: вентральная грыжа; герниопластика; фиксация сетки.

Для цитирования: Черных В.Г., Симоненко А.В., Белов М.В., Черных А.В. Модифицированный способ транспоневротической фиксации аллотрансплантата при пластике срединных вентральных грыж. *Клиническая медицина*, 2023;101(1):50–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-50-54>

Для корреспонденции: Черных Виктор Геннадьевич — e-mail: chernykh4@yandex.ru

Chernykh V.G.¹, Simonenko A.V.¹, Belov M.V.¹, Chernykh A.V.²**MODIFIED TRANSAPONEUROTIC METHOD OF ALLOGRAFT FIXATION IN PLASTIC SURGERY OF MEDIAN VENTRAL HERNIAS**¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia²Krasnogorsk city Hospital, "Emerald Hills" Polyclinic, 143409, Krasnogorsk, Russia

A new method for fixing a synthetic graft in preperitoneal plastic surgery of median ventral hernias has been developed. The suggested method was used by us in 32 patients aged 29–75 (the main group). The size of the hernial orifice did not exceed 3 cm in diameter, the size of the hernial sac — 4–5 cm. 28 patients aged 31–74 (the control group) were operated on with the imposition of transaponeurotic sutures in the standard way. According to the main clinical characteristics, both groups were comparable. Among the evaluated indicators, the most significant were the absence of recurrence of hernias in the period from 1 to 5 years in both groups; the absence of postoperative complications in the main group; 2 cases (7.1%) of the postoperative wound hematoma in the control group (the differences are statistically significant); the reduction of the average length of hospital stay after surgery in the main group to 7.0 ± 0.2 days, and in the control group — 8.0 ± 0.1 days (the differences are statistically significant).

Key words: ventral hernia; hernioplasty; fixation of the grid.

For citation: Chernykh V.G., Simonenko A.V., Belov M.V., Chernykh A.V. Modified transaponeurotic method of allograft fixation in plastic surgery of median ventral hernias. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):50–54.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-50-54>

For correspondence: Victor G. Chernykh — e-mail: chernykh4@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.11.2022

Применение синтетических протезов для радикального лечения вентральных грыж [1–3] практически вытеснило варианты операций с применением только собственных тканей вследствие их низкой эффективности (частота рецидивов до 63%) [4]. Аллопротезирование позволило уменьшить процент рецидивов до 1–24% в зависимости от вида грыжи и особенностей выполненной операции [4, 5].

Первоочередной задачей при устранении вентральной грыжи является выбор слоя брюшной стенки, в который будет имплантирована сетка, и способа ее фикса-

ции. До настоящего времени оба этих вопроса однозначного ответа не получили.

Оптимальным вариантом с нашей точки зрения представляется имплантация протеза в предбрюшинный слой. Пространство для трансплантата в этом случае формируется за счет отслаивания брюшины, что не требует вскрытия мышечных футляров, пересечения сосудов и в целом отличается меньшей травматичностью. Сохранный брюшинный покров барьерно разделяет сетку и петли кишечника, способствует всасыванию серозной жидкости из перипротезного пространства.

В случае выраженных рубцовых изменений процесс выделения рабочей полости в предбрюшинном пространстве может оказаться технически сложным. В этом случае при срединных грыжах верхней половины брюшной стенки трансплантат можно разместить в ретромускулярном пространстве позади прямых мышц живота. Способ отличается надежностью, но более травматичен, так как сопряжен со вскрытием мышечных футляров. Контакт прямых мышц живота с сеткой сопровождается их хроническим воспалением и в дальнейшем ухудшением функции.

Наиболее просто выполнить имплантацию сетки на апоневроз. Однако при этом требуется мобилизация подкожно-жировой клетчатки на большом протяжении, фиксации сетки занимает больше времени, поскольку выполняется многочисленными узловыми швами по всей поверхности. Также для этого способа характерна высокая частота хронических сером и меньшая по сравнению с другими способами аллопластики надежность.

При наличии специальных композитных сеток допускается интраперитонеальная пластика. Такая операция позволяет без натяжения закрыть большой дефект брюшной стенки. Однако наличие антиадгезивного покрытия лишь уменьшает вероятность, но не способно во всех случаях предотвратить развитие спаечного процесса в брюшной полости.

Для лечения гигантских вентральных грыж разработаны операции с сепарацией слоев брюшной стенки. Этот способ устранения грыж позволяет добиться успеха там, где другие методы неприменимы. Широкое применение способа ограничивают его травматичность и техническая сложность.

Результат любой аллогерниопластики во многом зависит от надежности фиксации сетки. Разработано несколько вариантов фиксации трансплантата.

В ряде случаев трансплантат можно не фиксировать. Полипропиленовая сетка достаточных размеров, расположенная в целевидном предбрюшинном пространстве, эффективно прижимается к тканям за счет внутрибрюшного давления. Недостатком безфиксационных методик является выраженный эффект сморщивания протеза, который может достигать 50% первоначальной площади трансплантата [6]. Уменьшение размеров протеза может привести к рецидиву грыжи. Поэтому такие операции используются лишь при грыжах с небольшими размерами грыжевых ворот. При безфиксационной методике имеется риск дислокации протеза. Смещение протеза может наблюдаться как в ранние, так и в поздние сроки после операции. Описаны случаи миграции сетки, наступившие через 2–12 лет после вмешательства [7–9]. Наиболее опасно смещение сетки в брюшную полость [10], поскольку может вызывать выраженный спаечный процесс и даже разрушение стенки полого органа [11–13]. Поэтому большинство герниологов предпочитают всегда закреплять трансплантат.

Фиксация протеза к непрочным или смещаемым тканям, например к брюшине, считается ненадежной и не используется [14]. Фиксация к костным структурам,

например к лонной кости при низких надлобковых гипогастральных грыжах [15], безусловно надежна, но достоверно увеличивает частоту болевого синдрома.

Самофиксирующиеся сетки, такие как Progrid фирмы Covidien и «Адгезикс» фирмы «Бард», не нуждаются в дополнительной фиксации, поскольку снабжены мелкими крючками, которые удерживают их в тканях. Применение таких сеток исключает прошивание нервных стволов, но они дороже обычных трансплантатов, их нельзя повторно стерилизовать, а применение в ходе лапароскопических операций требует опыта.

Фиксация биологическим клеем, таким как Tissukol, «Цианкрилат» или «Био-глю», также исключает механическое повреждение нервных стволов, но может вызвать спаечную непроходимость, обладает высокой стоимостью. Отсутствуют данные о скорости прорастания соединительной ткани через клеевое соединение. Некоторые хирурги такую фиксацию не считают надежной. До сих пор нет единого мнения о влиянии клея на частоту развития хронической боли.

Чаще всего сетку фиксируют лигатурами, применяются как отдельные узловые швы, так и непрерывные. При наложении отдельных узловых швов уменьшается опасность прошивания нервов, но требуется больше времени. Отдельные узловые швы чаще вызывают локальную ишемию тканей и прорезываются. Непрерывный шов выполняется быстрее, более равномерно распределяется давление нити и меньше ишемизирует ткани.

Наиболее надежным способом фиксации сетки считается транспоневротический шов [16]. При этом концы нити из предбрюшинного пространства выводятся через отдельные проколы апоневроза на кожу. Узел при завязывании опускается через прокол в подкожной клетчатке на апоневроз. Такая технология часто используется для фиксации сеток в положении sublay и PROM. Недостатком указанного способа является необходимость дважды прокалывать всю толщу брюшной стенки, что увеличивает риск повреждения сосудов. При завязывании узла происходит раздавливание участка подкожно-жировой клетчатки между нитями, что небезопасно относительно развития гнойно-воспалительных осложнений.

Таким образом, поиск способа фиксации трансплантата при грыжесечении до настоящего времени не завершен.

Цель исследования — оценка надежности фиксации аллотрансплантата и эффективности профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений по предложенному новому способу фиксации синтетического трансплантата при преперитонеальной пластике вентральных грыж.

Материал и методы

Нами разработан и внедрен в практику способ фиксации синтетического трансплантата (патент на изобретение № 2750019 от 10.06.2021 «Способ фиксации синтетического трансплантата при преперитонеальной пластике вентральных грыж»).

Предложенный способ реализуется следующим образом. Рассекается кожа над грыжевым выпячиванием, в подкожной клетчатке выделяется грыжевой мешок. Последний вскрывается, содержимое осматривается и погружается в брюшную полость. Излишки грыжевого мешка иссекаются, целостность брюшины восстанавливается непрерывным швом рассасывающейся нитью. В предбрюшинном слое формируется пространство необходимого размера путем отслаивания брюшины от апоневроза. На подготовленное место укладывается сетка соответствующего размера. На коже передней брюшной стенки соответственно краям сетки выполняется несколько поперечных проколов размером 1 мм, через которые в предбрюшинное пространство вводится инструмент для ушивания троакарных ран. Отступая от края сетки 6–8 мм, через нее проводится нерассасывающаяся нить «пролен» 00. Один конец нити захватывается инструментом для ушивания троакарных ран. При выведении захваченной лигатуры на 5–10 мм над верхним листком апоневроза конец инструмента смещается на 6–8 мм латеральнее и вновь вводится через мышцы и апоневроз в предбрюшинное пространство. Здесь первый конец нити связывается со вторым 4–5 узлами. При завязывании узла сетка надежно фиксируется к нижней поверхности апоневроза. При этом имеется возможность визуального контроля наложенного узла. Трансплантат фиксируется подобным образом несколькими транспоневротическими швами по периметру. Подапоневротическое пространство через отдельный прокол дренируется по Редону. Грыжевые ворота ушиваются отдельными узловыми швами «край в край».

Данный способ применен нами у 32 больных в период 2014–2019 гг. Все пациенты осмотрены в разные сроки после операции. Клинических признаков воспаления в зоне проведения лигатур не выявлено. Косметические результаты операций хорошие. Рецидивов вентральных грыж у оперированных пациентов не было.

Способ поясняется следующим клиническим примером.

Больной Б., 64 года, находился на лечении в 4-м хирургическом отделении ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Минобороны с диагнозом «срединная вправимая вентральная грыжа». Считает себя больным около 2 лет, когда после физического усилия появилось выпячивание в мезогастральной области. К врачу не обращался. В связи с увеличением образования в размерах обратился к хирургу консультативно-диагностического центра Минобороны и был направлен на стационарное лечение. При поступлении состояние пациента удовлетворительное. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. Общий и биохимический анализы крови в пределах нормы. Визуально в мезогастральной области определяется опухолевидное образование овальной формы, размерами $6 \times 7 \times 6$ см, мягкоэластичной консистенции, безболезненное, вправляется в брюшную полость. Пальпаторно определяется дефект апоневроза овальной формы, симптом кашлевого толчка положительный. 01.12.2014 под эндотрахеальным наркозом с миорелаксацией выполнено оперативное

вмешательство по заявляемому способу. Во время операции: в мезогастральной области белая линия живота шириной 2–2,5 см, на 3 см выше пупка по средней линии имеется грыжевой дефект овальной формы 3×3 см. Грыжевой мешок размерами $5 \times 6 \times 5$ см расположен в подкожной клетчатке. Тупым и острым путем мешок выделен из подкожной клетчатки, вскрыт, осмотрен, содержимое (прядь сальника) погружено в брюшную полость. Излишки грыжевого мешка иссечены, целостность брюшины восстановлена непрерывным швом рассасывающейся нитью. Путем отслаивания брюшины от апоневроза в предбрюшинном слое сформировано пространство 12×17 см. На подготовленное место уложен сетчатый трансплантат Parietene Lightweight Mesh 10×15 см. На коже передней брюшной стенки соответственно краям сетки выполнено 6 поперечных проколов 1 мм (по углам и в середине по краям сетки). Через прокол кожи в предбрюшинное пространство введен инструмент для ушивания троакарных ран Endo-close. Отступив 8 мм от края сетки, в левом верхнем углу через нее проведен конец нерассасывающейся нити «пролен» 00. При выведении захваченной лигатуры на 5 мм над наружным листком апоневроза кончик инструмента смещен на 8 мм латеральнее и вновь введен через мышцы и оба листка апоневроза в предбрюшинное пространство. Концы нити связаны 5 узлами. Поочередно подобным образом наложено еще 5 лигатур по периметру трансплантата. При завязывании всех узлов сетка плотно фиксирована к нижней поверхности апоневроза. Подапоневротическое пространство дренировано по Редону. Апоневроз ушит отдельными узловыми швами. Контроль на гемостаз и инородные тела. Кожная рана ушита по общепринятой методике. Послеоперационный период протекал без осложнений. Болевой синдром выражен незначительно, купировался назначением ненаркотических анальгетиков. Через 10 ч после операции больной самостоятельно встал. Дренаж был удален на следующий день после операции. Отека и гиперемии в области проведения фиксирующих лигатур не было. Швы с раны сняты на 7-е сутки после операции, заживление первичным натяжением. Выписан с рекомендациями. Контрольный осмотр через 1 мес. Жалоб не предъявляет. Послеоперационный рубец $5 \times 0,1$ см, без признаков воспаления. При осмотре через 1 и 3 года после операции рецидив не отмечен.

Результаты и обсуждение

Объективными критериями оценки результативности нового способа фиксации трансплантата в практической работе мы посчитали длительность операции, частоту осложнений и рецидивов, послеоперационный койко-день, размеры используемых протезов.

Новый способ фиксации трансплантата был применен нами у 32 пациентов в возрасте 29–75 лет (основная группа). Мужчин было 18 (56,2%), женщин — 14 (43,8%). Грыжи в эпигастральной области были диагностированы у 9 (28,1%) человек, в мезогастральной — у 23 (71,9%). У всех пациентов диаметр грыжевых ворот не превышал 3 см, грыжевого мешка — 4–5 см. У 8 (25%) паци-

ентов вдоль послеоперационного рубца было выявлено несколько грыжевых дефектов. У всех больных форма грыжевых ворот была округлой или овальной.

Контрольная группа включала 28 пациентов в возрасте 31–74 года, оперированных с наложением трансaponевротических швов стандартным способом. Мужчин было 16 (57,1%), женщин — 12 (42,9%). Грыжи в эпигастральной были у 9 (32,1%) человек, мезогастральной — у 19 (67,9%). У всех пациентов контрольной группы диаметр грыжевых ворот не превышал 5 см, грыжевого мешка — 6–7 см. У 5 (17,8%) пациентов вдоль послеоперационного рубца было выявлено несколько грыжевых дефектов. У всех больных форма грыжевых ворот была округлой или овальной.

В обеих группах преобладали мужчины старшей возрастной группы, коморбидные по сердечно-сосудистой патологии и ожирению. У 40% пациентов в обеих группах возникновению грыжи предшествовали физические нагрузки. По основным клиническим характеристикам обе группы были сопоставимы.

Все больные оперировались под эндотрахеальным наркозом с миорелаксацией. Во всех случаях сетка располагалась преперитонеально. Средние размеры имплантированных протезов в основной группе составили 140 ± 10 см², в контрольной 145 ± 5 см². Мы стремимся даже при небольших грыжах 3×3 см имплантировать сетку размером от 10×10 до 10×15 см, чтобы максимально укрепить зону белой линии живота. Необходимо перекрыть все доступные дефекты передней брюшной стенки. Формирование соединительной ткани в области протеза приводит к сморщиванию тканей вокруг сетки, при этом растягиваются небольшие дефекты брюшной стенки. При сохранении высокого внутрибрюшного давления происходит их увеличение с формированием новых грыж.

Используемый нами способ обеспечивает надежное и прочное закрытие грыжевого дефекта, перекрытие краев грыжевых ворот протезом происходит как минимум на 5 см. После фиксации полипропиленовой сетки предлагаемым способом и ушивания грыжевых ворот имплант оказывается в щелевидном замкнутом пространстве между брюшиной и апоневрозом. Отпадает необходимость фиксации имплантата частыми швами, как при IPOM пластике, что сокращает время операции. Уменьшение количества лигатур снижает травматичность операции. Протезы в основной группе фиксировали к апоневрозу в 4 точках в 22 (69,1%) случаях, в 6 точках — в 10 (30,9%) случаях. В контрольной группе сетку фиксировали к апоневрозу в 4 точках в 15 (53,7%) случаях, в 6 точках — в 13 (46,3%) случаях.

У 6 (18,7%) больных основной группы были выполнены симультантные вмешательства: резекция пряжки большого сальника (4), одновременная аллопластика грыжи другой локализации (2). У 5 (17,8%) больных контрольной группы одновременно с аллопластикой грыжи была выполнена резекция большого сальника.

Время операции в группах существенно не различалось и составило 48 ± 8 мин. Активное дренирование послеоперационной раны по Редону применяли в обеих

группах у всех больных. Дренаж удаляли на 1–2-е сутки после операции, показанием к его удалению служило выделение менее 50 мл серозной или геморрагической жидкости в сутки. У 3 (10,7%) больных контрольной группы активный дренаж был удален на 3-и сутки в связи с поступлением в 1-е сутки после операции более 50 мл отделяемого. Антибиотикопрофилактика проводилась в обеих группах всем больным и начиналась за 2 ч до операции.

Среди 32 больных основной группы послеоперационных осложнений не отмечено. У 2 (7,1%) больных контрольной группы после операции диагностирована гематома послеоперационной раны ($p < 0,05$; $\chi^2 = 5,6$). Гематома в обоих случаях эвакуирована путем частичного разведения краев раны. Более благоприятное течение послеоперационного периода у больных основной группы, по нашему мнению, связано с использованием нового способа фиксации трансплантата. Более короткий период активного дренирования зоны операции связан с меньшей травматизацией подкожно-жировой клетчатки. При формировании узла над кожей в процессе погружения его в подкожную клетчатку между концами нити неизбежно оказывается то или иное количество жировой ткани, которое травмируется, испытывает ишемию и в дальнейшем может служить источником осложнений (нагноений, гематом, некрозов). При новой методике фиксации травма подкожного слоя сведена к минимуму и фактически заключается в однократном проколе тонким сшивающим инструментом. Точечный прокол кожи быстро слипается, чем предохраняет раневой канал от инфицирования.

Улучшение условий заживления операционных ран при использовании нового способа пластики позволило нам выписывать пациентов в более ранние сроки, чем в контрольной группе. Средний срок пребывания больных в стационаре после операций с использованием нового способа фиксации — $7,0 \pm 0,2$ сут, в контрольной группе — $8,0 \pm 0,1$ сут. Таким образом, применение нового способа способствует предотвращению послеоперационных осложнений и позволило нам значимо ($p = 0,05$) сократить послеоперационный койко-день на одни сутки. Это имеет медицинское и экономическое значение, поскольку снижаются затраты на лечение больных.

Основным показателем качества лечения грыж считается частота рецидивов. Несмотря на меньшую травматичность, новый способ сохраняет надежность трансaponевротического способа фиксации сетки. В сроки наблюдения от 1 до 5 лет рецидивов грыж среди пациентов обеих групп не выявлено. Все пациенты ведут обычный образ жизни, не ограничивают физические нагрузки.

Заключение

Новый способ фиксации аллотрансплантата улучшает результаты протезирования срединных вентральных грыж. Мы видим его преимущества в следующем.

1. Способ создает удобства для формирования узла в созданной полости между апоневрозом и брюшиной под визуальным контролем.

2. Единственный прокол кожи и подкожной клетчатки специальным тонким инструментом наносит мини-

мальную травму мягким тканям, а отсутствие травмированной жировой ткани между концами фиксирующей нити уменьшает вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений.

3. Способ применим при грыжевых воротах малого размера.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крайнюков П.Е., Скоробогатов В.М., Черных В.Г., Кулюшина Е.А., Бондарева Н.В. Способ комбинированной аллопластики при косой паховой грыже. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2017;12(4):47–51. [Krainyukov P.E., Skorobogatov V.M., Chernykh V.G., Kulyushina E.A., Bondareva N.V. Method of combined alloplasty with oblique inguinal hernia. *Bulletin of Pirogov national medical and surgical center*. 2017;12(4):47–51. (In Russian)].
2. Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Скоробогатов В.М., Ошмарин С.В., Бондарева Н.В., Пятов С.С. Способ фиксации сетчатого трансплантата при аллопластике паховой грыжи. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337(10):69–70. [Chernykh V.G., Krainyukov P.E., Skorobogatov V.M., Oshmarin S.V., Bondareva N.V., Pyatov S.S. Method of fixation of the mesh graft with alloplasty of the inguinal hernia. *Voенно-медицинский журнал*. 2016;337(10):69–70. (In Russian)].
3. Черных В.Г., Крайнюков П.Е., Скоробогатов В.М., Ефремов К.Н., Бондарева Н.В. Способ трансперитонеальной лапароскопической герниопластики с рассечением грыжевого мешка. *Военно-медицинский журнал*. 2019;340(5):36–39. [Chernykh V.G., Krainyukov P.E., Skorobogatov V.M., Efremov K.N., Bondareva N.V. Method of transperitoneal laparoscopic hernioplasty with dissection of the hernial sac. *Voенно-медицинский журнал*. 2019;340(5):36–39. (In Russian)].
4. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015;7(11):293–305. (In Russian)]. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i11.293.
5. Jensen K.K. Recovery after abdominal wall reconstruction. *Dan. Med. J.* 2017;64(3):B5349.
6. Славин Л.Е., Федоров И.В., Сигал Е.И. Осложнения хирургии грыж живота. М., Профиль, 2005:175. [Slavin L.E., Fedorov I.V., Sigal E.I. Complications of abdominal hernia surgery. М., Profile, 2005:175. (In Russian)].
7. Dubbeling R.M., Ramesh K. Infected inguinal hernia mesh presenting as pseudotumor of the bladder. *Indian. J. Urol.* 2013;29(4):345–347. DOI: 10.4103/0970-1591.120120
8. Ishikawa S., Kawano T., Karashima R. et al. A case of mesh plug migration into the bladder 5 years after hernia repair. *Surg. Case Rep.* 2015;1:4. DOI: 10.1186/s40792-014-0004-2
9. Filippou D. Late Ps. aeruginosa inguinal mesh infection 12 years after the initial operation: report of the case and short review of the literature. *Case Rep. Surg.* 2017;4385913. DOI: 10.1155/2017/4385913
10. Базаев А.В., Гошадзе К.А., Малов А.А., Янышев А.А. Миграция полипропиленовой сетки в брюшную полость после грыжесечения по поводу рецидивной послеоперационной вентральной грыжи (клинический случай). *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;23(1):59–61. [Bazaev A.V., Goshadze K.A., Malov A.A., Yanyshv A.A. Migration of polypropylene mesh into the abdominal cavity after hernia section for recurrent postoperative ventral hernia (clinical case). *Journal of new medical technologies*. 2016;23(1):59–61.
11. Aggarwal S., Praneeth K., Rathore Y. et al. Laparoscopic management of mesh erosion into small bowel and urinary bladder following total extra-peritoneal repair of inguinal hernia. *J. Minim. Access. Surg.* 2016;12(1):79–82. DOI: 10.4103/0972-9941.169956
12. Koyama M., Miyagawa Y., Yamamoto Y. et al. Surgery for chronic mesh infection occurred 10 years after sacrectomy – mesh resection and mesenteric leaf repair: a case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2017;30:215–217. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.10.057
13. Shrivastava A., Gupta A. Erosion of small intestine with necrotizing fasciitis of over lying abdominal wall after expanded polytetrafluoroethylene mesh implantation: a rare complication after laparoscopic incisional hernia repair. *J. Minim. Access. Surg.* 2013;9(3):138–140. DOI: 10.4103/0972-9941.115381
14. Nanu M., Nanu C., Trifu M. Modifications in the abdominal wall after prostheses implant in guinea pigs. Experimental preliminary study. *Chirurgia (Bucur)*. 2006;101(1):41–46.
15. Дерюгина М.С. Методы ненапряжной пластики срединных послеоперационных грыж. *Хирургия*. 2004;7:69–70. [Deryugina M.S. Methods of non-tension plast of the middle postoperative hernia. *Surgery*. 2004;7:69–70. (In Russian)].
16. Егиев В.Н., Лядов К.В., Воскресенский П.К. Атлас оперативной хирургии грыж. М., Медпрактика, 2003:70. [Egiev V.N., Lyadov K.V., Voskresensky P.K. Atlas of operative hernia surgery. М., Medpraktika, 2003:70. (In Russian)].

Поступила 16.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Черных Виктор Геннадьевич (Chernykh Victor G.) — канд. мед. наук, начальник хирургического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Симоненко Андрей Владимирович (Simonenko Andrey V.) — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Белов Михаил Владимирович (Belov Mikhail V.) — начальник хирургического отделения ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Черных Анна Викторовна (Chernykh Anna V.) — врач-терапевт поликлиники «Изумрудные холмы» — филиала Красногорской городской больницы

Салахеева Е.Ю.¹, Щендрыгина А.А.¹, Соколова И.Я.¹, Жбанов К.А.¹, Цацурова С.А.², Каневский Н.И.¹,
Музыченко Ю.Н.¹, Карданова С.А.¹, Стебакова В.О.¹, Привалова Е.В.¹, Кулагина Т.Ю.², Булкина О.А.²,
Ильгисонис И.С.¹, Беленков Ю.Н.¹

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ПАРАМЕТРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ФОНЕ ПРОГРАММНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», 119435, Москва, Россия

Цель. Оценить динамику функциональных изменений левого предсердия (ЛП) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) до проведения полихимиотерапии (ПХТ), во время лечения и после 6 курсов лечения, а также частоту развития наджелудочковых нарушений ритма сердца (ННР) и уровень С-реактивного белка (СРБ). **Материал и методы.** В продольное проспективное исследование включены 30 пациентов с впервые выявленным ЛПЗ, из них 57% мужчин, медиана возраста 52 [34; 65] года, ранее не получавших ПХТ. Группу сравнения (n = 30) составили лица без ЛПЗ, из них 49% мужчин; медиана возраста 49 [36; 65] лет, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Всем больным с ЛПЗ выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы, оценка уровня СРБ и СОЭ, проведена стандартная эхокардиография и 2D-спекл-трекинг на момент включения, после 3 и 6 курсов программной химиотерапии. Результаты сравнивались с данными группы сравнения. **Результаты.** На момент включения у больных с ЛПЗ отмечалось снижение параметров глобальной продольной деформации левого предсердия (ГПД ЛП), LA strain reservoir, LA strain conduit и LA strain booster pump. При этом значимых отличий от таковых в группе контроля выявлено не было. После проведения 6 курсов ПХТ отмечено значимое снижение ГПД ЛП (LA strain reservoir 30% [26–41] против 17% [15–31], p = 0,015). У пациентов с ЛПЗ до ПХТ значимо чаще регистрировалась наджелудочковая тахикардия, чем у пациентов группы сравнения: 53% (n = 16) против 20% (n = 6; p = 0,02). Частота наджелудочковой тахикардии была сопоставима у пациентов ЛПЗ до и после 6 курсов ПХТ: 53% (n = 16) против 47% (n = 14; p = 0,7). Ассоциаций между параметрами структурно-функциональных изменений ЛП и частотой развития ННР выявлено не было. Выявлена тесная корреляционная связь между уровнем СОЭ, СРБ и параметрами функционального состояния ЛП. Отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и количеством наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) при анализе во всех контрольных точках ($r_{xy} = 0,44$, p < 0,05). **Заключение.** У больных ЛПЗ имеет место дисфункция ЛП, которая прогрессивно ухудшается на фоне проведения противоопухолевой терапии и ассоциируется с выраженностью системного воспаления, что может быть проявлением кардиотоксического действия ПХТ, но требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: миопатия левого предсердия; лимфопролиферативные заболевания; фазовый анализ левого предсердия; наджелудочковые нарушения ритма; системное воспаление; полихимиотерапия, кардиотоксичность.

Для цитирования: Салахеева Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И., Музыченко Ю.Н., Карданова С.А., Стебакова В.О., Привалова Е.В., Кулагина Т.Ю., Булкина О.А., Ильгисонис И.С., Беленков Ю.Н. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии. *Клиническая медицина.* 2023;101(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62>

Для корреспонденции: Салахеева Екатерина Юрьевна — e-mail: salakhееvaekaterina@yandex.ru

Salakheeva E. Yu.¹, Shchendrygina A. A.¹, Sokolova I. Ya.¹, Zhdanov K. A.¹, Tsatsurova S. A.², Kanevskiy N. I.¹,
Muzychenko Yu. N.¹, Kardanova S. A.¹, Stebakova V. O.¹, Privalova E. V.¹, Kulagina T. Yu.², Bulkina O. A.²,
Ilgisonis I. S.¹, Belenkov Yu. N.¹

CORRELATION BETWEEN THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN AND THE PARAMETERS OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF CHEMOTHERAPY

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

²Petrovsky National Research Centre of Surgery, 119435, Moscow, Russia

Aim. To assess the dynamics of functional changes in the left atrium (LA) in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) before polychemotherapy (PCT), during treatment, after 6 courses of treatment, and the frequency of supraventricular arrhythmias (SVA) as well as the level of C-reactive protein. **Material and methods.** This is a prospective observational study of patients with confirmed diagnosis of lymphoma (n = 30; 57% men; median age 52 [34; 65] years old), who had no prior polychemotherapy. The comparison group included persons without lymphoma (n = 30; 49% men; median age 49 [36; 65] years old) comparable to the main group in terms of sex, age and risk factors for cardiovascular diseases. Patients with lymphoma underwent 24h-ECG monitoring and advanced transthoracic echocardiography with 2D speckle-tracking at baseline, and after 3 and 6 cycles (within 3 and 6 months) of anticancer treatment. Biomarkers of inflammation were measured. The results were compared to the data of the comparison group. **Results.** In lymphoma patients GLS LA, LA strain reservoir, LA strain conduit, and LA strain booster pump were found to be impaired at baseline but were comparable with these in matched controls. There was a significant decrease in GLS LA (LA strain reservoir 30% [26–41] vs 17% [15–31], p = 0.015) after

6 courses of PCT. In lymphoma patients before PCT, supraventricular tachycardia (SVT) was recorded significantly more often than in patients of the comparison group: 53% ($n = 16$) versus 20% ($n = 6$), ($p = 0.02$). The frequency of SVT was comparable in patients with LPD before and after 6 courses of chemotherapy: 53% ($n = 16$) vs 47% ($n = 14$) ($p = 0.7$). Associations between the parameters of structural and functional changes in the LA and the incidence of SVA were not identified. A close correlation was found between the level of ESR, CRP and the parameters of the functional state of the LA. There was a significant relationship of the average strength between the ESR and the number of SVE in the analysis at all control points ($r_{xy} = 0.44$, $p < 0.05$). **Conclusions.** In lymphoma patients LA dysfunction occurs, which progressively worsens against the background of antitumor therapy, and is associated with the severity of systemic inflammation that may be a manifestation of the cardiotoxic effect of PCT, but additional studies are required.

Keywords: left atrial myopathy; lymphoproliferative diseases; phase analysis of the left atrium; supraventricular arrhythmias; systemic inflammation; polychemotherapy; cardiotoxicity.

For citation: Salakheeva E.Yu., Shchendrygina A.A., Sokolova I.Ya., Zhanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I., Muzychenko Yu.N., Kardanova S.A., Stebakova V.O., Privalova E.V., Kulagina T.Yu., Bulkina O.A., Ilgisonis I.S., Belenkov Yu.N. Correlation between the level of C-reactive protein and the parameters of the functional status of the left atrium in patients with lymphoproliferative diseases against the background of chemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):55–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62>

For correspondence: Salakheeva Ekaterina Yurievna — e-mail: salakheevaekaterina@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.11.2022

В последние десятилетия лечение онкологических заболеваний достигло колоссальных успехов, что связано с достижениями в области фармакологии. Однако, помимо очевидных преимуществ, отмечено и проявление побочных эффектов, наиболее частым из которых является развитие дисфункции миокарда, ассоциированной с терапией рака, — кардиотоксичность. Это привело к тому, что в 2016 г. было выделено самостоятельное научно-клиническое направление — кардиоонкология, занимающееся исследованием, профилактикой и лечением кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевой терапии [1]. Задачами кардиоонкологии являются взаимодействие между онкологом и кардиологом, оценка и стратификация факторов риска и подбор оптимальной программы мониторинга, диагностики и лечения кардиоваскулотоксических осложнений, разработка принципов их первичной и вторичной профилактики, а также кардиореабилитация этих пациентов.

Структура кардиоваскулотоксичности вариабельна: основными проявлениями являются сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, ишемия миокарда, миокардит, перикардит, артериальная и легочная гипертензия, клапанные патологии, тромбоэмболические осложнения [2]. В настоящее время все больше внимания уделяется такому проявлению кардиотоксичности, как миопатия левого предсердия (мЛП), предположительно являющейся ранним предиктором дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [3]. Под миопатией ЛП на современном этапе понимают совокупность структурных и функциональных изменений ЛП, а также электрофизиологических нарушений, способных потенциально вызвать значимые клинические проявления. У пациентов со злокачественными новообразованиями, в том числе лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ), отмечена тесная взаимосвязь между наличием онкопатологии и ремоделированием ЛП независимо от общих факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, АГ, СД и проч.). В литературе приведены доказательства того, что наличие онкологического заболевания ассоци-

ровано с развитием мЛП еще до начала полихимиотерапии (ПХТ) [4], что объясняется несколькими потенциальными механизмами. У больных раком значительно повышен уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, вазоактивных пептидов, биомаркеров системного воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок — СРБ, интерлейкин-6 — ИЛ-6, интерлейкин-1 — ИЛ-1, фактор некроза опухоли α — ФНО- α), а также возрастает активация биогормональных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и симпатическая система [5]. Эти изменения формируют благоприятную среду для образования и выживания клеток опухоли на разных этапах, начиная с пролиферации и заканчивая инвазией, метастазами. Использование современных методов оценки функции ЛП могло бы способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития мЛП у данной категории больных, позволяя очертить группу пациентов, у которых введение цитостатиков может привести к значимому ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, а значит, требует применения превентивной кардиальной терапии и индивидуальных программ мониторинга.

В настоящее время в современной литературе существуют единичные работы, изучающие структурно-функциональные изменения ЛП у пациентов с ЛПЗ.

Цель исследования: оценить изменения структуры и функций ЛП у пациентов с ЛПЗ до проведения, после 3 и 6 курсов рекомендованной ПХТ, а также выявить связь между активностью системного воспалительного ответа и частотой клинических проявлений мЛП — наджелудочковых нарушений ритма сердца (НПР) у данной группы пациентов.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное сравнительное исследование выполнено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [6].

В исследование были включены 30 пациентов с ЛПЗ (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы). Набор пациентов проводился на базе гематологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с сентября 2020 г. по декабрь 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет у лиц мужского и женского пола, диагноз ЛПЗ, подтвержденный гистологически и/или посредством иммунофенотипического/иммуногистохимического, молекулярно-генетического и цитогенетического исследований.

Критерии не включения: злокачественные новообразования и/или противоопухолевая терапия в анамнезе, наличие доказанной стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и ее острых форм, хронической сердечной недостаточности (ХСН) любого гемодинамического фенотипа, нарушений ритма и проводимости, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 3 мес. до начала исследования, хроническая обструктивная болезнь легких 3–4-й стадии, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени и почек, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания, психические заболевания и недееспособность, алкоголизм, наркомания, токсикомания, беременность и кормление грудью, низкая комплаентность пациента.

При отказе от продолжения участия в исследовании и развитии событий, входящих в критерии не включения, пациенты исключались из исследования.

Группу сравнения составили участники, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, а также факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия — АГ), сахарный диабет — СД), у которых также отсутствовали признаки поражения сердечно-сосудистой системы по данным кардиологического обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ)). Группа

сравнения в данном исследовании была использована для оценки непосредственного вклада течения ЛПЗ и используемых цитостатиков в развитие мЛП.

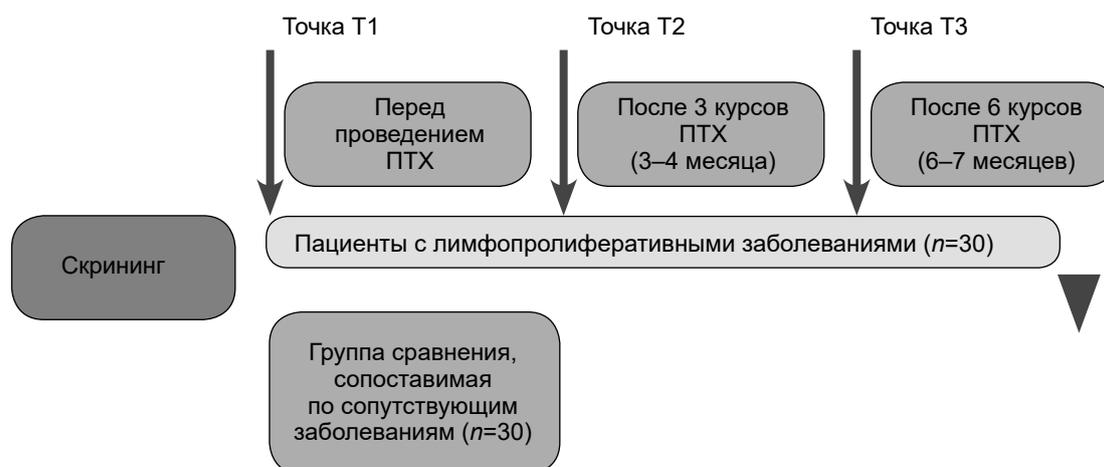
Всем участникам группы ЛПЗ выполнялся забор крови для оценки уровня маркеров воспаления (СОЭ, СРБ), проводилось ХМ-ЭКГ, стандартная ЭхоКГ с оценкой параметров деформации ЛП при помощи метода 2D-спекл-трекинг на момент включения, через 3 и 6 мес. ПХТ. Данные сроки обусловлены протоколами лечения, где контроль проводимой терапии и принятие решения об ее коррекции обусловлены результатами ПЭТ-КТ, которая выполняется после 3 и 6 курсов ПХТ (3-й и 6-й месяцы лечения). В группе сравнения на момент включения (однократно) также исследовались уровни СРБ и СОЭ, проводилось ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ с оценкой спекл-трекинга. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследования после подписания информированного добровольного согласия.

Клинические данные

Клинические и демографические данные, включающие пол, возраст, антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела), факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (курение, ожирение, дислипидемия, СД, АГ) и кардиальную терапию, регистрировались в индивидуальной электронной карте пациента. У пациентов с ЛПЗ учитывалась индивидуальная кумулятивная доза антрациклиновых антибиотиков (АА) после проведения 3 и 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ).

Эхокардиографическое исследование

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭхоКГ) проводилась согласно протоколу, принятому в лаборатории электрофизиологии и нагрузочных тестов РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, в соответствии со стандартом проведения ТТЭхоКГ у взрослых (Алехин М.Н. и др., 2021). ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом приборе экспертного класса VIVID E95 (GE Company, Boston, MA, USA) мультисекторным матричным датчи-



ком M5Sc-D 1,4–4,6 МГц с одновременной регистрацией одного отведения ЭКГ на мониторе ультразвукового сканера. Частота кадров серошкальных 2D-изображений составляла не менее 40 кадров в минуту. Кинопетли сохраняли в памяти модуля EchoPAC Software Only (версия 204) для дальнейшей обработки данных. Оценку деформации миокарда левого предсердия проводили с помощью программы Automated Function Imaging (AFI).

Фазовая оценка функции левого предсердия

Анализировались изображения, полученные из апикального доступа в четырех- и двухкамерной проекциях. Референтной точкой был выбран зубец R на ЭКГ. Проводили автоматическую трассировку миокарда ЛП путем установки базальных точек и точки купола предсердия, учитывая его подковообразную форму [7]. При необходимости выполняли коррекцию контура. Оценивали следующие параметры.

1. Фаза резервуар, или фаза наполнения, которая характеризует растяжимость ЛП, определялась в период систолы ЛЖ при закрытых створках митрального клапана (МК), в конце зубца T на ЭКГ. В период фазы резервуар оценивался максимальный объем ЛП, индексированный на ППТ (ИОЛП_{макс}). Общая фракция выброса ЛП (общая ФВ ЛП) определялась по формуле: общая ФВ ЛП = максимальный объем ЛП – минимальный объем ЛП / максимальный объем ЛП.

2. Фаза кондуит изучалась во время ранней диастолы. В данную фазу также определялись объем ЛП, индексированный на ППТ (ИОЛП_р), и пассивная ФВ ЛП (ФВ ЛП_{пас}, %) по формуле: ФВ ЛП_{пас} = максимальный объем ЛП — объем ЛП перед его сокращением / максимальный объем ЛП.

3. Фаза активного сокращения ЛП, которая характеризует сократительную способность миокарда ЛП, оценивалась во время поздней диастолы при активном сокращении миокарда ЛП. В данную фазу рассчитывали объем левого предсердия, индексированный на ППТ минимальный (ИОЛП_{мин}), активную ФВ ЛП (ФВ ЛП_{акт}, %); активная фракция выброса ФВ ЛП_{акт} = объем ЛП перед его сокращением – минимальный объем ЛП – объем ЛП перед его сокращением.

За нормальные значения деформации ЛП принимались: для фазы резервуар — значения выше 39%, для фазы кондуит — значения выше 23%, для фазы активного сокращения — значение параметра выше 17% в возрастной группе 40–60 лет. Объемы ЛП индексировались к ППТ, среднее значение которой в группах ЛПЗ и сравнения составила 1,92 м² [8].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и с использованием программы StatTech v. 3.0.4 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Методика описания количественных показателей была определена в зависимости от нормальности распределения данных. Соответствие нормальному рас-

пределению было определено при помощи критерия Шапиро–Уилка (выборка менее 50 единиц). Количественные данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) при нормальном распределении или в виде медианы (Me) и интерквартильных интервалов [25–75] при ненормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных значений (%). Различия между группами определялись с использованием критерия χ^2 или U-критерия Манна–Уитни. Для оценки различий связанных групп использовался критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Характеристика обследуемых

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска ССЗ (курение, ожирение, дислипидемия, СД, АГ) (табл. 1). У 8 пациентов была диагностирована лимфома Ходжкина (26,7%), у 22 больных — неходжкинские лимфомы (НХЛ). Все пациенты из основной группы получили 6 курсов ПХТ, включавшей АА; средняя кумулятивная доза АА после 3 курсов составила 300 мг [285; 360], после 6 — 570 мг [555; 585]. На момент включения 26,7% пациентов с ЛПЗ получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ) и статины. После завершения 3 курсов ПХТ доля больных, принимающих иАПФ/АРА и БАБ, возросла и составила 63 и 50% соответственно, статинов — до 36,7%. После 6 проведенных курсов программной химиотерапии доля пациентов, принимающих иАПФ/АРА, увеличилась до 73,3%, БАБ — до 60%, статинов — до 50%. Средние цифры систолического АД у пациентов группы ЛПЗ составили 128 мм рт. ст. [122; 132], диастолического АД — 79 мм рт. ст. [72; 84], ЧСС — 77 уд/мин [73; 85] с тенденцией к повышению к 3-му курсу ПХТ и снижением после 6 курсов. Рост числа пациентов, принимающих кардиальную терапию, можно объяснить развитием нестабильности артериального давления, увеличением частоты сердечных сокращений на фоне кардиоваскулотоксической ПХТ, включающей глюкокортикостероиды (ГКС).

Биомаркеры системного воспалительного ответа

На момент включения в исследование у пациентов с ЛПЗ уровни СОЭ и СРБ были выше референсных значений и значимо выше, чем у пациентов из группы сравнения. На фоне проведения ПХТ отмечено существенное снижение СРБ, при этом уровень СОЭ значимо повысился после проведения 6 курсов ПХТ. Интерес представляет разнонаправленная динамика в отношении СОЭ. Можно предположить, что если изначально причиной ускорения СОЭ являлось субклиническое воспаление

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

Параметры	Группа сравнения (n = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (n = 30)			p
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
Возраст, годы	49 [39; 59]	52 [36; 65]	52 [36; 65]	52 [36; 65]	0,08
Мужчины, n (%)	19 (63)	19 (63)	19 (63)	19 (63)	0,21
ИМТ	25 [24; 27]	25 [23; 28]	26,1 [24; 28]	25,5 [24; 28]	0,34
Ожирение, n (%)	3 (10)	5 (16,7)	7 (23)	7 (23)	0,09
Курение, %	9 (30)	9 (30)	9 (30)	9 (30)	0,12
Дислипидемия, %	4 (13,3)	5 (16,7)	13 (43)	15 (50)	0,063
АГ, n (%)	9 (30)	11 (36,7)	23 (76,6)	25 (83,3)	0,07
СД 2-го типа, %	3 (10)	4 (13,3)	5 (16,7)	7 (23,3)	0,15
иАПФ/АРА II, %	7 (23,3)	8 (26,7)	19 (63)	22 (73,3)	0,9
ББ, %	2 (7,4)	8 (26,7)	15 (50)	18 (60)	0,45
Статины, %	1 (5,6)	2 (7,14)	10 (17,4)	13 (43)	0,7
Среднее САД, мм рт. ст.	125 [118; 131]	128 [122; 132]	139 [134; 146]	135 [130; 139]	0,53
Среднее ДАД, мм рт. ст.	74 [69; 79]	79 [72; 84]	83 [77; 87]	80 [76; 83]	0,19
Средняя ЧСС, уд/мин	73 [66; 81]	77 [73; 85]	86 [76; 91]	79 [74; 84]	0,21

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II; ББ — бета-адреноблокаторы; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; p — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов, Me [25%;75%], абсолютных и относительных значений.

вследствие активности ЛПЗ, то в ходе лечения вклад в увеличение данного параметра вносили такие побочные эффекты, как развитие постцитостатической анемии и присоединение инфекционных осложнений (табл. 2).

Фазовый анализ структуры и функции левого предсердия

У пациентов с ЛПЗ отмечалось снижение деформации левого предсердия, фаз накопления (резервуар) и протекания (конduit) как до начала проведения ПХТ (30,5% [25; 41] против 32,5% [26; 37] и 17% [13; 24] против 19% [12; 24] соответственно), так и после проведения 3 и 6 курсов программной химиотерапии. Значения LAVi_{min}, LAVi_{min}, LAVi_{pre-a} в группе ЛПЗ исходно были выше по сравнению с группой контроля и продолжали увеличиваться в ходе лечения. Пассивная ФВ ЛП до начала ПХТ в основной группе была ниже, чем в группе

сравнения, но в динамике снижалась. Активная ФВ ЛП, общая фракция опорожнения и индекс расширения ЛП не различались между собой в группах сравнения и ЛПЗ ни до, ни после 6 курсов лечения. Отмечено статистически значимое снижение глобальной продольной деформации левого предсердия (ГПД ЛП) в группе ЛПЗ до начала лечения (30,5% [26,8; 37,8] против 33,6% [25; 41]%), после проведения 6 курсов химиотерапии ГПД ЛП составила 24,5% [15; 31,5] (табл. 3).

Наджелудочковые нарушения ритма

У всех больных основной группы и группы сравнения исходно и во время участия в исследовании регистрировался синусовый ритм; эпизодов трепетания/фибрилляции предсердий в процессе исследования не отмечено ни у одного из пациентов группы ЛПЗ. На момент включения у пациентов с ЛПЗ регистрировалось значимо боль-

Таблица 2

Маркеры системного воспаления

Параметры	Группа сравнения (n = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (n = 30)			p
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
СОЭ, мм/ч (норма — 2–10 мм/ч)	7,5 [4,3; 10,3]	12,5 [8; 23]	22,5 [11; 31]	15,5 [8; 32]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,001
СРБ, мг/л (норма — 0–5 мг/л)	3 [2,3; 4]	8 [3; 36]	3 [2; 8]	2 [1,3; 4,6]	p ₁₋₂ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,15 p ₂₋₄ = 0,1

Примечание: p₁₋₂ — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни); p₂₋₃ — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p₂₋₄ — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона).

Таблица 3

Параметры функции левого предсердия [4, 7]

Параметры	Группа сравнения (n = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (n = 30)			p
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
ЛП фаза резервуар					
ИОЛП _{макс} (норма 26,8 ± 4,8 мл/м ²)	21,6 [18,75; 25,8]	23,7 [19,8; 29,7]	25,5 [20,6; 30,2]	24,5 [20,8; 30,2]	$p_{1-2} = 0,9$ $p_{2-3} = 0,482$ $p_{2-4} = 0,75$
Общая ФВ ЛП (норма 55 ± 7%)	56 [55; 61]	55 [50; 62]	56 [49; 64]	55 [50; 58]	$p_{1-2} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,25$ $p_{2-4} = 0,014$
Деформация фаза резервуар (норма > 39%)	32,5 [26; 37]	30,5 [25; 41]	26 [18; 31]	28 [20; 31]	$p_{1-2} = 0,375$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{2-4} = 0,015$
ЛП фаза кондуит					
ИОЛП _к (норма 18,3 ± 5,5, мл/м ²)	14,6 [12,5; 18,2]	17,7 [14,6; 21,35]	18,75 [16,3,5; 22,9]	17,2 [13,8; 19,3]	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{2-3} = 0,049$ $p_{2-4} = 0,077$
ФВ ЛП _{пас} (норма 32 ± 6%)	31 [22; 39]	26,5 [22; 32,5]	29 [22; 35]	27 [25; 40]	$p_{1-2} = 0,23$ $p_{2-3} = 0,32$ $p_{2-4} = 0,16$
Деформация фаза кондуит (норма > 23%)	19 [12; 24]	17 [13; 24]	18 [15; 23]	19 [16; 23]	$p_{1-2} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,8$ $p_{2-4} = 0,9$
ЛП фаза активного сокращения					
ИОЛП _{мин} (норма 12,0 ± 3,9, мл/м ²)	9,4 [8,3; 12,5]	9,9 [8,3; 14,6]	11,5 [7,8; 14,6]	12 [8,3; 14,6]	$p_{1-2} = 0,2$ $p_{2-3} = 0,1$ $p_{2-4} = 0,2$
ФВ ЛП _{акт} (норма 34 ± 7%)	39 [30; 46]	37 [28,5; 42]	38 [32; 45]	37 [20,5; 42]	$p_{1-2} = 0,6$ $p_{2-3} = 0,56$ $p_{2-4} = 0,1$
Деформация фаза активного сокращения (норма > 17%)	13,9 [9; 16]	14 [11,7; 16,9]	14,3 [9,8; 16,4]	14,3 [9,8; 16,4]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} = 0,46$ $p_{2-4} = 0,64$
ГПД ЛП (норма 38 ± 8%)	33,6 [25; 41]	30,5 [26,8; 37,8]	29,6 [25; 32]	24,5 [15; 31,5]	$p_{1-2} = 0,89$ $p_{2-3} = 0,017$ $p_{2-4} = 0,001$

Примечание: p_{1-2} — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни); p_{2-3} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p_{2-4} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона). Данные представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов, Me (25%;75%), а также абсолютных чисел и процентов.

шее количество одиночных наджелудочковых экстрасистол, чем у пациентов из группы сравнения, однако затем их количество уменьшилось. Также эпизоды НЖТ в группе ЛПЗ исходно наблюдались чаще (53% против 20%), однако после проведения 6 курсов ПХТ частота их развития снизилась (табл. 4). Данные изменения можно объяснить коррекцией кардиальной терапии во время проведения противоопухолевого лечения (количество пациентов, получающих БАБ, увеличилось с 26,7 до 60%).

Анализ связи параметров функции левого предсердия с биомаркерами системного воспаления и наджелудочковыми нарушениями ритма

По результатам регрессионного анализа отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми маркерами малоинтенсивного системного воспаления и параметрами структурно-функционального состояния ЛП. Так, при увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать сни-

жение ГПД ЛП на 0,448% ($r_{xy} = 0,991$, $p = 0,004$), снижение $D_{рез}$ фазы резервуар на 0,058% ($r_{xy} = 0,764$, $p = 0,070$), уменьшение ИОЛП_{мин} на 0,352 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), ИОЛП_{макс} на 0,312 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), увеличение ИОЛП_к на 0,303 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$), снижение ФВ ЛП_{пас} на 1,038% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$).

Также отмечено, что при ускорении СОЭ на 1 мм/ч следует ожидать достоверное повышение ИОЛП_{мин} на 0,552 мл/мин ($r_{xy} = 0,973$, $p < 0,001$), ФВ ЛП_{пас} на 0,587% ($r_{xy} = 0,995$, $p < 0,001$), ИОЛП_{макс} на 0,123 мл/мин ($r_{xy} = 0,999$, $p < 0,001$), уменьшение ИОЛП_к на 0,878 мл/мин ($r_{xy} = 1,000$, $p < 0,001$).

По результатам регрессионного анализа отмечена тесная корреляционная связь между исследуемыми маркерами малоинтенсивного системного воспаления и параметрами структурно-функционального состояния ЛП. Так, при увеличении СРБ на 1 мг/л следует ожидать снижение ГПД ЛП на 0,448% ($r_{xy} = 0,991$, $p = 0,004$),

Таблица 4

Параметры холтеровского мониторинга ЭКГ

Параметры	Группа сравнения (n = 30) (1)	Пациенты с ЛПЗ (n = 30)			p
		до ПХТ (2)	3 курса ПХТ (3)	6 курсов ПХТ (4)	
Средняя суточная ЧСС, уд/мин	69 [51; 70]	79 [74; 88]	74 [68; 84]	81 [72; 87]	$p_{1-2} = 0,56$ $p_{2-3} = 0,14$ $p_{2-4} = 0,56$
Среднее количество одиночных НЖЭ, n	13 [7; 41]	183 [14; 841]	59 [21; 108]	42 [14; 128]	$p_{1-2} = 0,07$ $p_{2-3} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,55$
Наджелудочковая тахикардия, n (%)	6 (20)	16 (53)	7 (23)	14 (47)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,67$ $p_{2-4} = 0,014$

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений; НЖЭ — наджелудочковые экстрасистолы; p_{1-2} — сравнение групп ЛПЗ по ПХТ и группы сравнения (критерий Манна–Уитни); p_{2-3} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 3 курсов ПХТ (критерий Вилкоксона); p_{2-4} — сравнение группы ЛПЗ до начала лечения и после 6 курсов ПХТ и группы сравнения (критерий Вилкоксона).

снижение LA strain reservoir фазы резервуар на 0,058% ($r_{xy} = 0,764, p = 0,070$), уменьшение LAVi_{min} на 0,352 мл/мин ($r_{xy} = 0,973, p < 0,001$), LAVi_{max} на 0,312 мл/мин ($r_{xy} = 0,999, p < 0,001$), увеличение LAVi_{pre-A} на 0,303 мл/мин ($r_{xy} = 1,000, p < 0,001$), снижение LA PassEF на 1,038% ($r_{xy} = 0,995, p < 0,001$).

Также отмечено, что при ускорении СОЭ на 1 мм/ч следует ожидать достоверное повышение LAVi_{min} на 0,552 мл/мин ($r_{xy} = 0,973, p < 0,001$), LA PassEF на 0,587% ($r_{xy} = 0,995, p < 0,001$), LAVi_{max} на 0,123 мл/мин ($r_{xy} = 0,999, p < 0,001$), уменьшение LAVi_{pre-A} на 0,878 мл/мин ($r_{xy} = 1,000, p < 0,001$).

Также отмечена значимая связь средней силы между СОЭ и количеством наджелудочковых экстрасистол при анализе во всех контрольных точках ($r_{xy} = 0,44, p < 0,05$). Подобной корреляции с СРБ выявлено не было.

Обсуждение

В данном проспективном наблюдательном исследовании пациентов с ЛПЗ регистрировались сниженные значения глобальной продольной деформации ЛП, а также фаз резервуар, кондуит и активного сокращения после проведения программной химиотерапии. Исходно у больных с ЛПЗ значимо чаще регистрировались ННР. Были выявлены значимые корреляционные связи между маркерами воспаления и фазовыми параметрами ЛП.

Включение группы сравнения в данное исследование было обусловлено необходимостью оценить влияние ЛПЗ, связанного с ним субклинического воспаления и противоопухолевой терапии на изменение функциональных параметров ЛП. Было показано, что у пациентов с ЛПЗ отмечено снижение фазовых функций ЛП еще до начала ПХТ [4].

Известно, что одним из наиболее частых проявлений кардиотоксичности у пациентов со злокачественными новообразованиями являются наджелудочковые нарушения ритма сердца [9, 10]. Одной из причин, предположительно, выступает миопатия ЛП, развивающаяся вследствие непосредственного влияния онкологического процесса, субклинического воспаления и кардиотоксичности ПХТ [11].

Системный воспалительный ответ при злокачественных новообразованиях, с одной стороны, носит адаптивный характер, обеспечивая распознавание и уничтожение опухолевых клеток, а с другой стороны, создает благоприятную среду для онкогенеза, модифицируя адаптивные иммунные реакции, и потенциально препятствует ответу на лечение [12]. Хроническое системное слабовыраженное воспаление, определяемое при уровне СРБ менее 10 мг/л (норма < 5 мг/л) является общим фактором риска для развития как онкологических заболеваний, так и ССЗ. Тот факт, что противовоспалительные средства эффективны в профилактике и рака, и ССЗ, подтверждает предположение о взаимосвязи между этими заболеваниями. Так, в исследовании CANTOS [13] снижение уровня СРБ у пациентов с атеросклерозом с помощью моноклональных антител к интерлейкину-1β было ассоциировано со снижением частоты сердечно-сосудистых событий и общей смертности от рака. В статье Н. Zhang [14] была продемонстрирована тесная связь между воспалением и таким ННР, как фибрилляция предсердий, что также доказывает влияние системного воспалительного ответа на дисфункцию миокарда ЛП. К. Patel в своем исследовании описывает проаритмогенное электрофизиологическое и структурное ремоделирование миокарда ЛП, приводящее к ФП, при ревматоидном артрите как частном случае системного воспаления [15].

Существенный вклад в развитие мЛП вносят цитостатические агенты — антрациклиновые антибиотики. Известно, что кардиотоксический эффект АА является дозозависимым, а его риск резко возрастает после достижения кумулятивной дозы антрациклинов. Так, кумулятивная доза доксорубина ≥ 250 мг/м² и изоквивалентные дозировки других АА (если 100 мг/м² доксорубина — это эталон — 1, то изоквивалентной дозой эпирубина является 0,8, даунорубина — 0,6, митоксантрона — 10,5, идарубина — 5) следует рассматривать как высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. Кумулятивная доза АА после 6 курсов ПХТ в данном исследовании достигла 570 мг [555; 585], при этом отме-

чено снижение параметров деформации ЛП и учащение ННР, что можно объяснить антрациклиновой кардиотоксичностью.

Снижение деформации ЛП является чувствительным маркером повреждения миокарда и в перспективе может являться предиктором дисфункции ЛЖ. В исследовании М. Tadic [4] проводился фазовый анализ деформации ЛП у 92 пациентов с онкопатологией. Отмечено снижение фаз накопления и протекания (резервуар и кондуит) и установлено, что наличие онкологического заболевания является независимым предиктором данных изменений. В нашем исследовании также отмечается снижение фазовых параметров ЛП, прогрессирующих в динамике, и тесная связь их развития с воспалительным процессом и развитием ННР. В литературе встречаются данные о том, что степень выраженности системного воспаления связана с более высоким риском развития дисфункции ЛП.

Таким образом, в исследовании проведена проспективная оценка функциональных изменений левого предсердия, маркеров системного воспаления и наджелудочковых нарушений ритма как до проведения ПХТ, так и после 6 курсов лечения в достаточно однородной группе и выявлена тесная взаимосвязь между данными параметрами, что позволяет судить как о развитии ранних проявлений МЛП, так и соотнести их с клинически значимыми параметрами.

Заключение

У больных ЛПЗ имеет место исходная дисфункция ЛП, которая прогрессивно ухудшается на фоне проведения противоопухолевой терапии и ассоциируется с выраженностью системного воспаления, что может быть проявлением кардиотоксического действия ПХТ, но требуются дополнительные исследования в большей выборке пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alexander R, Lyon Teresa López-Fernández, Liam S. Couch et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- Zamorano J.L. et al. The cancer patient and cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;2(12):2290–2309. DOI: 10.1002/ehjhf.1985
- Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Ep Europace*. 2016;18(10):1455–1490. DOI: 10.1093/europace/euw161.
- Tadic M., Genger M., Cuspidi C., Belyavskiy. et al. Phasic left atrial function in cancer patients before initiation of anti-cancer therapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(4):421. DOI: 10.3390/jcm8040421

- Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A. et al. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovascular research*. 2020;116(11):1820–1834. DOI: 10.1093/cvr/cvaa222
- Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi journal of anaesthesia*. 2019;13(1):S31–S34. DOI: 10.4103/sja.SJA_543_18
- Sugimoto T., Robinet S., Dulgheru et al. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):630–638. DOI: 10.1093/ehjci/iej018
- Pathan F., D'Elia N., Nolan M.T. et al. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2017;30(1):59–70. DOI: 10.1016/j.echo.2016.09.007.12
- Guha A., Fradley M.G., Dent S.F., et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur. Heart J*. 2022;43(4):300–12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab745
- López-Fernández T., Martín-García A., Roldán Rabadán I., et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2019;72(9):749–59. DOI: 10.1016/j.rec.2019.03.019
- Chu G., Versteeg H.H., Verschoor A.J. et al. Atrial fibrillation and cancer — An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev*. 2019;35:59–67. DOI: 10.1016/j.blre.20
- Bisbal, F., Baranchuk, A., Braunwald, E. et al. Atrial failure as a clinical entity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(2):222–232. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.013
- Welsh P., Grassia G., Botha S. et al. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *British journal of pharmacology*. 2017;174(22):3898–3913. DOI: 10.1111/bph.13818
- Zhang H., Li J., Chen X., Wu N. et al. Association of systemic inflammation score with atrial fibrillation: a case-control study with propensity score matching. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(4):489–496. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.04.007
- Patel K.H.K., Jones T.N., Sattler et al. Proarrhythmic electrophysiological and structural remodeling in rheumatoid arthritis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2020;319(5):1008–1020. DOI: 10.1152/ajpheart.00401.2020

Поступила 17.11.2022

Информация об авторах/Information about the authors

- Салахеева Екатерина Юрьевна (Salakheeva Ekaterina Yu.), <https://orcid.org/0000-0003-4323-9671>
 Шендрюгина Анастасия Александровна (Shchendrygina Anastasia A.), <https://orcid.org/0000-0002-8220-0350>
 Соколова Ирина Яковлевна (Sokolova Irina Ya.), <https://orcid.org/0000-0002-8884-1087>
 Жбанов Константин Александрович (Zhbanov Konstantin A.), <https://orcid.org/0000-0002-1574-3881>
 Цацурова Сабрина Александровна (Tsatsurova Sabrina A.), <https://orcid.org/0000-0002-5165-1204>
 Каневский Николай Игоревич (Kanevskiy Nikolai I.), <https://orcid.org/0000-0003-4322-0110>
 Музыченко Юлия Николаевна (Muzychenko Yulia N.), <https://orcid.org/0000-0002-8896-3615>
 Карданова Сабина Анзоровна (Kardanova Sabina A.), <https://orcid.org/0000-0002-4220-7582>
 Стебакова Вера Олеговна (Stebakova Vera O.), <https://orcid.org/0000-0002-3333-3843>
 Привалова Елена Витальевна (Privalova Elena V.), <https://orcid.org/0000-0001-6675-7557>
 Кулагина Татьяна Юрьевна (Kulagina Tatiana Yu.), <https://orcid.org/0000-0001-6165-6474>
 Булкина Ольга Андреевна (Bulkina Olga A.), <https://orcid.org/0000-0001-8118-2552>
 Ильгисонис Ирина Сергеевна (Ilgisonis Irina S.), <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>
 Беленков Юрий Никитич (Belenkov Yuri N.), <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Занозин А.С.¹, Березовский Ю.С.^{1,2}, Коган Е.А.¹, Кочеткова С.Е.¹

ПЕРВИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ С МИЛИАРНОЙ ГЕМАТОГЕННОЙ ГЕНЕРАЛИЗАЦИЕЙ В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», 141132, Мытищи, Россия

В настоящее время активно изучаются проблемы старения механизмов иммунного и воспалительного реагирования, которые определяют развитие воспалительного процесса у людей пожилого возраста. Представляется секционное наблюдение старческого туберкулеза у больного К., 78 лет, лечившегося в течение 4 мес. в УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2018 г. После вскрытия, гистологического, гистохимического и ПЦР-исследования был поставлен патолого-анатомический диагноз: «Первичный (старческий) туберкулез с гематогенной и лимфожелезистой генерализацией: очаг казеозной пневмонии в III сегменте правого легкого, казеозный лимфаденит бифуркационных, грудных и брюшных парааортальных лимфатических узлов; милиарная и крупноочаговая генерализация в легких, париетальной и висцеральной плевре слева, селезенке и печени (окраска по Цилю–Нильсену — КУМ+; исследование ПЦР №18-5935 от 13.08.2018 (ЦНИИТ) — ДНК микобактерий туберкулезного комплекса обнаружены)». Особенностью старческого туберкулеза является протекание по типу первичного туберкулеза с гематогенной генерализацией и преимущественно экссудативно-некротической тканевой реакцией, патогенез которой во многом обусловлен феноменом «стареющей иммунной системы» (immunosenescence), а также инфламмейджинга (inflammaging) — особенностями воспалительной реакции в старческом возрасте, главными из которых являются преактивированный статус иммунной системы еще до распознавания антигена, характеризующийся базальным уровнем циркулирующих цитокинов, а также резкое ослабление адаптивного иммунного ответа при наличии антигена, связанное с нарушением функционирования иммунной системы с большим количеством Т-клеток памяти при малом количестве наивных Т-клеток.

Ключевые слова: старческий туберкулез; инфламмейджинг; «стареющая иммунная система».

Для цитирования: Занозин А.С., Березовский Ю.С., Коган Е.А., Кочеткова С.Е. Первичный туберкулез с милиарной гематогенной генерализацией в старческом возрасте. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):63–67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-63-67>

Для корреспонденции: Занозин Александр Сергеевич — e-mail: zanozinshurik@yandex.ru

Zanozin A.S.¹, Berezovsky Y.S.^{1,2}, Kogan E.A.¹, Kochetkova S.E.¹

PRIMARY TUBERCULOSIS WITH MILIARY HEMATOGENOUS GENERALIZATION IN OLD AGE

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

²Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, 141132, Mytishchi, Russia

Currently, the problems of the mechanisms of immune and inflammatory response aging, which determine the mechanisms of the development of the inflammatory process in the elderly, are being actively studied. A sectional observation of senile tuberculosis in a patient K., 78 years old, who had been treated for 4 months in the University Clinical Hospital No. 4 of the First Sechenov Moscow State Medical University in 2018 is presented. After autopsy, histological, histochemical and PCR examination, the following pathoanatomical diagnosis was made: primary (senile) tuberculosis with hematogenous and lympho-vascular generalization, with a focus of caseous pneumonia in the III segment of the right lung; caseous lymphadenitis of bifurcation, thoracic and abdominal paraaortic lymph nodes; miliary and large-focal generalization in the lungs, parietal and visceral pleura on the left, spleen and liver (acid fast stain; PCR study No. 18-5935 dated 08/13/2018 (Central Research Institute of Tuberculosis) detected DNA of mycobacterium tuberculosis complex). A feature of senile tuberculosis is the course of primary tuberculosis with hematogenic generalization and predominantly exudative-necrotic tissue reaction. Its pathogenesis is mainly due to the phenomenon of "aging immune system" (immunosenescence), as well as inflammaging — features of the inflammatory response in old age. Their main characteristics are the preactivated status of the immune system even before the recognition of the antigen, characterized by a basal level of circulating cytokines, as well as a sharp weakening of the adaptive immune response in the presence of an antigen associated with impaired functioning of the immune system with a large number of memory T cells lacking naive T-cells.

Key words: senile tuberculosis; inflammaging; "aging immune system".

For citation: Zanozin A.S., Berezovsky Y.S., Kogan E.A., Kochetkova S.E. Primary tuberculosis with miliary hematogenous generalization in old age. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):63–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-63-67>

For correspondence: Alexander S. Zanozin — e-mail: zanozinshurik@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В 1970-х гг. А.И. Струковым и соавт. была разработана классификация вариантов течения туберкулезной инфекции [1]. Эта классификация выделяет 3 основные клинико-морфологические формы болезни: первичный, гематогенный и вторичный туберкулез. Первичный туберкулез развивается при первичном контакте организма с микобактерией и, как правило, протекает в детском возрасте. Поскольку при первичном контакте адаптивный иммунитет к инфекции отсутствует, то реакция организма на инфекционный агент проявляется в основном в виде нативного иммунного ответа, который характеризуется преимущественно экссудативно-некротической тканевой реакцией, а также формированием классического первичного инфекционного комплекса — первичного аффекта (легочного или кишечного), лимфангита и лимфаденита. Кроме того, у пожилых также может развиваться туберкулезный процесс, идентичный ему при первичном туберкулезе, — так называемый старческий туберкулез. Он возникает у пациентов, которые перенесли туберкулезную инфекцию и полностью от нее излечились, а «первичный очаг подвергся обызвествлению, окостенению и рассасыванию, в результате чего наступило не только клиническое, но и полное биологическое заживление процесса» [1]. Особенностью противомикробного иммунитета при туберкулезе является так называемый нестерильный иммунный ответ, который развивается исключительно при наличии возбудителя в организме, поэтому при полной эрадикации палочки Коха иммунный ответ также ликвидируется. Именно поэтому у ряда пожилых пациентов туберкулезный процесс может идти именно как первичный туберкулез, с преобладанием нативного иммунного ответа, проявляющегося не продуктивной, а экссудативной тканевой реакцией, поэтому данная форма туберкулезного процесса и называется старческим туберкулезом.

Последнее десятилетие набирает интерес такое понятие, как инфламмейджинг (inflammaging) — особенности воспалительной реакции у людей пожилого и старческого возраста, который является частью более широкого понятия — старение иммунной системы (immunosenescence) [2, 3]. Основными характеристиками стареющей иммунной системы являются следующие:

- 1) преактивированный статус иммунной системы, когда антиген еще не распознан — характеризуется повышенным базальным уровнем циркулирующих цитокинов, чем и является по своей сути инфламмейджинг [4];
- 2) резкое ослабление адаптивного иммунного ответа при наличии антигена, связанное с нарушением функционирования иммунной системы с большим количеством Т-клеток памяти при малом количестве наивных Т-клеток. При этом происходит выраженная реакция на антигены, с которыми иммунная система уже реагировала, но очень слабая — на новые антигены [3].

Старение иммунной системы характеризуется усиленной деградацией клеток иммунной системы с повышенным появлением стареющих фенотипов Т-клеток, имеющих выраженные онтогенетические дефекты. Эти

клетки имеют меньшее время жизни ввиду коротких теломер, сниженные способности к пролиферации их предшественников, нарушение функций секреции цитокинов. Важную роль играет смена фенотипа CD8+ Т-клеток с CD27+CD28+ на CD27-CD28- [5, 6]. Также в стареющих клетках иммунной системы отмечаются признаки фенотипа CD57+ [7] и CD127- [8].

Ввиду вышеуказанных причин в патогенезе старческого туберкулеза важную роль играет нативный неспецифический иммунный ответ, морфологически характеризующийся экссудативно-некротической реакцией с выраженной нейтрофильной инфильтрацией с гораздо меньшей способностью к формированию типичной гранулематозной реакции. Основными компонентами клеточного инфильтрата являются следующие клетки: альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, инфицированные дендритные клетки и атипичские Т-клетки. Альвеолярные макрофаги посредством активации Toll-like рецепторов (TLR) и повышения синтеза NF- κ B выделяют ИЛ-8 для рекрутинга нейтрофилов, также они осуществляют фагоцитоз микобактерий и сдерживают их пролиферацию посредством ряда антимикробных белков, например LL-37 [9]. Нейтрофилы обычно направляются в очаг путем хемотаксиса по градиенту концентрации ИЛ-8 и LT-B4, способны фагоцитировать как опсонизированных, так и неопсонизированных микобактерий, а также посредством выделения ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО- α привлекают в очаг альвеолярные макрофаги. NK-клетки выделяют γ -интерферон, осуществляют опосредованный лизис и киллинг микобактерий, активируют дендритные клетки, CD8+ и $\gamma\delta$ T-клетки, а также ингибируют пролиферацию регуляторных Т-клеток. Инфицированные дендритные клетки посредством активации паттерн-распознающих рецепторов (PRR) и их разновидностей, в частности TLR, обусловленной микобактериальной инфекцией, меняют свой фенотип: увеличивают экспрессию MHC I/II, CD40, CD80 и CD86, а также усиливают продукцию провоспалительных цитокинов — ИЛ-12, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 [10].

Мы представляем секционный случай старческого туберкулеза, который иллюстрирует явление стареющей иммунной системы.

Клинические данные

Пациент К., 78 лет, поступил в отделение торакальной хирургии УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова г. Москвы с диагнозом «Левосторонняя эмпиема плевры», где находился на лечении с 25.04.2018 по 08.07.2018. Во время госпитализации проводилось лечение эмпиемы плевры слева, заключавшееся в дренировании плевральной полости с активной аспирацией и фракционным лаважем раствором хлоргексидина, а также антибактериальной терапии амикацином и метронидазолом. В мокроте постоянно определялись лейкоциты (от 10–15 до 65–70 в поле зрения), а также рост грибов и бактерий (*Candida glabrata* — 10^5 , *Lactococcus lactis spp. lactis* — 10^4), кислотоустойчивые микроорганизмы не выявлялись. При цитологическом исследовании содержимого плевральной

полости выявлялось большое количество нейтрофилов (до 99%), бациллы Коха не обнаружены. Состояние больного медленно, но верно ухудшалось, 08.07.2018 констатирована смерть. Труп пациента был направлен на патолого-анатомическое вскрытие.

Патолого-анатомическое вскрытие

На вскрытие поступил труп мужчины пожилого возраста, правильного телосложения, пониженного питания. В левой плевральной полости париетальная и висцеральная плевро утолщена до 0,3 см, с грязно-серыми наложениями в виде нитей. Листки правой плевральной полости гладкие, блестящие, полупрозрачные. В просвете правой плевральной полости 2000 мл прозрачной опалесцирующей жидкости. Бифуркационные лимфоузлы размерами до 1,5 × 1,5 × 1 см, на разрезе черные, с округлыми белесоватыми включениями размерами до 0,2 см. В правом легком на разрезе множественные мелкие плотные просовидные (диаметром до 0,2 см) очажки серого цвета, диффузно диссеминированные по ткани правого легкого (рис. 1 на 2-й стр. обложки).

В области III сегмента — субплеврально расположенный плотноватый очаг размерами 3 × 2 × 1 см с множественными сливающимися серыми очажками, выступающими над поверхностью разреза (рис. 2 на 2-й стр. обложки).

В области II–III сегментов левого легкого определяются единичные просовидные очажки, внешне похожие на аналогичные просовидные очажки в правом легком. Также в печени отмечались единичные плотные серые очажки диаметром 0,3 см. Со стороны центральной нервной системы были признаки незначительного атеросклеротического поражения церебральных сосудов и отека мозга, со стороны сердца — признаки умеренного атеросклеротического поражения венечных артерий сердца (стеноз передней межжелудочковой ветви до 50%), а также признаки бурой атрофии миокарда (масса сердца 330 г, буроватый вид и плотноватая консистенция миокарда, извитость субэпикардиальных сосудов) и диффузного мелкоочагового кардиосклероза. Со стороны других органов и тканей явных патологических изменений выявлено не было.

Гистологическое исследование

Материал, полученный с аутопсии, фиксировался в 10% забуференном формалине, по стандартной методике приготавливались парафиновые срезы, которые в дальнейшем окрашивались гематоксилином и эозином, по Цилю–Нильсену, по Романовскому, по Маллори. Один из гистологических блоков с тканью легкого был подвергнут ПЦР-исследованию на базе ЦНИИ туберкулеза.

Легкие. Определяются множественные местами сливающиеся гранулемы, представленные фокусом казеозного некроза с лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией и незначительным количеством эпителиоидных клеток и клеток Пирогова–Лангханса по периферии. Также определяются обширные сливающиеся очаги казеоз-

ного некроза с нейтрофильной инфильтрацией и незначительным количеством эпителиоидных клеток и клеток Пирогова–Лангханса по периферии (рис. 3 на 2-й стр. обложки). Участки легочной ткани с расширенными альвеолами и респираторными бронхиолами, имеющими истонченные альвеолярные перегородки и гипертрофированные замыкательные пластинки. Участки дистелектазов.

При окраске по Цилю–Нильсену в очагах некроза внутри- и внеклеточно определяются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+) (рис. 4 на 2-й стр. обложки); при окраске по Маллори вокруг очагов некроза определяется очень слабо выраженная, местами прерывистая фиброзная капсула; при окраске по Романовскому другой бактериальной и протозойной флоры не выявлено.

Субплеврально определяются инкапсулированные очаги некроза с микрокальцинатами и гранулематозной реакцией. Плевро с выраженными организующимися фибринозными наложениями, в которых определяются фокусы казеозного некроза с нейтрофильной инфильтрацией, в которых при окраске по Цилю–Нильсену определяются кислотоустойчивые микобактерии. Альвеолярные перегородки неравномерно утолщены, склерозированы — картина хронической обструктивной эмфиземы. Часть альвеол с отечным содержимым, нейтрофилами и эритроцитами. Сосуды полнокровны, с резко выраженным диапедезом эритроцитов в альвеолы и интерстиций, вплоть до формирования мелких кровоизлияний. Стенки бронхов с дистрофическими изменениями хряща, рассеянной лимфоидной инфильтрацией, выстилающий мерцательный эпителий, с множественными фокусами десквамации. Склероз стенок сосудов и бронхов.

Рисунок строения бифуркационных и парааортальных лимфоузлов частично стерт за счет множественных, местами сливающихся гранулем, представленных фокусом казеозного некроза с лимфоцитарной инфильтрацией и незначительным количеством эпителиоидных клеток и клеток Пирогова–Лангханса по периферии. При окраске по Цилю–Нильсену в очагах некроза внеклеточно определяются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+). Признаки антракоза.

Печень. Балочное и дольковое строение печени нарушено: отмечаются признаки дисконформации балок. Определяются множественные, местами сливающиеся гранулемы, представленные фокусом казеозного некроза с лимфоцитарной инфильтрацией и незначительным количеством эпителиоидных клеток и клеток Пирогова–Лангханса по периферии. Определяется очаг, представленный казеозным некрозом с лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, эпителиоидными клетками и клетками Пирогова–Лангханса в небольшом количестве по периферии (рис. 5 на 2-й стр. обложки). При окраске по Цилю–Нильсену в очагах некроза внеклеточно определяются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+); при окраске по Маллори вокруг очагов некроза определяется очень слабо выраженная, местами прерывистая фиброзная капсула; при окраске по Романовскому другой бактериальной и протозойной флоры

не выявлено. Центральные вены и синусоиды полнокровны. Гепатоциты уменьшены в размерах, в состоянии средне- и крупнокапельной жировой дистрофии, а также с отложениями гранул бурого пигмента. В портальных трактах умеренный склероз, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Селезенка. Выявлены полнокровие красной пульпы, умеренная атрофия белой. В красной пульпе — диффузная гранулематозная реакция, представленная диффузно расположенными клетками макрофагального ряда (макрофаги, эпителиоидные клетки, клетки Пирогова–Лангханса), а также мелкими фокусами казеозного некроза без явных признаков отграничения. При окраске по Цилю–Нильсену в очагах некроза внеклеточно определяются кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+). Гиалиноз и склероз артериол, трабекул и капсулы.

При ПЦР-исследовании фрагмента легочной ткани ДНК микобактерий туберкулезного комплекса обнаружена, микобактерии чувствительны к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

После гистологического и ПЦР-исследования был поставлен диагноз: «Старческий первичный туберкулез с гематогенной и лимфожелезистой генерализацией: очаг казеозной пневмонии в III сегменте правого легкого, казеозный лимфаденит бифуркационных, грудных и брюшных парааортальных лимфатических узлов; милиарная и крупноочаговая генерализация в легких, париетальной и висцеральной плевре слева, селезенке и печени (окраска по Цилю–Нильсену — КУМ+; исследование ПЦР №18-5935 от 13.08.2018 (ЦНИИТ) — ДНК микобактерий туберкулезного комплекса обнаружены)».

Обсуждение

Согласно меткому выражению А.И. Струкова, «старика впадают в детство по отношению к туберкулезной инфекции» [1]. У пожилых людей иногда может развиться полное выведение микобактерий из организма с дальнейшей ликвидацией нестерильного противотуберкулезного иммунитета, поэтому туберкулез может течь как первичный, характерный для лиц детского возраста [1]. Старческий туберкулез ранее рассматривался как рецидив зажившего в детстве первичного туберкулеза [11]. В настоящее время старческий туберкулез рассматривается как результат реинфицирования организма на фоне сниженной иммунной реактивности [12]. Поэтому ввиду малого количества наивных Т-лимфоцитов [3] старики не могут выработать адаптивный специфический противотуберкулезный иммунный ответ, как следствие — в иммунных реакциях преобладает нативный иммунный ответ, в котором преобладают реакции, обусловленные активацией Toll-like-рецепторов с дальнейшей активацией NF-κB и ИЛ-8, что вызывает рекрутинг нейтрофилов в очаг инфекции с дальнейшим развитием экссудативно-некротической тканевой реакции. У пожилых людей нередко тяжелые и генерализованные формы старческого туберкулеза, что было показано в нашем случае, где развилась гематогенная генерализация туберкулезной инфекции. И даже при прогрессировании

туберкулеза вполне возможна стертая клиническая картина самого туберкулезного процесса и доминирование симптомов сочетанной с туберкулезом болезни, что также было показано в нашем случае, поскольку туберкулез не был выявлен прижизненно [13].

Также, согласно исследованию С.Н. Canan и соавт. [4], для пожилого возраста характерен более высокий уровень провоспалительных цитокинов, например ИЛ-12, а также более высокая частота слияния фагосом и лизосом по сравнению с молодыми, но при этом после активации γ-интерфероном процент слияния фагосом и лизосом будет несколько снижен, в то время как у молодых он повысится в 2 раза. В дальнейшем это приводит к тому, что количество бактериальных колоний у пожилых после действия их макрофагов с течением времени снижается в гораздо меньшей степени по сравнению с молодыми, что и будет обуславливать более выраженную склонность к гематогенной генерализации туберкулезной инфекции при старческом туберкулезе.

Однако имеется несколько противоречивых фактов: ряд авторов показывает, что с возрастом повышается плазменная концентрация ФНО-α, который при туберкулезной инфекции играет важнейшую роль в формировании гранулем, активации фагоцитов и созревании дендритных клеток [14]. В той же самой работе говорится, что ФНО-α индуцирует апоптоз макрофагов, который является важнейшим звеном адаптивного противотуберкулезного иммунного ответа [15]. Но при этом отмечается, в том числе и в нашем случае, что старческий туберкулез характеризуется не продуктивной, а преимущественно экссудативно-некротической тканевой реакцией.

В целом проблема патогенеза туберкулезной инфекции у лиц пожилого возраста является сложной и малоизученной, но, по нашему мнению, для более лучшего ее понимания и, как следствие, совершенствования методов ее терапии необходимо изучение процессов инфламмейджинга и старения иммунной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М., Медицина, 1976:256. [Strukov A.I., Solovieva I.P. Tuberculosis morphology in modern circumstances. Moscow, Medicine, 1976:256 (In Russian)].
2. Franceschi C., Bonafe M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E. et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;908:244–54.
3. Fulop T., Larbi A., Witkowski J.M. Human Inflammaging. *Gerontology*. 2019:1–10.
4. Canan C.H., Gokhale N.S., Carruthers B., Lafuse W.P., Schlesinger L.S., Torrelles J.B. et al. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. *Journal of leukocyte biology*. 2014;96(3):473–80.
5. Shankar E.M., Velu V., Kamarulzaman A., Larsson M. Mechanistic insights on immunosenescence and chronic immune activation in HIV-tuberculosis co-infection. *World journal of virology*. 2015;4(1):17–24.
6. Appay V., Dunbar P.R., Callan M., Klenerman P., Gillespie G.M., Papagno L. et al. Memory CD8+ T cells vary in differentiation

- phenotype in different persistent virus infections. *Nature medicine*. 2002;8(4):379–85.
7. Focosi D., Bestagno M., Burrone O., Petrini M. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency. *Journal of leukocyte biology*. 2010;87(1):107–16.
 8. Mojumdar K., Vajpayee M., Chauhan N.K., Singh A., Singh R., Kurapati S. Loss of CD127 & increased immunosenescence of T cell subsets in HIV infected individuals. *The Indian journal of medical research*. 2011;134(6):972–81.
 9. Sia J.K., Georgieva M., Rengarajan J. Innate Immune Defenses in Human Tuberculosis: An Overview of the Interactions between Mycobacterium tuberculosis and Innate Immune Cells. *Journal of immunology research*. 2015;2015:747543.
 10. Schorey J.S., Schlesinger L.S. Innate Immune Responses to Tuberculosis. *Microbiology spectrum*. 2016;4(6).
 11. Перельман М.И., Корякин В.А., Протопопова Н.М. Туберкулез. М., Медицина, 1990:304. [Perelman M.I., Koryakin V.A., Protoporova N.M. Tuberculosis. Moscow: Medicine; 1990:304. (In Russian)].
 12. Rajagopalan S. Tuberculosis in Older Adults. *Clinics in geriatric medicine*. 2016;32(3):479–91.
 13. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007:512. [Perelman M.I. Phthisiology. The National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007:512. (In Russian)].
 14. Hu W.T., Howell J.C., Ozturk T., Gangishetti U., Kollhoff A.L., Hatcher-Martin J.M. et al. CSF Cytokines in Aging, Multiple Sclerosis, and Dementia. *Frontiers in immunology*. 2019;10:480.
 15. Mootoo A., Stylianou E., Arias M.A., Reljic R. TNF-alpha in tuberculosis: a cytokine with a split personality. *Inflammation & allergy drug targets*. 2009;8(1):53–62.

Поступила 18.10.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Занозин Александр Сергеевич (Zanozin Alexander S.) — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Березовский Юрий Сергеевич (Berezovsky Yuri S.) — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ МО «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Коган Евгения Алтаровна (Kogan Evgeniya A.) — д-р мед. наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Кочеткова Светлана Евгеньевна (Kochetkova Svetlana E.) — студентка, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

*Захаров И.С., Шмидт А.А., Борщевский В.Г., Соломко Д.В., Тимошкова Ю.Л.,
Бескровный С.В., Бондарева В.С.***ЭНДОМЕТРИОИДНАЯ КАРЦИНОМА У ПАЦИЕНТКИ
С ПОЛНЫМ УДВОЕНИЕМ МАТКИ**ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург,
Россия

Одним из наиболее частых вариантов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак эндометрия. В то же время в общей структуре женской онкопатологии случаи возникновения данного заболевания у пациенток с аномалиями развития половых органов крайне редки. В статье представлен клинический случай эндометриоидной карциномы у женщины 75 лет с удвоенной маткой. По данным клинической картины, результатов ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и гистологического исследования соскоба эндометрия был выставлен диагноз: «рак удвоенной матки IB (сT1bNxM0), G2 (морфологический тип — эндометриоидная карцинома)». Проведена операция в объеме лапаротомии, модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками уровня B2 с тазовой лимфодиссекцией C3, оментэктомии. Результат послеоперационного гистологического исследования подтвердил предоперационный диагноз. Послеоперационный период протекал без особенностей. Представленный редкий клинический случай демонстрирует необходимость проявления настороженности по отношению к пациенткам с аномалиями строения матки. Своевременная диагностика и верификация диагноза позволяют проводить адекватное лечение, что отразится на прогнозе выживаемости.

Ключевые слова: рак матки; эндометриоидная карцинома; аномалии развития матки; удвоение матки.

Для цитирования: Захаров И.С., Шмидт А.А., Борщевский В.Г., Соломко Д.В., Тимошкова Ю.Л., Бескровный С.В., Бондарева В.С. Эндометриоидная карцинома у пациентки с полным удвоением матки. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):68–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-68-72>

Для корреспонденции: Захаров Игорь Сергеевич — e-mail: isza@mail.ru

*Zakharov I.S., Schmidt A.A., Borshchevskiy V.G., Solomko D.V., Timoshkova Yu.L.,
Beskrovniy S.V., Bondareva V.S.***ENDOMETRIOID CARCINOMA IN A PATIENT WITH A COMPLETE DOUBLING OF UTERUS**

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, 194044, Saint Petersburg, Russia

One of the most common variants of malignant neoplasms of the female reproductive system is endometrial cancer. At the same time, cases of this disease in patients with genital abnormalities are extremely rare in the general structure of female oncopathology. The article presents clinical cases of endometrioid carcinoma in a 75-year-old woman with doubling of uterus. According to the clinical picture, the results of ultrasound, magnetic resonance imaging and histological examination of endometrial scraping, the following diagnosis was made: cancer of the doubled uterus IB (сT1bNxM0) G2 (morphological type — endometrioid carcinoma). The surgery was performed: laparotomy, modified extended extirpation of the uterus with appendages of level B2 with pelvic lymph node dissection C3, omentectomy. The result of postoperative histological examination confirmed the preoperative diagnosis. The postoperative period was uneventful. The presented rare clinical case demonstrates the need to increase clinical suspicion in relation to patients with abnormalities of the uterus structure. Timely diagnosis and verification of the diagnosis will allow to provide adequate treatment, which will affect the prognosis of survival.

Keywords: uterine cancer; endometrioid carcinoma; anomalies in the development of the uterus; uterine doubling.

For citation: Zakharov I.S., Schmidt A.A., Borshchevskiy V.G., Solomko D.V., Timoshkova Yu.L., Beskrovniy S.V., Bondareva V.S. Endometrioid carcinoma in a patient with a complete doubling of uterus. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):68–72.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-68-72>

For correspondence: Igor S. Zakharov — e-mail: isza@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 03.11.2023

Врожденные пороки развития матки в общей популяции встречаются у 4–7% женщин [1, 2]. По данным Y.Y. Chan и соавт. [3], распространенность аномалий строения матки в общей популяции в среднем составляет 5,5%, при этом у пациенток с бесплодием данная патология диагностируется в 8% случаев, а у лиц, имеющих в анамнезе самопроизвольный выкидыш, — в 13,3%. Формирование пороков обусловлено как генетическими, так и экзогенными факторами, к которым относятся воздействие поллютантов, ряда лекарственных препаратов,

вредные привычки, инфекционные агенты. В ряде случаев причины отклонения от нормального формирования органов неясны.

Одним из вариантов аномалий строения матки является ее удвоение, которое формируется в результате нарушения слияния парамезонефральных (мюллеровых) протоков. Существует несколько классификаций, описывающих данную патологию. Согласно Международной классификации болезней, выделяют «Врожденные аномалии (пороки) развития тела и шейки матки (Q51)»,

которые включают «Удвоение тела матки с удвоением шейки матки и влагалища (Q51.1)». Л.В. Адамян и соавт. [4] относят удвоение матки и влагалища к III классу пороков развития, который делится на: 1) удвоение матки и влагалища без нарушения оттока менструальной крови; 2) удвоение матки и влагалища с частично аплазированным влагалищем; 3) удвоение матки и влагалища при нефункционирующей одной матке. В 2013 г. эксперты Европейского общества репродукции человека и эмбриологии совместно с экспертами Европейского общества гинекологов-эндоскопистов предложили классификацию аномалий развития матки и влагалища «Congenital uterine anomalies» (CONUTA), в которую входит шесть основных классов аномалий развития матки, а также подклассы и дополнительные критерии аномалий развития шейки матки и влагалища.

Клинические проявления аномалий строения матки разнообразны и зависят от формы дефектов. Часто отмечаются дисменорея, диспареуния, ложная аменорея, сочетающаяся с болевым синдромом, бесплодие, невынашивание беременности [5]. В ряде случаев удвоение матки может протекать бессимптомно. Обращает на себя внимание тот факт, что у многих женщин, несмотря на аномалии строения половых органов, репродуктивная функция была сохранена (в анамнезе были беременности и роды) [6].

Помимо оценки клинических проявлений и данных анамнеза с целью диагностики применяются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) [7]. МРТ необходима для проведения дифференциальной диагностики удвоения матки и двурогой матки с перегородкой. Патогномичным МР-признаком удвоения матки является наличие двух цервикальных каналов, в то время как при наличии двурогой матки с перегородкой цервикальный канал всегда один, разделенный продольной перегородкой [8, 9].

Одним из наиболее частых вариантов злокачественных новообразований женской репродуктивной системы является рак эндометрия, который в 80–90% случаев представлен эндометриодной карциномой [10]. Данная патология в среднем встречается в 34,2 случая на 100 000 женского населения. При этом максимальный показатель заболеваемости наблюдается в возрастной группе 65–69 лет, составляя 98,1 случаев на 100 000. В структуре причин смертности от онкологических заболеваний злокачественные новообразования тела матки занимают 9-е место.

Несмотря на значимое место рака тела матки в общей структуре женской онкопатологии, случаи возникновения данного заболевания у пациенток с аномалиями развития половых органов крайне редки. Так J. Gao и соавт. [11] при изучении научных публикаций с 1990 г. обнаружили лишь 25 описанных клинических случаев рака тела матки у пациенток с пороками развития органа. В большинстве представленных кейсов онкологический процесс затрагивал только одну из полостей или рогов матки. При этом отдаленные результаты лечения и показатели выживаемости пациенток в публикациях

часто отсутствовали, сведений о прогнозе в ряде случаев также не было. Тактика ведения описывалась только у 11 из 25 пациенток. Период наблюдения варьировал от 4 мес. до 7 лет. А.Л. Чернышова и соавт. [12] описали клинический случай рака эндометрия у пациентки 59 лет с полным удвоением тела и шейки матки, находящейся в постменопаузальном периоде.

Учитывая низкую освещенность данной проблемы в литературе, представляет научный и практический интерес приведенный ниже редкий клинический случай эндометриодной карциномы удвоенной матки.

Клинический случай

Пациентка Я., 75 лет, обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, которые появились 3 мес. назад. По данным ультразвукового исследования органов малого таза выявлена гиперплазия эндометрия (М-эхо — 17 мм), в связи с чем женщине было проведено раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. По данным гистологического исследования соскоба выявлена смешанноклеточная аденокарцинома эндометрия — 60% эндометриодная карцинома G2, 40% — светлоклеточная.

По результатам МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием: картина полного удвоения матки, рак тела левой матки с инвазией до 1/2 толщины миометрия, конгломерат измененных подвздошных лимфоузлов слева с реактивными воспалительными изменениями петли толстой кишки и окружающей клетчатки. Серозоцервикс слева. Инволютивные изменения правой матки и правого яичника. Наботовы кисты шейки правой матки.

При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием выявлено увеличение забрюшинных и тазовых лимфатических узлов. МСКТ органов грудной клетки: картина немногочисленных мелких очагов в легких фиброзного характера; интерстициальные изменения в нижних долях, вероятно, поствоспалительного характера; локальные фиброзные изменения; атеросклероз аорты, коронарных артерий.

По данным эзофагогастродуоденоскопии: недостаточность кардии; эритематозная гастродуоденопатия на фоне атрофии слизистой; деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. При колоноскопии выявлен комбинированный геморрой вне воспаления.

В анамнезе жизни у пациентки: ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь III стадии, дислипидемия, язвенная болезнь желудка вне обострения, распространенный остеохондроз позвоночника, сенильный остеопороз, ревматоидный артрит, серопозитивный синдром Шегрена, двусторонний гонартроз.

Менструации с 13 лет, регулярные, обильные, безболезненные, цикл был по 5–6 дней через 28 дней. В репродуктивном периоде проведено рассечение перегородки во влагалище. В течение жизни было 3 беременности, из которых 2 завершилось срочными родами и 1 — ме-

дицинским абортom. Постменопаузальный период в течение 17 лет.

При поступлении в клинику общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Масса тела 60 кг, рост 158 см. Индекс массы тела 24,1 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Пульс 76 ударов в минуту, АД 130/68 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика выслушивается. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул оформлен. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Гинекологическое исследование: наружные половые органы сформированы правильно, половая щель сомкнута, оволосение по женскому типу, паховые лимфоузлы не пальпируются. Уретра и парауретральные железы без особенностей. При осмотре в зеркалах слизистая влагалища, маточные шейки визуально не изменены. Выделения из половых путей умеренные, кровянистые. Тела матки в *anteflexio*, нормальных размеров, плотной консистенции, подвижные, безболезненные при пальпации. Придатки матки с обеих сторон не определяются, их области при пальпации безболезненные. Своды глубокие, свободные. Инфильтратов в малом тазу не было.

Выставлен предварительный диагноз: «рак удвоенной матки IB (сT1bNxM0) G2 (эндометриодная карцинома ICD-O code 8380/3)». Принято решение о выполнении оперативного вмешательства в объеме лапаротомии, модифицированной расширенной экстирпации матки с придатками уровня B2 с тазовой лимфодиссекцией C3.

Согласно намеченному плану под эндотрахеальным наркозом проведена операция: нижнесрединная лапаротомия, модифицированная расширенная экстирпация матки с придатками уровня B2 и тазовой лимфоаденэктомией C3, учитывая интраоперационные находки (папиллярные разрастания по наружной капсуле обоих яичников, по данным срочного цитологического исследования — клетки подозрительные по принадлежности к карциноме), было принято решение о выполнении оментэктомии.

Во время операции при ревизии париетальный и висцеральный листки брюшины не изменены. Визуализировалось два тела матки (рис. 1 на 3-й стр. обложки). К широкой связке матки припаяна сигмовидная кишка — проведен адгезиолизис. Сигмовидная кишка ушита двумя поперечными серо-серозными швами. Пройдемость не нарушена. Шейки гипертрофированные, серозная оболочка не изменена. Правые и левые придатки без особенностей. Большой сальник, печень, желудок, желчный пузырь, видимые петли кишечника визуально не изменены. Тела матки мобилизованы в рану. Последовательно пересечены и лигированы с обеих сторон круглые маточные связки. Поочередно с обеих сторон пересечены и лигированы воронко-тазовые связки. Слева визуализировалось папиллярное образование яичника. Пузырно-маточная складка вскрыта с техническими трудностями в связи с инфильтрацией (вследствие операции кесарева сечения в анамнезе), мочевого пузыря низведен. Вскрыт и низведен задний листок широкой маточной связки, пе-

ресечены крестцово-маточные связки. Пересечены и лигированы восходящие и нисходящие ветви маточных артерий и вен. Удвоенная матка с верхней третью влагалища отсечена. Влагалище ушито викриловыми швами. С обеих сторон удалена жировая ткань с лимфатическими узлами. Верхняя граница лимфодиссекции — вена, огибающая подвздошную кость, линия White; нижняя граница лимфодиссекции — бифуркация подвздошных сосудов. Жировая клетчатка с лимфатическими узлами удалена с сохранением запирающей триады (нерв, артерия, вена). Прослежен ход мочеточников. Большой сальник отсепарирован по поперечной ободочной кишке вдоль большой кривизны желудка до селезеночного угла. Частичная перитонизация. Туалет брюшной полости, контроль гемостаза. Оставлен контрольный дренаж. Рана ушита послойно. Косметический шов на кожу. Асептическая повязка.

В макропрепарате (рис. 2–6 на 3-й стр. обложки):

Два тела матки, серозный покров не изменен. На разрезе вся полость левого тела матки заполнена экзофитной опухолью до истмической части с признаками инвазии в миометрий до 1/2 толщины, полость правого тела матки визуально не изменена. Шейки гипертрофированы, увеличены в размере. Влагалищные части шеек не изменены. Влагалищная манжетка типичного строения. Придатки матки: яичники с папиллярными разрастаниями по наружной капсуле, маточные трубы с обеих сторон не изменены.

Жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами слева. Жировая клетчатка с тазовыми лимфатическими узлами справа. Большой сальник.

Результат гистологического исследования

Удвоение матки с удвоением цервикального канала. Эндометриодная карцинома левого тела матки G2 с инвазией на глубину менее половины толщины миометрия. Лимфоваскулярная инвазия не обнаружена. Аденомиоз левого тела матки. Эндометрий правого тела матки индифферентного типа. Шейки матки с наботковыми кистами. Эпителий маточных труб нефункционирующий.

Также в материале, представленном для гистологического исследования, выявлены 10 левых тазовых лимфатических узлов без метастазов; 12 правых тазовых лимфатических узлов без метастазов; большой сальник обычного гистологического строения с полнокровными сосудами; материал, маркированный как «ткань яичника», является фрагментом жировой ткани с полнокровными сосудами и нервными ганглиями.

Заключение: pN1aN0. ICD-O КОД 8380/3 (эндометриодная карцинома).

Послеоперационный период протекал правильно. Заживление раны *per prima*. На 7-е сутки послеоперационного периода женщина выписана из стационара домой в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Представленный выше случай является редкой формой сочетания порока развития (удвоение матки) и эндо-

метриоидной карциномы. Рак эндометрия, как правило, диагностируется у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде [13].

Ключевую роль в диагностике рака матки играют аспирационная биопсия эндометрия или раздельное диагностическое выскабливание полости матки, ультразвуковое исследование органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ малого таза с внутривенным контрастированием [14]. Важно, что при изучении глубины инвазии и распространения опухолевого процесса на шейку матки и смежные органы, магниторезонансная томография считается информативнее компьютерной томографии. По данным литературы, точность оценки глубины поражения методом МРТ находится в пределах 71–97% [15, 16].

Ряд исследований продемонстрировал, что отдаленные результаты лечения рака эндометрия у женщин старше 70 лет, а именно показатели общей и безрецидивной выживаемости, были значимо хуже по сравнению с пациентками более молодого возраста [17].

Хирургическое лечение рассматривается как наиболее эффективный способ борьбы с раком тела матки, в ряде случаев сочетаясь с другими методами. Рекомендованы как лапаротомные, так и лапароскопические вмешательства при условии возможности выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции по показаниям [18].

Ж. Гао и соавт. [11] считают, что при подозрении на наличие карциномы эндометрия у женщин с пороком развития матки диагностическая лапаротомия должна проводиться более активно, чтобы избежать задержки в лечении. При этом показания для лимфодиссекции при наличии эндометриоидной карциномы оцениваются по результатам предоперационного обследования [19]. Прогноз во многом определяется стадией процесса, глубиной инвазивного поражения и гистологическим типом опухоли.

Заключение

Сочетание злокачественных новообразований с аномалиями строения матки встречается достаточно редко. В большинстве описанных в литературе клинических случаев онкологический процесс затрагивал только одну из полостей или рогов матки. Наряду с клинической картиной и ультразвуковой диагностикой МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием играет важную роль в выявлении как пороков развития матки, так и рака репродуктивной системы. Представленный редкий клинический случай демонстрирует необходимость проявления настороженности по отношению к пациенткам с аномалиями строения матки. Своевременная диагностика и верификация диагноза позволят проводить адекватное лечение, что неизбежно отразится на прогнозе выживаемости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Saravelos S.H., Cocksedge K.A., Li T.C. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(5):415–429. DOI: 10.1093/humupd/dmn018
2. Grimbizis G.F., Camus M., Tarlatzis B.C., Bontis J.N., Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum. Reprod. Update.* 2001;7(2):161–174. DOI: 10.1093/humupd/7.2.161
3. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J., Thornton J.G., Raine-Fenning N., Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М., Медицина, 1998;328. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Chaschukoeva A.Z. Malformations of the uterus and vagina. M., Meditsina, 1998;328. (In Russian)].
5. Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции.* 2018;24(2):42–53. [Bobkova M.V., Puchko T.K., Adamyan L.V. Reproduction in women with congenital uterus and vagina anomalies. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(2):42–53. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824242-53
6. Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Железная А.А. Течение беременности и родов при аномалии развития половых органов (двуугой матке). *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2022;89(2):56–61. [Shibelgut N.M., Batina N.A., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Zheleznaya A.A. The course of pregnancy and childbirth with abnormal development of the genitals (two-horned uterus). *Mother and Baby in Kuzbass.* 2022;89(2):56–61. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2686-7338-2022-2-56-61
7. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Tan A. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2011;38(4):371–382. DOI: 10.1002/uog.10056
8. Yoo R.E., Cho J.Y., Kim S.Y., Kim S.H. Magnetic resonance evaluation of Müllerian remnants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Korean J. Radiol.* 2013;14(2):233–239. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.2.233
9. Аракелян А.С., Быченко В.Г., Адамян Л.В., Лужина И.А., Степанян А.А. Клинико-диагностические аспекты ведения больных с пороками развития матки и влагалища: место и роль магнитно-резонансной томографии в сочетании с лапароскопией. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):69–83. [Arakelyan A.S., Bychenko V.G., Adamyan L.V., Luzhina I.A., Stepanian A.A. Clinical and diagnostic aspects of the management of patients with malformations of the uterus and vagina: the place and role of magnetic resonance imaging in combination with laparoscopy. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):69–83. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro20212704169
10. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. Санкт-Петербург, Эко-Вектор, 2022;247. [Ulrikh E.A., Urmanceeva A.F. Rare malignant gynecological tumors. St. Petersburg, Eco-Vector, 2022;247. (In Russian)].
11. Gao J., Zhang J., Tian W., Teng F., Zhang H., Zhang X., Wang Y., Xue F. Endometrial cancer with congenital uterine anomalies: 3 case reports and a literature review. *Cancer Biol. Ther.* 2017;18(3):123–131. DOI: 10.1080/15384047.2017.1281495
12. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Трушук Ю.М. Клинический случай рака эндометрия у пациентки с полным удвоением матки и шейки матки. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2021;17(2):100–103. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Truschuk Yu.M. Clinical case of endometrial cancer in a patient with complete doubling of the uterus and cervix. *Tumors of female reproductive system.* 2021;17(2):100–103. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-2-100-103
13. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A., Marini C. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(6):i33–38.
14. Amanta F., Mirzab M., Creutzberg C. FIGO cancer report 2012. Cancer of the corpus uteri. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2012.119(2):110–117.
15. Cade T.J., Quinn M.A., McNally O.M. Predictive value of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion in endometrial cancer: is radiological staging sufficient for planning conservative treatment? *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010.20(7):1166–1169.

16. Ortashi O., Jain S., Emmanuel O. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008;137(2):232–235.
17. Гавриш Ю.Е., Артемьева А.С., Трифанов Ю.Н., Нюганен А.О., Сидорук А.А., Балтрукова А.Н., Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Рак эндометрия у пациенток старше 70 лет: клинико-морфологическая характеристика и отдаленные результаты. *Вопросы онкологии.* 2019;65(3):414–421. [Gavrish Yu.E., Artemieva A.S., Trifanov Yu.N., Nuganen A.O., Sidoruk A.A., Baltrukova A.N., Ulrikh E.A., Berlev I.V., Urmanceeva A.F. Endometrial cancer in patients older than 70 years: clinical and morphological characteristics and long-term results. *Voprosy onkologii.* 2019;65(3):414–421. (In Russian)]. DOI:10.37469/0507-3758-2019-65-3
18. Wang H.L., Ren Y.F., Yang J. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013;14(4):2515–2519.
19. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus conference on endometrial cancer. Diagnosis, treatment and follow-up. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016.26(1):2–30.

Поступила 03.11.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Захаров Игорь Сергеевич (Zakharov Igor S.) — д-р мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии, ВМА им. С.М. Кирова, e-mail: isza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Шмидт Андрей Александрович (Schmidt Andrey A.) — канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0002-9848-4714>

Борщевский Виктор Геннадьевич (Borshchevskiy Viktor G.) — врач-онколог, клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова. *Соломко Дмитрий Владимирович* (Solomko Dmitry V.) — заведующий гинекологическим отделением, клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова.

Тимошкова Юлия Леонидовна (Timoshkova Yulia L.) — канд. мед. наук, кафедра и клиника акушерства и гинекологии, ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0002-6618-3482>

Бескровный Сергей Васильевич (Beskrovniy Sergey V.) — канд. мед. наук, доцент, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Бондарева Валерия Сергеевна (Bondareva Valeria S.) — врач-ординатор, кафедра и клиника акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова

История медицины

© СИМОНЕНКО В.Б., КНОПОВ М.Ш., 2023

Симоненко В.Б.¹, Кнопов М.Ш.²

БЕССМЕРТНЫЙ ПОДВИГ МЕДИКОВ

¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлены результаты самоотверженной, порой героической работы десятков тысяч медицинских работников — врачей, фельдшеров, медицинских сестер, санитарных инструкторов, санитаров — в годы Великой Отечественной войны.

Ключевые слова: медицинская помощь; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Бессмертный подвиг медиков. *Клиническая медицина*, 2023;101(1):73–77.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-73-77>

Для корреспонденции: Кнопов Михаил Шмулевич — knopov29@mail.ru

Simonenko V.B.¹, Knopov M.Sh.²

IMMORTAL HEROIC DEED OF PHYSICIANS

¹Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow, 107392, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

The article presents the results of the selfless, sometimes heroic labour of dozens of thousands of medical workers — doctors, paramedics, nurses, combat medics, orderlies, during the Great Patriotic War.

Keywords: medical care; the Great Patriotic War.

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Immortal heroic deed of physicians. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):73–77.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-73-77>

For correspondence: Mikhail Sh. Knopov — e-mail: knopov29@mail.ru

Received 28.09.2022

Время неумолимо и быстро течет. Около восьми десятилетий отделяют нас от того победного дня, когда на измученную войной землю легла тишина. Но чем дальше отходят в историю годы войны, тем полнее и ярче проявляется величие героического подвига народов нашей страны. На всех этапах длительной кровопролитной войны наши народы героически сражались на фронте, самоотверженно трудились в тылу, шли на огромные лишения и жертвы, отдавая все во имя грядущей победы. По уточненным данным, из 50 млн жертв Второй мировой войны на долю СССР пришлось около 27 млн человек. Среди них миллионы мирных жителей, истребленных на оккупированной врагом территории, замученных фашистами в лагерях смерти, угнанных в рабство и загубленных на каторжных работах. Более 15 млн человек потеряла наша армия убитыми, пленными и пропавшими без вести. Многие миллионы были ранены в ходе длительной и упорной борьбы на фронтах Великой Отечественной войны.

Вместе со своим народом в годы войны выполняли свой патриотический долг десятки тысяч медицинских работников — врачей, фельдшеров, медицинских сестер, санитарных инструкторов, санитаров. Военно-медицинская служба совместно с органами гражданского здраво-

охранения, опираясь на всенародную помощь, осуществляла медицинское обеспечение действующей армии. Размах войны, небывалая жесточенность и кровопролитность боев и сражений с немецко-фашистскими захватчиками потребовали от медиков напряжения всех сил, высокого профессионального мастерства, самоотверженной, порой героической работы.

С первых дней войны перед медицинской службой со всей остротой встала проблема организации розыска, оказания первой медицинской помощи, сбора и выноса раненых с поля боя. От своевременного проведения этих мероприятий зависело сохранение жизни раненых и скорейшее возвращение их в строй. Сроки доставки раненых на полковые и дивизионные медицинские пункты и в хирургические госпитали непосредственным образом сказывались на продолжительности и результатах лечения, на общих исходах. Материалы специальных исследований, выполненных в первый год войны, показали, что при оказании хирургической помощи до 6 часов после ранения летальность среди оперированных раненых была вдвое ниже, чем в случаях проведения хирургических операций спустя 12–24 ч. Вместе с тем в условиях чрезвычайно напряженных боевых действий, в сложной и опасной обстановке переднего края выполнение этой

*М.И. Аринкин**С.И. Банайтис**А.В. Вишневский**М.С. Вовси**С.С. Гирголаев*

задачи было сопряжено с большими трудностями. От санитаров и санитарных инструкторов требовались большое мужество и самоотверженность, им приходилось работать под интенсивным огнем противника, постоянно рискуя жизнью. Среди медицинского состава эта категория несла на протяжении всей войны самые большие потери. Среди санитаров и санитаров-носильщиков Ленинградского фронта, например, только за первый год войны было убито 1131, пропало без вести 760, ранено более 2500 человек.

Руководство медицинской службой, военное командование уделяло улучшению организации выноса раненых с поля боя и укреплению войскового звена медицинской службы самое пристальное внимание. Особое значение для улучшения работы по оказанию первой медицинской помощи раненым и их выносу с поля боя имел Приказ Народного комиссара обороны СССР №281 от 23 августа 1941 г. «О порядке представления к правительственной награде военных санитаров и носильщиков за хорошую боевую работу». Этот приказ, приравнивавший работу военных медиков по оказанию помощи раненым к воинскому подвигу, явился ярким проявлением огромного внимания к медицинской службе и величайшей заботы о раненых. Он вызвал у медицинского состава небывалый подъем, вдохновил на новые подвиги во имя благородной цели — спасения жизни раненых солдат и офицеров Красной Армии. Самоотверженная работа личного состава войскового звена медицинской службы, четкая организация выноса раненых с поля боя позволили добиться сокращения сроков их доставки на медицинские пункты, что было исключительно важно для последующего лечения. Эти показатели постоянно улучшались. В 1943 г. на Центральном фронте, например, в первые 4 часа после ранения на полковые медицинские пункты поступило 42,6% раненых. В период проведения Висло-Одерской операции на полковые медицинские пункты 1-го Белорусского фронта поступили 76,3%, а в период Берлинской операции 74,5% раненых. В допустимые сроки — в основном в первые 6–8 ч после ранения — раненые доставлялись на дивизионные медицинские пункты. Это создавало благоприятные условия для предупреждения развития осложнений и своевременного оказания раненым квалифицированной медицинской помощи.

Успех последующего лечения раненых и больных в лечебных учреждениях армейских и фронтовых госпи-

тальных баз и в эвакогоспиталях тыла страны обеспечивался реализацией системы этапного лечения с эвакуацией по назначению. Создание и упрочение в годы Великой Отечественной войны этой принципиально новой, передовой системы лечебно-эвакуационного обеспечения боевых действий войск явилось крупнейшим достижением военно-медицинской службы. Ее основы были разработаны трудами отечественных ученых в предвоенные годы. В этот период плодотворно развивались такие важнейшие отрасли военно-медицинской науки, как военно-полевая хирургия, военно-полевая терапия, военная гигиена и эпидемиология и др. Исследования М.И. Аринкина, Н.Н. Бурденко, С.И. Банайтиса, А.В. Вишневского, М.С. Вовси, С.С. Гирголава, В.В. Гориневской, П.И. Егорова, Н.Н. Еланского, П.А. Куприянова, Н.С. Молчанова, И.Р. Петрова, В.Н. Шамова, Ф.Г. Кроткова и других талантливых ученых-специалистов в области лечения огнестрельной раны, проникающих ранений груди, живота, различных раневых осложнений, шока, разработка методов диагностики и лечения заболеваний у раненых, переливания крови в полевых условиях и многих других вопросов имели исключительно важное значение для подготовки медицинской службы к работе на полях сражений Великой Отечественной войны. Система этапного лечения с эвакуацией по назначению в годы войны получила окончательное теоретическое и организационное завершение.

Впервые в истории отечественной военной медицины была организована широкая специализация медицинской помощи, основывающаяся на соответствующей материальной базе, оснащении, наличии высококвалифицированных медицинских кадров. Она была максимально приближена к войскам и оказывалась раненым и больным уже в армейских полевых госпиталях. Специализация медицинской помощи наряду с осуществлением эвакуации раненых и больных по медицинским показаниям, максимальное приближение всех видов медицинской помощи к полю боя, широкое использование в практике работы медицинских частей и учреждений достижений медицинской науки — все эти факторы обусловили высокую эффективность деятельности медицинской службы в ходе войны.

В успешном лечении раненых воинов большое значение имела четкая организация хирургической работы в медико-санитарных батальонах и полевых госпиталях. Высокий уровень развития отечественной военно-по-



В.В. Горинетская



П.И. Егоров



Н.Н. Еланский



П.А. Куприянов



Н.С. Молчанов

левой хирургии обеспечил достижение положительных результатов даже при сложных, тяжелых ранениях. Важную роль сыграли активная хирургическая тактика, раннее оказание хирургической помощи раненым. О хорошей организации хирургической работы в действующей армии свидетельствуют, в частности, показатели оперируемости в медико-санитарных батальонах и госпиталях. Так, в третьем периоде войны общая оперируемость на дивизионных медицинских пунктах достигала 50–60% и более. В лечебных учреждениях армейских госпитальных баз ряда фронтов в период проведения крупных боевых операций этот показатель достигал 40 и более процентов. Эффективным лечебным средством в случаях тяжелых ранений и острой кровопотери явилось переливание крови и кровезамещающих жидкостей, широко применявшееся на этапах медицинской эвакуации. Особенно часто переливание крови и ее заменителей производилось раненым, находившимся в состоянии шока, — частота таких переливаний достигала 75–85% случаев.

Также эффективно, с использованием всех возможностей медицинской науки и практики было организовано оказание терапевтической помощи больным и раненым, у которых развились заболевания внутренних органов как осложнение раневого процесса. Благодаря этому военно-полевые терапевты добились больших успехов в лечении болезней военного времени. Они оказывали эффективную помощь при заболеваниях, возникших в крайне тяжелых условиях военной обстановки, у защитников осажденных, блокированных городов, у воинов Заполярья.

Большую и плодотворную работу проделали в годы войны военные гигиенисты и эпидемиологи. На протяжении всей предшествующей истории неизбежным спутником войн были эпидемии инфекционных заболеваний, уносящие порой больше жизней, чем оружие противника. В годы минувшей войны армия была надежно ограждена от этой опасности. Даже в завершающем периоде, когда наши воины освобождали поработанные гитлеровцами восточно-европейские страны и действовали в крайне неблагоприятной эпидемиологической обстановке, медицинская служба не допустила развития массовых инфекционных заболеваний среди личного состава войск. Это стало возможным благодаря тесному взаимодействию военно-медицинской службы с органами и учреждениями гражданского здравоохранения и успешному осуществлению эффективной системы

противоэпидемических мероприятий в армии, на флоте и в тылу страны.

Сложные и ответственные задачи решала медицинская служба Вооруженных Сил в период освобождения народов Европы от фашистской оккупации. Она оказывала бескорыстную помощь в создании и организационном укреплении национальных военно-медицинских служб, щедро передавая свой опыт. В Югославии на протяжении длительного времени работала большая группа наших военных врачей — организаторов, хирургов, терапевтов, специалистов медицинского снабжения (М.В. Туленков, А.А. Казанский, А.М. Пятницкий и др.). Они оказывали консультативную помощь, налаживали хирургическую работу в партизанских госпиталях, помогали организовывать полевые медицинские учреждения. Тесные дружеские связи существовали в годы войны и с медицинским составом Войска Польского. Лечебно-эвакуационное обеспечение частей и соединений Польской армии, сражавшихся плечом к плечу с Красной армией, осуществлялось при постоянном участии и помощи нашей военно-медицинской службы. Вступая в освобожденные населенные пункты и города, военные медики оказывали медицинскую помощь населению, принимали меры к ликвидации эпидемических очагов, госпитализировали больных в военные госпитали, передавали в разграбленные, разрушенные врагом местные больницы медикаменты, инструменты, медицинское имущество. В этом проявлялись гуманизм и интернационализм отечественной военной медицины, солидарность народов, боровшихся за свободу и независимость. О масштабах этой работы свидетельствуют многочисленные примеры и факты. Так, в ноябре 1944 г. лечебными учреждениями 4-го Украинского фронта на освобожденной территории Чехословакии было развернуто 120 амбулаторий. Их работу обеспечивали наши врачи, фельдшера и медицинские сестры. За один только месяц в военные госпитали было принято на лечение 512 больных и 72 раненых из числа гражданского населения, свыше 18 тыс. больных была оказана амбулаторная помощь. На территории Польши в военных госпиталях Белорусских фронтов находилось на лечении 1459 польских граждан, а амбулаторную помощь получили почти 8 тыс. человек. Огромная работа была проделана на освобожденных территориях по ликвидации очагов инфекционных заболеваний и предупреждению их распространения среди местного населения. Медицинская служба 2-го



В.Н. Шамов



Ф.Г. Кротков



Н.Н. Бурденко



Ю.Ю. Джанелидзе



Л.А. Орбели

Белорусского фронта совместно с органами медицинской службы Войска Польского обследовала на территории Польши 3798 населенных пунктов и выявила в них 1394 больных сыпным и брюшным тифом и острой дизентерией. Одновременно была проведена санитарная обработка 54 280 человек, продезинфицировано свыше 275 тыс. комплектов одежды, 160 тыс. комплектов постельного белья, построено 20 бань и 20 дезинфекционных камер. Такая же работа проводилась на территории других освобожденных государств.

Медицинский состав Вооруженных Сил нашей страны выполнил задачи, стоявшие перед ним в Великой Отечественной войне. Итоги его деятельности общеизвестны — 72,3% раненых и 90,6% больных солдат и офицеров были излечены в госпиталях и медико-санитарных батальонах и возвращены в строй. За этими цифрами стоят миллионы спасенных жизней, миллионы воинов, которым медики возвратили здоровье, возможность снова взять в руки оружие, а после войны вернуться к мирному труду.

Следует особо подчеркнуть, что работа медицинской службы непосредственным образом сказывалась на состоянии Вооруженных Сил, их боеспособности и укомплектованности. В ходе войны все более отчетливо выявлялась роль медицинской службы как важнейшего источника пополнения Вооруженных Сил. В первом полугодии 1944 г., например, медицинская служба 1-го Украинского фронта возвратила в строй свыше 286 тыс. раненых и больных. Этого личного состава было достаточно для укомплектования почти 50 дивизий того времени. Медицинская служба 2-го Украинского фронта только за последние два года войны вернула в строй 1 млн 55 тыс. воинов. При этом нужно отметить, что из госпиталей и медсанбатов возвратились в большинстве своем хорошо обученные, опытные, обстрелянные воины. Значение этой стороны деятельности медицинской службы трудно переоценить. Историки и видные военачальники, говоря о работе медицинской службы в годы Великой Отечественной войны, подчеркивают: «Успехи, достигнутые в лечении раненых и больных, в возвращении их в строй и к труду, по своему значению и объему равны выигрышу крупнейших стратегических сражений»¹. Военно-медицинская служба смогла решить стоявшие перед ней задачи потому, что располагала вы-

сококвалифицированными врачебными кадрами, умело, мужественно и самоотверженно выполнявшими свой долг на любом участке фронта и тыла, в любых условиях. Она смогла решить их потому, что опиралась на широкую повседневную всенародную помощь.

Руководство работой многотысячного коллектива военных медиков осуществляли крупнейшие ученые, организаторы, специалисты, обладавшие огромными знаниями, опытом, талантом, неиссякаемым трудолюбием. Среди них были такие известные ученые, как М.Н. Ахутин, С.И. Банайтис, Н.Н. Бурденко, М.С. Вовси, С.С. Гирголав, П.А. Куприянов, Е.И. Смирнов, В.И. Шамов и многие другие. Среди личного состава медицинской службы Красной Армии в годы войны насчитывалось 4 академика, 22 заслуженных деятеля наук, 275 профессоров, 308 докторов наук, 558 доцентов, около 2000 кандидатов наук.

В историю Великой Отечественной войны медики вписали множество ярких, героических страниц, показав образцы мужества, самоотверженности и преданности долгу. Общими для всех наших медиков являлись такие черты, как любовь к Родине, высокие моральные и нравственные качества, гуманизм, подлинное благородство. Эти черты раскрывались в повседневной работе, в тяжелых буднях военного времени — на поле боя, у операционного стола, у постели раненого и больного.

За годы войны 47 человек были удостоены высокого звания Героя Советского Союза. Это медицинские сестры, санитарные инструкторы, фельдшера, врачи. Многие из них удостоены этого звания посмертно. Они отдали жизнь, защищая раненого от пуль, прикрывая его своим телом, спасая от смертельной опасности, вынося из пламени пожара. Родина высоко оценила ратный труд медиков. Более 116 тыс. человек личного состава медицинской службы Вооруженных Сил СССР и 30 тыс. тружеников гражданского здравоохранения были награждены орденами и медалями. Крупнейшим ученым страны — военным медикам, внесшим большой вклад в организацию лечения раненых и больных воинов, было присвоено звание Героя Социалистического Труда. В их числе главный хирург Красной Армии генерал-полковник медицинской службы Н.Н. Бурденко, главный хирург Военно-Морского Флота генерал-лейтенант медицинской службы И.И. Джанелидзе, начальник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, генерал-полковник медицинской службы Л.А. Орбели.

¹ Вторая мировая война. М.: Наука, 1966:189.

Высокие награды, которыми были отмечены лучшие представители медицинской службы, были признанием ее заслуг в годы Великой Отечественной войны. Своим самоотверженным трудом медики Вооруженных Сил внесли достойный вклад в достижение победы над фашистской Германией.

Бессмертен подвиг народа, в жестоких битвах самой тяжелой войны современности защитившего свободу и независимость человечества от угрозы фашизма. Незабываем и самоотверженный труд многотысячной армии военных медиков, отдавших все силы, знания и умение медицинскому обеспечению Вооруженных Сил, спасению жизней раненых и больных воинов. Героические

традиции отечественной военной медицины, столь ярко проявившиеся на полях сражений минувшей войны, должны бережно храниться и приумножаться нынешним и будущим поколениями медиков.

Поступила 28.09.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве

Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России

© КНОПОВ М.Ш., 2023

*Кнопов М.Ш.***ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ МЫШ — ОДИН ИЗ ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ СИБИРСКОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)**

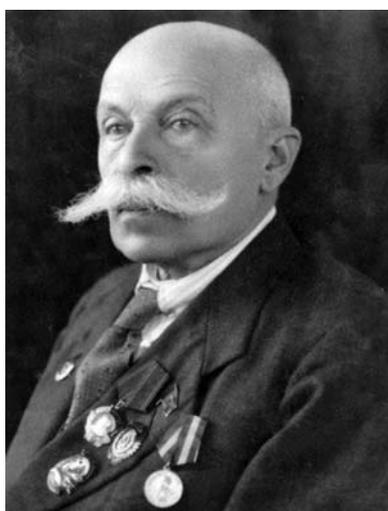
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

*В статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося отечественного хирурга, блестящего клинициста, замечательного педагога, известного общественного деятеля, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, одного из основоположников сибирской хирургической школы профессора Владимира Михайловича Мыша.*Ключевые слова: *В.М. Мыш; хирургия.**Для цитирования:* Кнопов М.Ш. Владимир Михайлович Мыш — один из основоположников сибирской хирургической школы (к 150-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*, 2023;101(1):78–81.DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-78-81>*Для корреспонденции:* Кнопов Михаил Шмулевич — e-mail: knopov29@mail.ru*Knopov M.Sh.***VLADIMIR MIKHAILOVICH MYSH — ONE OF THE FOUNDERS OF THE SIBERIAN SURGICAL SCHOOL (ON THE 150th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

*The article presents the facts concerning the career and creative development of an outstanding Russian teacher, a well-known public figure, academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the RSFSR, one of the founders of the Siberian Surgical School, Professor Vladimir Mikhailovich Mysh.*Key words: *V.M. Mysh, surgery.**For citation:* Knopov M.Sh. Vladimir Mikhailovich Mysh — one of the founders of the Siberian Surgical School (on the 150th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):78–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-78-81>*For correspondence:* Mikhail Sh. Knopov — e-mail: knopov29@mail.ru

Received 27.10.2023



Среди видных ученых-медиков нашей страны, заложивших основы квалифицированной хирургической помощи в Сибири, достойное место принадлежит выдающемуся отечественному хирургу, блестящему клиницисту, замечательному педагогу, известному общественному деятелю, академику АМН СССР, заслуженному деятелю науки РСФСР профессору Владимиру Михайловичу Мышу.

В.М. Мыш родился 4 (16) января 1873 г. в семье прижизненного поверенного в Петербурге. После окончания классической гимназии он поступил в Военно-медицинскую академию. Большие способности, упорный труд и целеустремленность позволили ему в 1895 г. с отличием окончить академию. В 1894 г. ученым советом академии В.М. Мыш был удостоен золотой медали за исследование «Панкреатический диабет, его патогенез и клиника». Свой трудовой путь он начал в качестве ординатора хирургической клиники упомянутой академии, которой в тот период заведовал выдающийся отечественный хирург Н.А. Вельяминов. В 1898 г. Владимир Михайлович защитил докторскую диссертацию «Паховая грыжа в детском возрасте», после чего в течение 3 лет руководил хирургическим отделением военного лазарета в Калуге. Вся последующая жизнь молодого ученого — это постоянный научный поиск. Он разрабатывал новые совершенные хирургические методики, внедрял современные методы исследования в теорию и практику хирургии.

В течение многих лет его творческая многогранная деятельность протекала в Сибири, где в те годы существовал только один научный центр — Томский университет, куда на кафедру общей хирургии в 1901 г. прибыл 28-летний профессор В.М. Мыш. С 1909 по 1931 г. он возглавлял кафедру факультетской хирургии Томского

университета. В 1927 г. он организовал в Томске Институт усовершенствования врачей, который в 1932 г. перевели в Новосибирск. В.М. Мыш переехал в Новосибирск вместе с институтом, где руководил кафедрой хирургии до конца жизни (1947) и одновременно (с 1936) заведовал кафедрой факультетской хирургии Новосибирского медицинского института. В годы Великой Отечественной войны он являлся главным консультантом эвакуационного госпиталя Новосибирска.

Владимир Михайлович был клиницистом широкого профиля, славным продолжателем лучших традиций отечественной хирургической школы. Трудно назвать область хирургии, которой бы не занимался В.М. Мыш, причем его работы всегда отличались новаторством и фундаментальностью.

В.М. Мыш является автором более 130 научных работ, в том числе 11 монографий и руководств по абдоминальной и грудной хирургии, онкологии, урологии, нейрохирургии, заболеваниям костей и суставов, общей и пластической хирургии. Особого упоминания заслуживают такие фундаментальные труды, как «Основы хирургической патологии и терапии» (1907), «Клинические лекции по урологии» (1926), «Очерки хирургической диагностики» в 3 томах (1934–1937). В 1912 г. В.М. Мыш первым в России выполнил радикальную операцию при альвеолярном эхинококкозе печени, одним из первых применил оперативное лечение атетоза (1923), двухмоментную чреспузырную простатэктомию при гипертрофии предстательной железы. Предложил ряд оригинальных операций: пересадку мочеточника по видоизмененному им способу, пластику как способ лечения фимоза; восстановление подвижности нижнечелюстного сустава при его двустороннем костном анкилозе и др.

В.М. Мыш положил начало развитию урологии в Сибири. Впервые в стране им было разработано учение о хирургических нефритах (болевых и гематурических) и их лечении, об односторонней фосфатурии и ее связи с болевым нефритом, о раздельном определении функции почек и др. На возглавляемой им кафедре факультетской хирургии Томского университета впервые в России он ввел курс урологии. Свой большой опыт в области урологии он представил в 20 научных работах и в упомянутых выше «Клинических лекциях по урологии», выдержавших несколько изданий.

В.М. Мыш является одним из основоположников нейрохирургии в России. Впервые в Сибири в первой четверти XX в. он оперировал больных с опухолями мозга, корковой разновидностью эпилепсии, атетозом, пролабированием мозга, гидроцефалией, выделив у себя в клинике отдельные палаты для больных нейрохирургического профиля. Он разработал методику свободной пересадки мышцы для остановки кровотечения при операции на головном мозге из кости черепа, синуса, твердой мозговой оболочки. По нейрохирургии им опубликовано 17 работ. Он был членом Всесоюзного нейрохирургического совета, организованного Н.Н. Бурденко.

Владимир Михайлович уделял постоянное внимание проблемам костно-суставного туберкулеза, затратил



В.М. Мыш в рабочем кабинете

много труда на организацию лечения этого заболевания, помогая в открытии местных санаториев и здравниц (Лебяжье, Городок), предварительно изучив местные природные условия. Впервые в Сибири он организовал онкологическую помощь. Одним из первых в стране В.М. Мыш в 1904 г. начал читать курс рентгенологии, организовал у себя в клинике рентгеновский кабинет и издал практическое руководство для врачей. Он явился инициатором внедрения переливания крови в Сибири, принимал участие в организации транспортировки крови, в развитии учения о консервированной крови, учитывая большую потребность в ней в самых отдаленных уголках региона.

Круг научных интересов В.М. Мыша был чрезвычайно широким. В его поле зрения находились проблемы хирургии желчных путей, селезенки, желудочно-кишечного тракта; он предложил метод борьбы с порочным кругом, возникающим после операции гастроэнтероанастомоза; разрабатывал вопросы лечения приобретенных и врожденных деформаций опорно-двигательного аппарата, обезболивания, асептики и антисептики.

В канун Великой Отечественной войны внимание В.М. Мыша привлекли проблемы военно-полевой хирургии. Им опубликованы исследования, посвященные огнестрельным повреждениям крупных суставов и др. В 1942 г. вышла работа «Сульфамидотерапия огнестрельных повреждений военного времени», в 1944 г. — «Материалы к истории хирургии военного времени».

Последней крупной работой В.М. Мыша явились его автобиографические очерки «Мой путь врача-специалиста», где в главе о педагогической деятельности он подчеркивал: «Не будет в клинике должной дисциплины, если заведующий клиникой профессор сам не будет безукоризненным образцом ее. Не будет должного внимания и интереса к лекции, к основной форме преподавания в вузе, если преподаватель превратит ее в пересказ соответствующих страниц учебника. Не будет у будущего врача чувства моральной ответственности за недостаточно внимательное отношение к больному, если он видит таковое в обиходе клиники. Не будет у учащегося принципиально честного отношения к своему врачебному долгу, если он находится под впечатлением одной только внеш-

ней стороны клинической жизни, всегда же возможные ошибки и неудачи будут тщательно от него скрываться».

Эти строгие принципы для любого педагога-клинициста были не только красивой фразой в устах профессора В.М. Мыша. Они твердо и неуклонно проводились в жизнь в его клинике. Современники Владимира Михайловича неоднократно отмечали, что он сам на протяжении многих лет являлся образцом дисциплинированности и организованности в научной, педагогической и производственной работе; по этому поводу он говорил: «Система, порядок и последовательность нужны для успеха любого дела».

Крупный хирург, В.М. Мыш всегда проявлял большой интерес к так называемой «малой хирургии», внушая своим ученикам необходимость освоения амбулаторных операций, пренебрежение которыми приводит к длительной потере трудоспособности и инвалидности больных. С первых и до последних лет своей хирургической деятельности он исповедовал 3 принципа: 1) кто плохо делает малые операции, еще хуже будет делать большие; 2) путь к большим операциям идет через малые и средние; 3) больному безразлично, будет ли он избавлен от болезни с помощью большой или малой операции.

Передовые идеи выдающегося отечественного хирурга постоянно привлекали к нему многочисленных учеников и последователей, которые составили научную школу В.М. Мыша в отечественной медицине. Издавна считается, что ученый славен не только тем, что сделал он сам, но и тем, что сделали его ученики. Владимир Михайлович мог гордиться своей школой. Среди его учеников — академик АМН СССР Г.М. Мухадзе, генерал-майор медицинской службы профессор В.С. Левит, профессора В.С. Галкин, С.Л. Шнейдер, К.Н. Черепнин, Д.В. Мыш, Б.И. Фукс, М.С. Рабинович, В.А. Стогов, В.И. Богатин, А.Н. Зимин, А.А. Колен, М.Н. Кубасов, М.Д. Пономарев, С.А. Проскуряков и др., а также большое число врачей-хирургов, благодарных В.М. Мышу за то, что он дал им «путевку» в науку и практическое здравоохранение. В современных условиях, когда остро стоит вопрос о подготовке кадров, еще более значительной становится роль Владимира Михайловича в создании научной и клинической школы.

До последних дней своей жизни В.М. Мыш отдавал много сил и времени подготовке и совершенствованию молодых врачей. Из его поля зрения не выпадал ни один аспект сложного процесса становления молодых хирургов. Он внимательно наблюдал за работой каждого врача своих клиник, хорошо знал их возможности и склонности в научной и практической хирургии, под его руководством многие из них вели серьезные научные исследования. Владимир Михайлович никогда не занимался мелочной опекой своих учеников, но всегда был готов обсудить с ними любой вопрос, помочь выбраться из запутанного лабиринта научных данных. Он был доброжелательным и справедливым критиком работ своих учеников. В каждой новой научной работе он искал «изюминку» и порой находил то, что ускользало от самого автора. Владимир Михайлович доверял своим ученикам,



В.М. Мыш во время осмотра пациента

верил в них, и эта вера многим из них помогла вырасти в специалистов высочайшей квалификации.

В.М. Мыш поднял сибирскую хирургию на большую высоту. Он одним из первых в Сибири стал активно внедрять в жизнь отдельные отрасли хирургии. По сути дела, В.М. Мыш был первым сибирским урологом, нейрохирургом, рентгенологом, онкологом. Он организовал отдельные кафедры по этим специальностям, которые в последующем возглавляли его ученики. Последние вместе с кафедрой получили от В.М. Мыша его идеи и темы. Таким образом, в Новосибирском институте усовершенствования врачей были созданы кафедры ортопедии и травматологии (профессор С.Л. Шнейдер), урологии (профессор В.А. Стогов), онкологии (профессор Д.В. Мыш), рентгенологии (профессор В.И. Богатин).

В.М. Мыш был прекрасным педагогом. Он всегда с большой охотой делился своим многолетним опытом. Его лекции, красивые по форме, изобиловали показом больных, демонстрацией препаратов и таблиц, составлению последних он уделял большое внимание; на лекциях он нередко говорил об ошибках в хирургии вообще и о допущенных ошибках в руководимой им клинике. Это был талантливый клиницист, высокоэрудированный врач, неутомимо и целеустремленно ищущий новые пути в решении той или иной актуальной хирургической проблемы. Владимир Михайлович был неизменным пропагандистом новых, прогрессивных методов диагностики и лечения, всегда старался быстро и своевременно внедрять их в клиниках, которыми руководил. В стране, а осо-



Памятник на могиле В.М. Мыша

бенно в Сибири, он пользовался большим авторитетом и широкой известностью. Больные стекались к нему со всех концов Сибири и Дальнего Востока, и он никогда никому не отказывал в помощи.

Большую научную и педагогическую работу В.М. Мыш сочетал с активным участием в общественной жизни. Он был почетным членом Всесоюзного, Московского, Ленинградского и других хирургических научных обществ. Он являлся одним из организаторов журнала «Сибирский архив теоретической и клинической медицины» и членом его редакционной коллегии. В 1-м издании Большой медицинской энциклопедии им написаны статьи «Гидронефроз», «Пионефроз», «Хирургия почек» и др. К своей книге «Клинические лекции по урологии» он составил указатель отечественной литературы по урологии за 35 лет. В.М. Мыш и его сотрудники составили указатель оригинальных статей к журналам

«Хирургический архив Вельяминова» за 1885–1917 гг. и «Хирургия» за 1897–1914 гг. Его имя присвоено клинике факультетской хирургии Новосибирского медицинского института. Он был награжден двумя орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени и медалями.

В. М Мыш умер 31 декабря 1947 г.

Блестящий хирург-клиницист и ученый, человек большого организаторского таланта и неиссякаемой энергии, видный общественный деятель — таким навсегда вошел в историю отечественной хирургии Владимир Михайлович Мыш.

Поступила 27.10.2023

Информация об авторе/Information about the author

Кнопов Михаил Шмулевич (Кпоров Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Симоненко В.Б.¹, Абашин В.Г.², Дулин П.А.¹**«БЛОКАДНАЯ КНИГА» ПАМЯТИ ВОЕННЫХ ВРАЧЕЙ РУССКОЙ ИМПЕРАТОРСКОЙ АРМИИ (К 80-ЛЕТИЮ ПРОРЫВА БЛОКАДЫ ЛЕНИНГРАДА)**¹Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в г. Москве, 107392, Москва, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

В статье представлены данные о военных врачах Русской императорской армии и военно-морского флота, оставшихся в России после революции. Пройдя несколько войн, они продолжали выполнять свой профессиональный долг в период Великой Отечественной войны. Многие из них не пережили самую тяжелую блокадную зиму 1941–1942 гг. Они были похоронены на «блокадных кладбищах» Ленинграда.

Ключевые слова: военные врачи; Русская императорская армия; блокада Ленинграда.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. «Блокадная книга» памяти военных врачей Русской императорской армии (к 80-летию прорыва блокады Ленинграда). *Клиническая медицина*, 2023;101(1):82–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-82-88>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — e-mail: AVG-56@list.ru

Simonenko V.B.¹, Abashin V.G.², Dulin P.A.¹**"THE SIEGE BOOK" IN MEMORIAM OF MILITARY DOCTORS OF THE RUSSIAN IMPERIAL ARMY (TO THE 80th ANNIVERSARY OF THE BREAKTHROUGH OF THE SIEGE OF LENINGRAD)**¹Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow, 107392, Moscow, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

The article presents data on military doctors of the Russian Imperial Army who stayed in Russia after the revolution. After going through several wars, they continued to carry out their professional duty during the Great Patriotic War. Many of them did not survive the most difficult blockade winter of 1941–1942. They were buried in the "blockade cemeteries" of Leningrad.

Key words: military doctors; the Russian Imperial Army; the siege of Leningrad.

For citation: Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. "The Siege Book" in memoriam of military doctors of the Russian Imperial Army (to the 80th anniversary of the breakthrough of the siege of Leningrad). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):82–88.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-1-82-88>

For correspondence: Victor G. Abashin — e-mail: avg-56@list.ru

Received 20.08.2022

*Ленинградцы — дети мои!**Ленинградцы — гордость моя!*

Джамбул Джабаев, народный поэт Казахстана, 1941 г.

Ленинград был блокирован 8 сентября 1941 г. в результате наступления немецких, финских и испанских («Голубая дивизия») войск и при участии добровольцев из Северной Африки и стран Европы. Блокада Ленинграда стала наиболее трагическим событием Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. В истории войн это был единственный случай длительной блокады многомиллионного города. Бесчеловечной ее целью было полное истребление всех его жителей и уничтожение самого города.

Особая тяжесть условий жизни ленинградских блокадников определялась долговременным сочетанием экстремальных факторов, каждый из которых мог оказаться летальным: воздействие низких температур первой блокадной зимы, жесткое многофакторное психоэмоциональное воздействие, обусловленное голодом, ежеминутной опасностью для жизни, артиллерийскими обстрелами и бомбардировками, смертью родных и близких.

Блокада Ленинграда продолжалась 872 дня. Город на Неве устоял и выжил в страшных условиях беспощадной войны. Вражеское кольцо было прорвано 18 января 1943 г.

За годы блокады от голода, обстрелов, бомбежек и жестоких морозов погибло около 1,5 млн человек: военнослужащих, жителей города, стариков и детей. Однако эти данные в настоящее время пересматриваются в сторону увеличения количества жертв блокады.

В числе погибших были военные врачи Русской императорской армии и военно-морского флота, воевавшие в Русско-японской войне (1904–1905 гг.) и Первой мировой войне (1914–1918 гг.).

После событий Октябрьской революции и Гражданской войны (1918–1923 гг.) они остались в России и продолжили работать в СССР.

Многие из них не пережили самую тяжелую блокадную зиму 1941–1942 гг. Они покоятся в братских могилах

на кладбищах Ленинграда: Пискаревском, Серафимовском, Волковом (Волковском), Смоленском...¹

Азаров Павел Николаевич (15.12.1867 — апрель 1942). Звание лекаря получил в 1893 г. Один из первых авиационных врачей Военно-воздушного флота России.

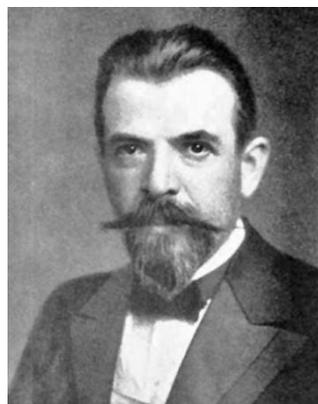
На 1898 г. — младший врач (ординатор) Семеновского военного госпиталя (СПб.). Титулярный советник. В 1901 г. — надворный советник.

Участник Первой мировой войны. С 1910 г. до 1916 г. — старший врач Офицерской воздухоплавательной школы, врач епархиального свечного завода и служб на Волковом кладбище и в Алексеевском-Мариинском доме (СПб.). Коллежский советник. На 1924 г. — врач 28-го участка Октябрьской железной дороги, станция Ленинград.

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1904), Св. Анны 2-й степени (1906), Св. Владимира 4-й степени (1909) [1–4, 6].

«Азаров Павел Николаевич, 1867 г.р. Место проживания: Лиговская ул.², д. 133, кв. 33. Дата смерти: апрель 1942. Место захоронения: Пискаревское кладбище» [7, т. 1].

Владимиров Александр Александрович (21.05.1862 [3], Санкт-Петербург — 20.01.1942, Ленинград). Сын купца. Среднее образование получил в Берлине. Звание лекаря получил в 1888 г. Выпускник медицинского факультета Дерптского университета. Доктор медицины. Профессор. Действительный статский советник.



*Александр Александрович
Владимиров*

С 1890 г. — помощник заведующего эпизоотологическим отделением Института экспериментальной медицины, с 1895 г. — заведующий. В 1897 г. организовал лабораторию для изучения бубонной чумы,

переведенную в форт «Александр I» («Чумной форт») в Кронштадте.

Участник Первой мировой войны. Член ветеринарно-го комитета. Заведующий Военно-санитарным отрядом Петроградского железнодорожного узла и Северного фронта.

Дальнейшая судьба. В 1914–1926 гг. — профессор Женского медицинского института в Петрограде; в 1918–1927 гг. — директор Института экспериментальной медицины. Член редколлегии Большой медицинской энциклопедии. В 1930 г. был арестован, но вскоре освобожден по ходатайству академика И.П. Павлова.

¹ Предыдущая информация на эту тему была опубликована в 2020 г.: Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Бескровный С.В. Остались служить России (судьбы военных врачей Русской императорской армии). *Клиническая медицина.* 2020;98(6):473–479.

² В 1892 г. — Лиговская улица. С 1952 г. улица носит название Сталинградский проспект, а с 1956 г. — Лиговский проспект.

Скончался 02.02.1942 г. в блокадном Ленинграде «при явлениях угнетения сердечной деятельности на почве дистрофии», работая над рукописью своих мемуаров «Воспоминания микробиолога».

«Владимиров А.А., 1863 г.р. Место проживания: Зеленина ул., д. 8, кв. 11. Дата смерти: февраль 1942. Место захоронения: Серафимовское кладбище» [7, т. 5].

Гайкович Ромуальд Иосифович (11.02.1875, Орел — май 1942, Ленинград). Из потомственных дворян. Звание лекаря получил в 1904 г. Выпускник Императорской военно-медицинской академии (ИВМА). Гигиенист, фтизиатр, журналист. В 1910 г. — коллежский ассессор. Основатель и редактор журнала «Туберкулез». Автор статей по фтизиатрии, военной гигиене в медицинских изданиях («Врач», «Врачебная газета», «Практический врач» и др.).

Участник Первой мировой войны. Младший врач 254-го резервного Темирханшуринского батальона — 64-я пехотная резервная бригада (Темир-хан-Шура). В 1916 г. — надворный советник. Младший врач 74-го пехотного Ставропольского полка. Старший врач 258-го пехотного Кишиневского полка. Главный врач полевого запасного госпиталя. Награды: орден Св. Станислава 3-й степени с мечами и бантом (1915 г.) [1–4, 6].

Дальнейшая судьба. В 1918–1920 гг. — заведующий медицинской частью Сестрорецкого трудового курорта.

«Гайкович Ромуальд Иосифович, 1875 г.р. Место проживания: Суворовский пр., д. 51, кв. 6. Дата смерти: май 1942. Место захоронения: Волковское кладбище» [7, т. 6].

Гораш Владимир Антонович (1879–12.1941, Ленинград). Звание лекаря получил в 1903 г. Выпускник ИВМА. Был оставлен в клинике профессора С.П. Федорова. Хирург, уролог. Доктор медицины.

Участник Первой мировой войны. В 1910–1916 гг. — заведующий частным урологическим институтом, Петроград.

Автор работы «Черепно-мозговые ранения в первом и втором поясах лечебной организации военного времени» (Д-р В.А. Гораш. Петроград: Гос. тип., 1916. 30 с.).

Дальнейшая судьба. В 1918 г. защитил докторскую диссертацию «Огнестрельные ранения почки». Профессор. В 1925–1926 гг. исполнял обязанности заведующего кафедрой урологии Института усовершенствования врачей в Ленинграде. С 1931 г. заведовал кафедрой урологии 2-го Ленинградского медицинского института, с 1934 г. — 3-го Ленинградского медицинского института. Предметом его научных разработок были вопросы травмы почек, диагностики урологических заболеваний, нефроптоз и др. Им был предложен способ нефропексии.

«Гораш Владимир Антонович, 1878 г.р. Место проживания: пр. Володарского, д. 51, кв. 9. Дата смерти: декабрь 1941. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 7].

Губерт Владислав Осипович (Иосифович) (1862, Каменец-Подольский — декабрь 1941, Ленинград). Звание лекаря получил в 1887 г. Выпускник медицинского факультета Казанского университета. Педиатр. Гигиенист. Доктор медицины (1898 г.). Действительный статский



**Владислав Осипович
Губерт**

советник. Один из первых российских детских врачей — основоположников петербургской педиатрической школы [1–4, 6].

С 1893 г. служил в Петербургском воспитательном доме, пройдя путь от младшего ординатора до главного врача (1908). С 1898 г. — приват-доцент ИВМА по кафедре детских болезней под руководством профессора

Н.П. Гундобина. Профессор Городского оспопрививального института. Председатель Русского общества охраны народного здоровья. В 1901 г. организовал в Петербурге городской приют для недоношенных детей и первый в России пункт бесплатного кормления младенцев — «Капля молока».

Участник Первой мировой войны. После 1917 г. жил в Петрограде. Состоял в штате Института киноинженеров, открытого в 1918 г. Преподавал математику и статистику на факультете звукового кино.

В.О. Губерт скончался от голода и истощения в возрасте 78 лет, в декабре 1941 г.: «Губерт Владислав Осипович (Иосифович), 1863 г.р. Доктор медицины. Место проживания: ул. Скороходова, д. 22, кв. 74. Дата смерти: декабрь 1941. Место захоронения: Серафимовское кладбище» [7, т. 7].

Долганов Владимир Николаевич (1868 [7], Петербург — 1941, Ленинград). Звание лекаря получил в 1890 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины (1893). Профессор. Офтальмолог. Действительный статский советник (1915) [1–4, 6].

Дальнейшая судьба. В 1906–1920 гг. — профессор кафедры глазных болезней, директор и профессор Клинического института великой княгини Елены Павловны — Государственного института усовершенствования врачей в Санкт-Петербурге/Петрограде. В 1925–1941 гг. — начальник кафедры офтальмологии ВМА. Заслуженный деятель науки РСФСР (1940 г.). Под его руководством впервые составлен список болезней, препятствующих военной службе; он впервые добился разрешения на очковую коррекцию зрения рядового состава. Создатель различных приспособлений для защиты глаз от повреждения мелкими осколками, разработал специальную маску, имитирующую поверхность лица, для обучения технике выполнения операций на «энуклированных» глазах.

«Долганов Владимир Николаевич, 1868 г.р. Место проживания: ул. Желябова, д. 4, кв. 65. Дата смерти: ноябрь 1941. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 8].

Зельдович Яков Беркович (20.07.1869, г. Новогрудок Минской губ. — 15.05.1949, Ленинград). Звание лекаря получил в 1893 г. Выпускник Императорского Московского университета.

Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг. Старший ординатор полевого запасного госпиталя №10

в Порт-Артуре. Старший ординатор полевого запасного госпиталя в Маньчжурии.

Участник Первой мировой войны. В 1906–1922 гг. — старший прозектор кафедры нормальной анатомии Санкт-Петербургского женского медицинского института. В 1914–1918 гг. заведовал одним из временных военных лазаретов в Санкт-Петербурге.

В 1922–1949 гг. заведовал кафедрой нормальной анатомии 2-го Ленинградского медицинского института — Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института [1–6].

Житель блокадного Ленинграда. Во время блокады Ленинграда города не покидал, продолжая научную и педагогическую деятельность [8].

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами, Трудового Красного Знамени.

Иванов Александр Семенович (22.10.1877 — июнь 1942). Звание лекаря получил в 1903 г. В службе с 1903 г. Надворный советник (07.09.1911).

Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг. Младший врач в Порт-Артуре.

Участник Первой мировой войны. Старший ординатор Кронштадтского морского госпиталя (с 18.07.1914 г.). В 1920 г. — консультант госпиталя по внутренним болезням. На 1924–1934 гг. — врач военно-морского флота.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами (1904), Св. Анны 3-й степени с мечами (1905), светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), ордена Св. Станислава 2-й степени (1911), Св. Анны 2-й степени (1914) [1–4, 6].

«Иванов Александр Семенович, 1877 г.р. Место проживания: Ленинград, Кондратьевский пр., д. 3, кв. 18. Дата смерти: июнь 1942. Место захоронения: Пискаревское кладбище» [7, т. 11].

Иванов Николай Александрович (1871–1943, Ленинград). Звание лекаря получил в 1894 г. Выпускник ИВМА. Доктор. Статский советник. С 1913 г. приват-доцент ИВМА. Профессор. Участник Первой мировой войны. Непременный член врачебного совета при Петербургском санитарном комитете. Старший врач Петербургской почтово-телеграфной больницы.

Дальнейшая судьба. В 1922–1927 гг. — профессор, заведующий кафедрой общей и военной гигиены Государственного института медицинских знаний (2-й Ленинградский медицинский институт) [1–3, 6]. Участник Великой Отечественной войны — главный гигиенист Ленинградского фронта.

«Воинская часть: курсы усовершенствования мед. состава Ленинградского фронта. Наименование награды: орден Красной Звезды. Дата документа: 18.07.1942. №:1623/н от: 18.07.1942».

Ильин Михаил Дмитриевич (09.06.1866 [5], Касимов Рязанской губернии — 24.08.1942, Ленинград). Звание лекаря получил в 1894 г. Выпускник ИВМА с отличием. В 1895–1901 гг. — ассистент кафедры физиологической химии ИВМА. Доктор медицины (1901).

В 1901–1909 гг. — приват-доцент; с 1909 г. — заведующий кафедрой физиологической химии, экстра-



Михаил Дмитриевич Ильин

ординарный профессор. С 02.11.1912 г. — ординарный профессор ИВМА. В 1912–1916 гг. — ученый секретарь конференции ИВМА. Действительный статский советник (1914). С 1924 г. в отставке.

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1906), Св. Анны 2-й степени (1909) [1–3, 5, 6].

«Ильин Михаил Дмитриевич, 1865 г.р. Место проживания: Нижегородская ул., д. 23-а, кв. 37. Дата

смерти: август 1942. Место захоронения: Серафимовское кладбище» [7, т. 12].

Кардо-Сысоев Константин Николаевич (19.02.1870, Зубцово Тверской губернии — февраль 1942, Ленинград). Звание лекаря получил в 1895 г. Выпускник ИВМА. Коллежский советник. В 1901 г. — коллежский асессор. Младший врач 159-го пехотного полка, Рогачев, Могилевская губерния. Доктор медицины (лечение радем различных форм трахомы: Дис. на степ. д-ра мед. К.Н. Кардо-Сысоева / Из Госпит. глазной клиники проф. Л.Г. Беллярминова. Санкт-Петербург: тип. У.И. Зархи, 1907. 161 с. Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской Военно-медицинской академии в 1907–1908 учебном году; № 3). Участник Русско-японской войны. Младший врач 164-го пехотного Закавказского полка, Витебск. В 1903–1908 гг. совершенствовал знания в глазной клинике в ИВМА в Петербурге. В 1908–1912 гг. — младший ординатор и заведующий глазным отделением Варшавского уездного военного госпиталя. С 16.07.1912 г. старший ординатор Новогеоргиевского военного госпиталя. В 1912–1914 гг. заведовал глазной станцией войск Варшавского военного округа. Участник Первой мировой войны. В 1915 г. находился в Германии в плену. Вернувшись из плена в начале 1917 г., был окружным окулистом Московского военного округа. В 1916 г. — коллежский советник.

Дальнейшая судьба. В 1919 г. переехал в Тамбов. Заведовал глазным кабинетом центральной амбулатории. Заведующий кафедрой зоологии Тамбовского университета. В 1923–1929 гг. заведовал глазным отделением Тамбовской губернской больницы. В 1929 г. переехал в Ленинград.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами (1909), Св. Анны 3-й степени (1911) [1–3].

«Кардо-Сысоев Константин Николаевич, 1870 г.р. Место проживания: пр. Мусоргского, д. 10, кв. 36. Дата смерти: февраль 1942. Место захоронения: Смоленское кладбище» [7, т. 12].

Карлов Николай Иванович, 05.02.1866 г.р. Звание лекаря получил в 1889 г.

Участник Русско-японской войны и Цусимского боя. Старший врач 5-го Е.И.В. генерал-адмирала Алексея

Александровича экипажа (с 22.05.1902 г.). После гибели крейсера «Светлана» был «поднят из воды». В плену в Японии.

Остался в СССР. На 1924 г. — детский врач и врач внутренних болезней. Заведующий 4-м врачебным участком г. Котельнич Вятской губернии.

Награды: знак Красного Креста, высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1902), орден Св. Анны 3-й степени (1901), светло-бронзовая медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), ордена Св. Владимира 4-й степени с мечами (1907), Св. Станислава 2-й степени (1909), знак в память 200-летия Гвардейского экипажа (1910), орден Св. Анны 2-й степени (1912), Португальский «St. Beuto d'Avis» Офицерский крест (1898), Мекленбург-Шверинский Вендской короны Кавалерский крест (1901), французский орден Почетного Легиона Офицерский Крест (1901), Орден Короны 2-й степени (Пруссия, 1902) [1–4, 9].

«Карлов Николай Иванович, 1866 г.р. Место проживания: пр. Володарского, д. 57, кв. 18. Дата смерти: декабрь 1941. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 13].

Кинаст Рудольф Рудольфович (30.12.1863–1942). Звание лекаря получил в 1889 г. Выпускник ИВМА с отличием. В службе с 1889 г. Младший врач 23-й артиллерийской бригады 23-й пехотной дивизии в Гатчине. В 1892 г. переведен в 148-й пехотный Каспийский полк. С 1893 г. в Обуховской больнице, где был ассистентом по хирургии, специалист по мочеполовым болезням. В 1901 г. — надворный советник. Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг. Участник обороны Порт-Артура. Старший врач-хирург госпитального судна «Монголия» (Порт-Артур). Участник Первой мировой войны, врач 2-го Балтийского флотского экипажа. Консультант по хирургии (18.07.1914 г.) Петроградского морского госпиталя. Доктор медицины. Действительный статский советник. В 1924 г. — врач амбулатории Госзнака, Ленинград.

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами (1905), Св. Анны 3-й степени с мечами (1905), знак Красного Креста, высочайше утвержденный 24.06.1899 г. (1905), орден Св. Владимира 4-й степени с мечами (1906), золотая медаль «За храбрость» на георгиевской ленте (1906), серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), серебряная медаль Красного Креста «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), орден Св. Анны 2-й степени (1910), наградной знак для защитников крепости Порт-Артур (1914), орден Св. Владимира 3-й степени (1915) [1–6].

«Кинаст Рудольф Рудольфович, 1863 г.р. Место проживания: Моховая ул., д. 27/29, кв. 27. Дата смерти: 1942. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 13].

Коган Евгений Евгеньевич, 1882 г.р. Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг.

Студентом 4-го курса ИВМА был командирован Главным управлением РОКК на Дальний Восток в состав врачебно-санитарного персонала ГС РОКК «Монголия». Звание лекаря получил в 1907 г. С 1907 г. врач 9-го Флотского экипажа. В 1908 г. назначен врачом Морского



Евгений Евгеньевич Коган

госпиталя в Порту императора Александра III (Либава). Доктор медицины.

В 1913–1914 гг. служил врачом на кораблях «Бакан» и «Анадырь» гидрографического управления Морского министерства России. В 1914 г. Е.Е. Коган принимал участие в экспедиции на судне «Герта», искавшей лейтенанта Г.Я. Седова. В результате этой экспедиции на Земле Франца-Иосифа был установлен флаг России и архипелаг был объявлен российской территорией. В 1915 г. Е.Е. Коган был назначен начальником экспедиции на судне «Герта» по поискам лейтенанта

Г.Л. Брусилова. В 1917 г. был уволен в отставку. Остался в СССР.

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1912), Св. Анны 2-й степени (1914), Св. Владимира 4-й степени (1915) [1–6].

Пропал без вести в блокадном Ленинграде в 1942 г.

Крахоткин Дмитрий Александрович (1867–1941, Ленинград). Звание лекаря получил в 1894 г. Выпускник ИВМА. С 1895 г. младший ординатор Брест-Литовского военного госпиталя. В 1901 г. — коллежский ксесор. Младший врач крепостной артиллерии, Варшава. В 1903 г. — младший врач 91-го пехотного Двинского полка. Участник Первой мировой войны. В 1910–1916 гг. — надворный советник. Младший врач 1-го Кронштадтского крепостного артиллерийского полка [1–6].

«Крахоткин Дмитрий Александрович. Год рождения: 1867. Место проживания: Моховая ул., д. 41, кв. 36. Дата смерти: 1941. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 15].

Кузнецов Всеволод Николаевич, 15.08.1879 г.р. Участник Русско-японской войны 1904–1905 гг. Студентом 4-го курса ИВМА был командирован Главным управлением РОКК на Дальний Восток. Врач Мариинской больницы Мариинской общины Красного Креста в Порт-Артуре. Звание лекаря получил в 1908 г. В службе с 1908 г. Младший врач Кронштадтского флотского экипажа. На 1916 г. — надворный советник. Младший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (с 20.04.1912 г.).

Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами (1906), Св. Анны 3-й степени с мечами (1906), серебряная медаль «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), серебряная медаль Красного Креста «В память Русско-японской войны 1904–1905 гг.» (1906), наградной знак для защитников крепости Порт-Артур (1914), орден Св. Станислава 2-й степени (1915), черногорский орден Князя Даниила I 4-й степени (1910), черногорская медаль «За храбрость» (1911) [1–4, 6].

«Кузнецов Всеволод Николаевич, 1879 г. р. Место проживания: 9-я линия, д. 56, кв. 51. Дата смерти: декабрь 1941. Место захоронения: Смоленское кладбище» [7, т. 16].

Лебедев Николай Васильевич (1879 г.р.). Звание лекаря получил в 1908 г. Участник Первой мировой войны. Старший врач запасного батальона лейб-гвардии Московского полка, коллежский асессор. Участник Великой Отечественной войны. Место работы: Дзержинский районный отдел здравоохранения. Дата решения о награждении медалью «За оборону Ленинграда» — 03.06.1943 г. Серия и номер удостоверения: А-03317.

«Лебедев Николай Васильевич, 1879 г.р. Место проживания: пр. Мусоргского, д. 27, кв. 19. Дата смерти: февраль 1943. Место захоронения: Пискаревское кладбище» [7, т. 17].

Лихачев Алексей Алексеевич (03.01.1866, Петербург — 27.01.1942, Ленинград). Родился в купеческой семье. Звание лекаря получил в 1890 г. Выпускник ИВМА с отличием. Был оставлен при кафедре общей патологии. Доктор медицины (1893). Статский советник. С 1896 г. приват-доцент по кафедре общей и экспериментальной патологии ИВМА. В 1893–1916 гг. — профессор кафедры фармакологии Петербургского женского медицинского института (позднее 1-й Ленинградский медицинский институт). Фармаколог, токсиколог.



Алексей Алексеевич Лихачев

С 1914 г. занимался изучением действия боевых отравляющих веществ на организм и разработкой методов защиты; дал классификацию отравляющих веществ. Заведующий кафедрой гигиены Института инженеров железнодорожного транспорта в Ленинграде в 1921–1930, 1933–1942 гг. Заведующий кафедрой фармакологии Ленинградского химико-фармацевтического института [1–6].

Умер в 1942 г. Похоронен на Серафимовском кладбище.

Лубо Владимир Казимирович (07.05.1874–18.12.1945, Ленинград). Звание лекаря получил в 1898 г. В службе с 1903 г. Доктор медицины (1903). В должности младшего судебного врача крейсера «Цесаревич» участвовал в оказании помощи после землетрясения 29.12.1908 г. в Мессине (Италия). Участник Первой мировой войны. Старший ординатор Николаевского морского госпиталя в Кронштадте (30.06.1914). Консультант по хирургии Временного морского госпиталя в Ревеле. Коллежский советник.

Дальнейшая судьба. Видный советский военно-морской хирург. Генерал-лейтенант медицинской службы (1943). Работал в Кронштадтском, Севастопольском и Ленинградском военно-морских госпиталях.

Награды: серебряная медаль «За спасение погибающих» на Владимирской ленте (1887), ордена Св. Станислава 2-й степени (1913), Св. Анны 2-й степени (1915), серебряная «Медаль в память землетрясения в Калабрии и на Сицилии» (1911), Герой Труда (1924), заслуженный врач РСФСР (1945) [1–6].

Житель блокадного Ленинграда. Умер 18.12.1945 г. в Ленинграде. Похоронен на Волковом православном кладбище.

Меркульев Павел Федорович (26.07.1867, г. Гадяч, Полтавской губернии — март 1942, Ленинград). Звание лекаря получил в 1893 г. Выпускник медицинского факультета Киевского университета Св. Владимира. Доктор медицины (1897). 1901 г. — коллежский ассессор. Думский врач, Санкт-Петербург. 1910–1916 гг. — действительный статский советник. Ассистент Института экспериментальной медицины, ординатор Александровской городской больницы и Родовспомогательного заведения в Петербурге.

Дальнейшая судьба. На 1924 г. — санитарный врач Центрального отдела здравоохранения. Ленинград [1–4, 6].

«Меркульев Павел Федорович, 1868 г.р. Место проживания: 2-я Красноармейская ул., д. 2. Дата смерти: январь 1942. Место захоронения: Волковское кладбище, братская могила» [7, т. 19].

Прокофьев Василий Васильевич (1884 г.р.). Звание лекаря получил в 1909 г. Участник Первой мировой войны. В 1909–1916 гг. — младший врач 97-го пехотного Лифляндского полка.

«Прокофьев Василий Васильевич, 1884 г.р. Место проживания: Ленинград, ул. Морозова, д. 11, кв. 3. Дата смерти: март 1942 г. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 25].

Радковский Вячеслав Леонидович (01.03.1875–01.1942). Звание лекаря получил в 1898 г. В службе с 1898 г. Коллежский советник (1909). Судовой врач крейсера 2-го ранга «Крейсер». Участник Первой мировой войны. Старший ординатор Временного морского госпиталя МКИПВ (Ревель, с 02.12.1915 г.). Старший врач 2-го Балтийского флотского экипажа. Приказом по флоту и Морскому ведомству от 25.04.1916 г. назначен старшим ординатором Николаевского морского госпиталя в Кронштадте.

Награды: ордена Св. Анны 3-й степени (1909), Св. Анны 2-й степени (1907), Св. Станислава 2-й степени (1913) [1–4, 6].

«Радковский Вячеслав Леонидович, 1875 г.р. Место проживания: ул. Слуцкого, д. 17, кв. 6. Дата смерти: январь 1942. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 25].

Спенглер фон Александр Эдуардович (09.06.1855, Белгород — декабрь 1941, Ленинград). Звание лекаря получил в 1880 г. Выпускник ИВМА. Служил земским врачом в Саратовской и Воронежской губерниях. В 1885 г. поступил на службу младшим врачом 141-го Можайского пехотного полка. Доктор медицины. Старший врач Санкт-Петербургского комендантского управления (01.12.1894–1917).

Дальнейшая судьба. В 1917–1924 гг. с семьей жил в Тамбове. Затем до конца жизни работал врачом в 4-поликлинике в Ленинграде.

Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1899), Св. Анны 2-й степени (1902), Св. Владимира 4-й степени (1904) [1–6].

«Спенглер Александр Эдуардович, 1855 г.р. Место проживания: В.О., 14-я линия, д. 31, кв. 51. Дата смерти: декабрь 1941. Место захоронения: Смоленское кладбище» [7, т. 29].

Фельдберг Давид Вольфович (Владимирович) (20.10.1873 г.р., Старокопонинов — 1942, Ленинград).

Родился в семье ремесленника. Окончил гимназию в Одессе. Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник медицинского факультета Киевского университета Св. Владимира. Продолжил образование на физико-математическом факультете Петербургского университета. Доктор медицины (1899). Один из основателей высшего дефектологического образования в России. В 1908 г.



Давид Вольфович Фельдберг

избран профессором на кафедру логопедии Психоневрологического института.

В журнале «Воздухоплаватель»³ №4 за 1911 г. печатается статья под инициалами «Д.Ф.» «Давление крови у авиатора». Разрабатывает первую карту медицинского освидетельствования летчиков, введенную в действие в 1912 г. В 1905–1916 гг. — директор Рождественского коммерческого училища (СПб.). В годы Первой мировой войны был призван на военную службу; работал врачом-консультантом и заведовал госпиталем.

Дальнейшая судьба. 20.11.1918 г. избран деканом факультета дефектологии, созданного в структуре Института дошкольного образования (входил в систему Психоневрологической академии, возглавляемой В.М. Бехтеревым). Инициатор создания в Ленинграде классов для приходящих глухих детей, логопедических пунктов при школах для детей с легкими расстройствами речи, а при поликлиниках для детей с более серьезными речевыми нарушениями.

Червенцов Александр Никитич (1872–1942). Звание лекаря получил в 1897 г. Доктор медицины. Микробиолог. На 1914 г. — коллежский советник. Участник ликвидации Маньчжурской эпидемии чумы в 1910–1911 гг. в экспедиции профессора Д.К. Заболотного. Заведующий Пастеровской станцией Забайкальской железной дороги, Иркутск [1–6]. Сотрудник Института экспериментальной медицины и лаборатории в «Чумном форте» (форт «Император Александр I»). Доктор медицины (Изме-

³ Издание журнала «Воздухоплаватель» началось в 1903 г. С 1909 г. журнал стал печатным органом Императорского все-русского аэроклуба (ИВАК).

нения надпочечных желез при бубонной чуме: (эксперим. исслед.): Дис. на степ. д-ра мед. А.Н. Червенцова / Из Патол.-анат. отд. и Особой лаб. на форте «Император Александр I» Имп. Ин-та эксперим. медицины. Санкт-Петербург: тип. кн. В.П. Мещерского, 1904. 90 с. Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской Военно-медицинской академии в 1903/1904 учебном году; № 77).

«Червенцов Александр Никитич, 1872 г.р. Место проживания: наб. р. Фонтанки, д. 18, кв. 18. Дата смерти: 1942. Место захоронения: неизвестно» [7, т. 33].

«Подвиг Ленинграда — это труд рабочего Кировского завода, делающего танки; борьба с зажигалками ленинградских школьников и бойцов МПВО; поддержка истощенных и обессиленных, замерзающих в нетопленных квартирах добровольцами — учителями и учениками старших классов; работа врачей — оказание медицинской помощи раненым, больным и истощенным жителям города...» [10].

Большинство из военных врачей Русской императорской армии, оставшихся в России после революции, в силу своего возраста в 1941 г. не были в действующей армии. Но все они служили делу победы и защищали Ленинград: работали в медицинских учреждениях города, оказывая помощь раненым и больным воинам и жителям города, обучали молодых врачей и медицинских сестер.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1901 год. По сведениям на 1 февраля 1901 г. С.-Петербург. Типография Министерства внутренних дел. 1901. 403, 79, 116 с. [The Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1901. According to information on February 1, 1901, St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1901. 403, 79, 116 p. (In Russian)].
2. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, дантистов, фармацевтов и аптек, по сведениям на 25 марта. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1906 год. С.-Петербург. Типография Министерства внутренних дел. 1906. [The Russian Medical List published by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies, as of March 25, the Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1906. St. Petersburg. Printing House of the Ministry of Internal Affairs. 1906. (In Russian)].
3. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1914 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек, по сведениям на 1 мая. Российский медицинский список, изданный Медицинским департаментом Министерства внутренних дел на 1914 год. С.-Петербург. Типография Министерства внутренних дел. 1914. 1132 с. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1914. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies, as of May 1, the Russian Medical List issued by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs for 1914. St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1914. 1132 p. (In Russian)].
4. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916. 1230 с. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
5. Список гражданским чинам Военного ведомства первых шести классов по старшинству. Составлен по 1-е января 1913 года. Санкт-Петербург: Военная типография (в здании Главного Штаба). 1913. XXXIX, 595 с. [The list of civilian ranks of the Military Department of the first six classes by seniority. Compiled on January 1, 1913. Saint-Petersburg. Military printing house (in the building of the General Staff). 1913. XXXIX, 595 p. (In Russian)].
6. Список медицинских врачей С.С.С.Р. [Текст]: (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с. [List of medical doctors of S.S.S.R. [Text]: (as of January 1, 1924). Moscow: Nar. commissariat of Health R.S.F.S.R., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].
7. Блокада, 1941–1944, Ленинград. Книга памяти. 35 томов / Правительство Санкт-Петербурга. СПб. [The Blockade, 1941–1944, Leningrad: A book of Memory. 35 volumes. Government of St. Petersburg. SPb. (In Russian)].
8. Они пережили Блокаду. Ленинград. СПб, 2004. 14 томов. [They survived the Blockade. Leningrad. St. Petersburg, 2004. 14 volumes. (In Russian)].
9. Челомбитко А.Н. Офицеры флота, корпусов, гражданские и медицинские чины, судовые священники Морского ведомства — участники Русско-японской войны 1904–1905 гг. 2-е изд., перераб. и доп., Барнаул: Самиздат, 2021. 553 с.: илл. [Chelombitko A.N. Officers of the Fleet, Corps, Civil and Medical ranks, Ship priests of the Maritime Department — participants of the Russian-Japanese War of 1904–1905. 2nd ed., reprint. and additional, Barnaul: Samizdat, 2021. 553 p.: fig. (In Russian)].
10. Магаева С.В., Симоненко В.Б., Фисун А.Я. и др. Жизнестойкость и творческое долголетие ленинградских блокадников. Москва: «Эко-Пресс», 2017. 200 с. [Magaeva S.V., Simonenko V.B., Fisun A.Ya. et al. Resilience and creative longevity of Leningrad blockade runners. Moscow: «Eco-Press», 2017. 200 p. (In Russian)].

Поступила 20.08.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Абашинов Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Дулин Петр Алексеевич (Dulin Pyotr A.) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА имени С.М. Кирова в г. Москве