

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: miapubl@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. 10,0.

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, № 7–8

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

Зам. главного редактора **И.Н. БОКАРЕВ** — 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,
доцент

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — канд. мед. наук,
доцент

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

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — 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.

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

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

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, доцент (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, № 7–8

EDITORIAL BOARD:

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

Deputy chief editor I.N. BOKAREV — 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, docent

M.B. PATSENKO — MD, PhD, docent

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

V.I. PODZOLKOV — MD, PhD, DSc, prof.

O.A. RUKAVITSYN — 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.

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

V.I. STEKLOV — MD, PhD, DSc

N.I. STUKLOV — MD, PhD, DSc, docent

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, docent (Moscow)

N.N. BOROVKOV — 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**CONTENTS****Обзоры и лекции**

Айтбаев К.А., Муркамилев И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А. Эпигенетические сигналы при сердечной недостаточности: новые возможности для ранней диагностики и эффективной терапии **353**

Васильцева О.Я., Уранов А.Е., Едемский А.Г., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б., Чернявский А.М. Лечение пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией **361**

Алиев С.А., Алиев Э.С. Гангрена Фурнье — мультидисциплинарная проблема гнойно-септической хирургии **368**

Оригинальные исследования

Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Григорян А.Ю., Суковатых М.Б., Пашков В.М. Качество жизни больных после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом **376**

Широков Е.А. Длительная антиагрегативная терапия у больных с высоким риском инсульта **381**

Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кислый Н.Д., Гимадиев Р.Р., Стрельников А.А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности **387**

В помощь практическому врачу

Самородская И.В., Ключников И.В. Динамика показателей смертности от хронических и острых форм ишемической болезни сердца в регионах Российской Федерации в 2013–2021 годах **395**

Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения **404**

Заметки и наблюдения из практики

Соловьев А.Е., Прутло Л.Ф., Геращенко Э.Ф., Тончева К.С. Диагностика и хирургическое лечение врожденной аномалии развития половых органов у девочек **410**

Кортиева А.Т., Крушельницкий В.С., Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гучетль А.Я., Тлехурай Р.М. Варикозно-расширенные вены тощей кишки как редкий источник рецидивирующих кровотечений **413**

Reviews and lectures

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Epigenetic signals in heart failure: new opportunities for early diagnosis and effective therapy **353**

Vasiltseva O.Ya., Uranov A.E., Edemskiy A.G., Kliver E.N., Grankin D.S., Sirota D.A., Romanov A.B., Chernyavskiy A.M. Treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension **361**

Aliyev S.A., Aliyev E.S. Fournier's gangrene as a multidisciplinary problem of purulent septic surgery **368**

Original investigations

Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Grigoryan A.Yu., Sukovatykh M.B., Pashkov V.M. Quality of life in patients after treatment of deep vein thrombosis with regional catheter thrombolysis **376**

Shirokov E.A. Long-term antiplatelet therapy in patients with high risk of stroke **381**

Gurkina A.A., Stuklov N.I., Kislyj N.D., Gimadiev R.R., Strel'nikov A.A. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure **387**

Guidelines for practitioners

Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V. Dynamics of mortality rates from chronic and acute coronary heart disease in the regions of the Russian Federation in 2013–2021 **395**

Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova X.V. Biliary reflux gastritis: features of pathogenesis, diagnostics and treatment **404**

Notes and observations from practice

Solovyev A.E., Pritulo L.F., Gerashenko E.F., Toncheva K.S. Diagnosis and surgical treatment of congenital anomalies of the development of the female genital organs **410**

Kortieva A.T., Krushelnitskiy V.S., Gabriel S.A., Dynko V.Yu., Guchetl A.Ya., Tlekhuray R.M. Varicose veins of the jejunum as a rare source of recurrent bleeding **413**

История медицины

Симоненко В.Б., Абашиш В.Г., Крайнюков П.Е., Дулин П.А. Медицинский персонал Русского экспедиционного корпуса и «Русского легиона чести» во Франции **416**

Кнопов М.Ш. Профессор В.С. Левит — видный ученый и талантливый хирург (к 140-летию со дня рождения) **425**

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Вклад школы С.П. Федорова в отечественную военно-полевую хирургию **429**

Юбилеи

Владимир Борисович Симоненко (к 75-летию со дня рождения) **433**

Дмитрий Николаевич Панфилов (к 75-летию со дня рождения) **435**

Аркадий Александрович Шептулин (к 70-летию со дня рождения) **436**

History of medicine

Simonenko V.B., Abashin V.G., Krynyukov P.E., Dulin P.A. Medical staff of the Russian Expeditionary Force and the Honorary Russian Legion in France

Knopov M.Sh. Professor V.S. Levit is a prominent scientist and a talented surgeon (on the 140th anniversary of his birth)

Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Contribution of S.P. Fedorov's school to the Russian military field surgery

Anniversary

Vladimir Borisovich Simonenko (on the occasion of his 75th birthday)

Dmitry Nikolayevich Panfilov (on the occasion of his 75th birthday)

Arkady Aleksandrovich Sheptulin (on the occasion of his 70th birthday)

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, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Кудайбергенова И.О.², Юсупов Ф.А.⁵, Айдаров З.А.²

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, 720040, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой тяжелый клинический синдром, связанный со значительной заболеваемостью и смертностью. Согласно механизмам развития СН подразделяется на две основные клинические формы: сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Если для СНнФВ были разработаны эффективные и специфические методы лечения, благодаря которым распространенность этой формы СН снизилась за последние годы, то в отношении пациентов с СНсФВ прогноз остается неблагоприятным, а эффективных методов лечения пока не существует. В связи с этим идентификация новых молекулярных мишеней и терапевтических подходов представляется важной задачей современной медицины. Данные, полученные в этом направлении, выявили ключевое участие эпигенетических сигналов в регуляции программ транскрипции, лежащих в основе развития СНсФВ, что способствовало разработке селективных эпигенетических препаратов, способных удалять транскрипционные изменения и тем самым задерживать или предотвращать прогрессирование СНсФВ. Дальнейшее тщательное исследование индивидуального эпигенетического ландшафта может предоставить в будущем возможности для разработки персонализированных эпигенетических биомаркеров и методов лечения СНсФВ. Цель настоящего обзора — рассмотреть роль эпигенетического процессинга, а также его диагностические и терапевтические возможности при СНсФВ.

Ключевые слова: биомаркеры; эпигенетика; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; персонализированная медицина.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А., Айдаров З.А.

Эпигенетические сигналы при сердечной недостаточности: новые возможности для ранней диагностики и эффективной терапии. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-353-360>

Для корреспонденции: Айтбаев Кубаныч Авеннович — e-mail: kaitbaev@yahoo.com

Aitbaev K.A.¹, Murkamilov I.T.^{2,3}, Fomin V.V.⁴, Kudaibergenova I.O.², Yusupov F.A.⁵, Aidarov Z.A.²

EPIGENETIC SIGNALS IN HEART FAILURE: NEW OPPORTUNITIES FOR EARLY DIAGNOSIS AND EFFECTIVE THERAPY

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan

²Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, 720000, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

⁵Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Heart failure (HF) is a severe clinical syndrome associated with significant morbidity and mortality. According to the mechanisms of HF development, it is divided into two main clinical forms: heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). While effective and specific treatment methods have been developed for HFrEF, leading to a decrease in the prevalence of this form of HF in recent years, the prognosis for patients with HFpEF remains unfavourable, and effective treatment methods do not yet exist. Therefore, the identification of new molecular targets and therapeutic approaches is considered an important task of modern medicine. Data obtained in this field have revealed the key involvement of epigenetic signals in the regulation of transcriptional programs underlying the development of HFpEF, which has contributed to the development of selective epigenetic drugs capable of reversing transcriptional changes and thus delaying or preventing the progression of HFpEF. Further thorough investigation of individual epigenetic landscapes may provide opportunities in the future for the development of personalized epigenetic biomarkers and treatment methods for HFpEF. The aim of this review is to consider the role of epigenetic processing, as well as its diagnostic and therapeutic possibilities in HFpEF.

Key words: biomarkers; epigenetics; heart failure with preserved ejection fraction; personalized medicine.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A., Aidarov Z.A. Epigenetic signals in heart failure: new opportunities for early diagnosis and effective therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-353-360>

For correspondence: Kubanych A. Aitbaev — e-mail: kaitbaev@yahoo.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.03.2023

Эпигенетические сигналы, в отличие от генетической информации, отражают влияние окружающей среды и образа жизни на активность генов, а их обратимый характер дает возможность отслеживать болезненные состояния. Недавние исследования выявили эпигенетические сети, участвующие в регуляции сердечной гипертрофии, фиброза и микрососудистой дисфункции — ключевых признаков сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Распространенность сердечной недостаточности (СН) продолжает расти с каждым годом, и СНсФВ является причиной более половины новых случаев заболевания [1, 2]. Такой рост распространенности СНсФВ можно объяснить в основном экспоненциальным увеличением кардиометаболических нарушений, таких как ожирение и диабет 2-го типа [3, 4]. Действительно, ожирение и преддиабет являются одними из самых мощных предикторов возникновения СНсФВ как у мужчин, так и у женщин, хотя связь сильнее в последней группе [2, 5].

СНсФВ представляет собой сложный синдром, характеризующийся признаками или симптомами застоя, сохранной или слегка нарушенной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (ФВ > 50%, индекс конечно-диастолического объема левого желудочка < 97 мл/м²) и диастолической дисфункцией [6, 7]. СНсФВ характеризуется также структурными и клеточными изменениями, включая гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и воспаление, что приводит к неспособности левого желудочка правильно расслабляться. СНсФВ часто сочетается с другими заболеваниями, которые ухудшают прогноз больных, при этом годовая смертность может достигать примерно 22% [8, 9]. Такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия и ожирение, способствуют хроническому воспалению, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и жесткости кардиомиоцитов, что еще больше усугубляет сердечную дисфункцию [4].

Благодаря достижениям медицины были разработаны эффективные и специфические методы лечения СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ), в то время как прорывные методы лечения СНсФВ находятся лишь на начальных стадиях разработки. В результате распространенность СНнФВ снизилась за последние несколько десятилетий, в то время как распространенность СНсФВ стремительно растет и составляет более 50% всех случаев СН [10].

Эпигенетические сигналы при СНсФВ

Хотя врожденная генетическая изменчивость активно участвует в патогенезе некоторых кардиомиопатий,

большинство случаев СН, в том числе СНсФВ, являются результатом взаимодействия генов с окружающей средой, включая эпигенетический контроль транскрипции генов. Все больше данных указывают на то, что эпигенетическая изменчивость представляет собой фундаментальный биологический слой, который усиливает межиндивидуальное разнообразие, а также гетерогенность и сложность заболевания [11]. Эпигеном, включающий изменения метилирования ДНК, посттрансляционные модификации гистонов (ПТМ) и некодирующие РНК (нкРНК), может достоверно отражать жизненный опыт и влияние окружающей среды (например, метаболический, токсический или психологический стрессы) на протяжении всей жизни индивида [12].

Следует отметить, что приобретенные эпигенетические сигналы могут передаваться потомству. Эта форма наследственности предполагает передачу эффектов родительского воздействия потомству через эпигенетические изменения в зародышевой линии [13]. Концепция «эпигенетического наследования» заложила основу для новой области исследований, в которой трансмиссивные эпигенетические сигналы могут объяснить ранние фенотипы заболевания. Унаследованные эпигенетические сигналы приводят к преждевременным изменениям транскрипции и фенотипам ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (эндотелиальная дисфункция, диастолическая дисфункция, гипертрофия ЛЖ и аномалии скелетных мышц), которые могут начать проявляться уже в подростковом возрасте. В этом контексте эпигенетическая наследственность может способствовать текущей пандемии кардиометаболических нарушений, воспалительных изменений и сопутствующих заболеваний, которые вовлечены в развитие СНсФВ [11, 14].

Использование эпигенетических модификаций при СНсФВ

Эпигенетические изменения можно использовать в качестве потенциальных биомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях и сердечной недостаточности. Большинство эпигенетических модификаций довольно стабильны в течение жизни, что позволяет предполагать возможность их использования для прогнозирования сердечно-сосудистых изменений в течение довольно долгого времени [15–17]. Три ключевых момента поддерживают использование эпигенетических модификаций в качестве предполагаемых биомаркеров: 1) эпигенетический ландшафт часто отражает воздействие окружающей среды и изменения образа жизни; 2) эпигенетические сигналы могут быть измерены в тканях и жидкостях (например, в слюне, плазме, моче) и относительно

стабильны в течение долгого времени и 3) их можно обнаружить на ранних стадиях заболевания [18].

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что эпигенетическую информацию можно использовать для разработки прогностических моделей, сочетая вычислительную биологию с подходами машинного обучения [19, 20]. Последний подход был проверен на когортах пациентов с раком, нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями, и результаты обнадеживают [18, 20]. Например, недавнее исследование с использованием методов машинного обучения позволило выявить 18 специфических областей метилирования, связанных с аутоиммунными заболеваниями и пищевой аллергией [20]. Полагают, что через несколько лет внедрение вычислительной эпигенетики может позволить: 1) интерпретировать большие наборы эпигеномных данных и экстраполировать соответствующую информацию для разработки персонализированных подходов; 2) тестировать существующие эпилекарства и разрабатывать новые на основе вычислительных и прогностических методологий; 3) создавать индивидуальные эпигенетические ландшафты для каждого пациента с последующей оценкой их последствий для здоровья [16].

Потенциальное применение эпигенетических биомаркеров в клинике описано в нескольких исследованиях. Было показано, что полногеномное секвенирование с захватом метилсвязывающего домена различает пациентов с СН или без нее на основе 48 специфических дифференциально метилированных областей [21]. В другом исследовании было выявлено несколько эпигенетических локусов, связанных с СН, которые были вовлечены в модулирование центральных сигнальных путей в сердце и воспроизведены в независимых исследованиях [22]. Более того, эти локусы были одинаковыми в разных тканях, что делает их хорошими кандидатами на роль новых биомаркеров. Точно так же другие исследования показали, что подтипы СН связаны со специфическими паттернами метилирования ДНК [23]. Соматические мутации DNMT3A (DNA methyltransferase 3 alpha) и TET (ten-eleven translocation), ответственные за добавление и удаление метилирования ДНК соответственно, недавно были связаны с появлением клонов лейкоцитов (клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом, CHIP), известного фактора риска развития ССЗ, таких как инфаркт миокарда и инсульт [24]. Следует отметить, что CHIP увеличивается с возрастом и присутствует у 10% людей старше 70 лет. Мутации в DNMT3A или TET2 были обнаружены у 18,5% пациентов с СН и были независимо связаны с повторной госпитализацией по поводу СН и смертью [25]. Недавний анализ, проведенный с участием 5000 женщин в рамках Women's Health Initiative, показал, что мутации, ассоциированные с CHIP, связаны с развитием СНсФВ [26]. В соответствии с этими результатами мышинные модели CHIP демонстрируют воспаление миокарда и диастолическую дисфункцию [27]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что старение нарушает пути, контро-

лирующие метилирование ДНК, с последующими изменениями транскрипции, которые способствуют патологическому ремоделированию сердца.

Эпигенетические биомаркеры, связанные с гендерными различиями

СНсФВ чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами и обычно поражает тех женщин в постменопаузе, которые имеют по крайней мере одно сопутствующее заболевание, например гипертонию или диабет [2]. У женщин обычно развивается меньшая дилатация желудочков, но большая ригидность сердца, возможно, из-за неодинаковой предрасположенности к фиброзу накоплению и различий в метаболизме кальция [28]. И на самом деле, женщины, страдающие СНсФВ, имеют более высокие уровни пропептида коллагена I типа [29]. Гормоны также играют центральную роль в этих различиях. Например, рецепторы эстрогена и андрогена могут рекрутировать гистоновые ацетилтрансферазы CREB-связывающего белка (CBP) и E1A-связывающего белка p300 (EP300), тем самым модулируя экспрессию генов, участвующих в фиброзе сердечной мышцы [30].

Эпигенетический процесс при кардиометаболической СНсФВ

Нездоровый образ жизни и воздействие вредных факторов окружающей среды могут со временем привести к пагубным изменениям в эпигенетическом ландшафте, способствуя развитию состояния, известного как «метаболическое воспаление». Такая комбинация дисметаболических и провоспалительных сигналов была недавно идентифицирована в качестве решающего фактора развития СНсФВ [4, 31]. Ремоделирование хроматина не только в сердце, но и в других тканях может способствовать развитию метаболического воспаления и СНсФВ. В частности, секрет висцеральной и эпикардиальной жировой ткани может способствовать ригидности и диастолической дисфункции паракринным образом [32, 33]. Эпигенетические исследования в жировой ткани выявили специфические эпигенетические изменения при вредном переходе от бурой к белой жировой ткани, тем самым усиливая секрецию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 [34]. Кроме того, полногеномные эпигенетические исследования у пациентов с ожирением выявили важные изменения в метилировании ДНК в генах, таких как COL9A1 (Collagen Type IX Alpha 1 Chain) и GATA4, участвующих в фиброзе [35].

Хроматиновые метки

Высокопроизводительное пиросеквенирование показало, что картина распределения H3k4me3 и H3k9me3 значительно различалась у пациентов с СН или без нее и что большинство изменений происходило в генах, участвующих в процессинге кальция и сердечной сократимости [36]. Аналогичное исследование выявило более 9000 энхансеров-кандидатов, участвующих в гипертрофии, активность которых была различной при СН. В частности, снижение H3k9me3 и H3k27me3 было

связано с активацией генов, вовлеченных в развитие сердечной гипертрофии [37]. Точно так же было показано, что H3k27ac и H3k36me3 являются прогностическими маркерами СН. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что специфические изменения в метилировании ДНК и ПТМ гистонов могут иметь неопределимое значение для построения эпигенетических карт риска СН [16, 38]. Основная проблема, когда речь идет о гистоновых ПТМ, заключается в том, что их можно оценить только в тканях или изолированных клетках. Однако недавнее открытие и подтверждение наличия циркулирующих бесклеточных нуклеосом в плазме человека может представлять собой многообещающий подход к изучению клеточно-специфических хроматиновых меток в качестве биомаркеров СНсФВ [39].

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК широко изучались как потенциальные биомаркеры ССЗ и СН. Было показано, что комбинация 5 микроРНК (миР-30с, -146а, -221, -328 и -375) позволяет дифференцировать пациентов с СНсФВ и СНнФВ [40]. Интересно, что эти 5 микроРНК функционально участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса, воспалении и фиброзе, усиливая их потенциальное участие в СНсФВ. Также сообщалось, что миР-3135b и миР-3908 являются надежными маркерами у пациентов с СНсФВ [41]. Другое исследование показало, что миР-190 была независимо связана с диагнозом СНсФВ и была способна отличить СНсФВ от СНнФВ [42].

Эпипрепараты при СНсФВ

За последнее десятилетие было открыто и испытано большое количество эпигенетических соединений для лечения широкого спектра заболеваний человека [43]. Следует отметить, что некоторые из этих препаратов были уже одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [44–51].

Ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC), такие как бутират натрия, продемонстрировали притупление воспаления миокарда (т.е. передачу сигналов NF-κB) и окислительного стресса в экспериментальных моделях СН [52, 53]. Было показано, что одобренный FDA препарат Vorinostat (SANA), мощный пан-ингибитор классов I, II и IV HDAC, модулирует аутофагическую реакцию в сердце, предотвращая тем самым ишемически-реперфузионное повреждение и экспрессию провоспалительных цитокинов [54]. В недавнем исследовании также сообщалось, что SANA ослабляет такоубоподобное повреждение миокарда, воздействуя на эпигенетическую ось Ac/Dc (ацетилирования/деацетилирования) [55].

Новый и многообещающий класс эпигенетических препаратов представлен ингибиторами бромодомена и дополнительного терминального домена (BET, bromodomain and extra-terminal domain). Эти препараты могут обратимо связывать бромодомены белков BET BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT и ингибировать взаимодействие между ацетилированными остатками и факторами

транскрипции. Было показано, что JQ1, новый ингибитор BET, защищает от гипертрофии, связанной с перегрузкой давлением, а также от сердечной недостаточности у экспериментальных мышей [56]. Беспристрастные транскриптомные исследования показали, что ингибирование BET в основном связано с подавлением NF-κB (nuclear factor kappa B) и TGF-β (transforming growth factor beta) — двух центральных путей, лежащих в основе СН [56]. Аналогично было установлено, что ингибитор BET апабеталон (RVX-208) предотвращает воспаление эндотелия (ИЛ-6 и TNF-α) [57, 58] и диабетическую ишемию задних конечностей у лабораторных животных за счет эпигенетической регуляции ингибитора ангиогенеза тромбоспондина-1 [59]. Недавнее клиническое исследование фазы III, BETonMACE, было разработано для изучения влияния монотерапии апабеталоном на сердечно-сосудистые исходы у более 2000 пациентов с диабетом и недавним острым коронарным синдромом. Хотя в исследовании не удалось достичь первичной конечной точки, препарат был связан со сниженным риском первой и повторной госпитализации по поводу СН [60]. Недавний субанализ BETonMACE показал, что апабеталон может быть особенно эффективен в предотвращении событий, связанных с сердечной недостаточностью, у пациентов с диабетом и хроническим заболеванием почек. Хотя эти данные обнадеживают, необходимы более масштабные клинические испытания, чтобы доказать эффективность монотерапии апабеталоном у пациентов с СНсФВ и СНнФВ.

Терапевтическая модуляция микроРНК также становится эффективной стратегией у пациентов с СН. Ремларсен, миметик миР-29 с мощной антифибротической активностью, недавно завершил фазу II клинических испытаний, где изучалось его влияние на предотвращение или уменьшение образования келоидов у субъектов с келоидными рубцами в анамнезе. Эти результаты открывают путь для применения ремларсена при СН, учитывая ключевую роль фиброза в этой ситуации [16]. Новые подходы к нацеливанию также разрабатываются против миР-21, миР-155 и миР-33 с целью борьбы с фиброзом [61]. В соответствии с этими результатами CDR132L, синтетический олигонуклеотидный ингибитор миР-132, показал доклиническую эффективность и безопасность в исследованиях на животных. Действительно, CDR132L был эффективен в снижении диастолической дисфункции, а также размера левого предсердия и ремоделирования [62]. Клинически значимое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы Ib недавно показало, что ингибирование миР-132 сопровождается устойчивым снижением миР-132 в плазме и хорошо переносится [63]. Следует отметить, что введение CDR132L (≥ 1 мг/кг) показало среднее снижение NT-proBNP (мозговой натрийуретрический пропептид) на 23,3% по сравнению со средним увеличением на 0,9% в контрольной группе [$p = 0,2519$, точный критерий Фишера; отношение шансов: 2,9167 (95% ДИ 0,5938–14,3270)]. Кроме того, лечение CDR132L индуцировало значительное сужение *QRS* и способствовало положи-

Эпипрепараты при лечении СНсФВ

Препарат	Эпигенетическое редактирование	Механизм действия	Потенциальное применение при СНсФВ
JQ1 [56]	ВЕТ-ингибитор	Ингибирование передачи сигналов NF-κB и TGF-β с последующим предотвращением гипертрофии и фиброза, вызванных перегрузкой давлением	Влияет на воспаление, фиброз, ремоделирование ЛЖ и диастолическую дисфункцию
Апабеталон (RVX-208) [56–59,60]	ВЕТ-ингибитор	Предотвращает воспаление эндотелия и подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6	Влияет на микрососудистую дисфункцию и метаболическое воспаление
Ремларсен [16]	Миметик миР-29	миР-29 является мощным модулятором фиброза и ремоделирования ВКМ	Антифибротический эффект, улучшение релаксации ЛЖ и толерантности к физической нагрузке
CDR132L [62, 63]	Синтетический олигонуклеотидный ингибитор миР-132, оптимизированный для свинца	Улучшение диастолической дисфункции и ремоделирования левого предсердия	Благотворное влияние на расслабление левого желудочка и сердечную гемодинамику
Вайдаза (5-азациитидин) [44]	Ингибитор метилирования ДНК	Ингибирует DNMT с последующим деметилированием генов, участвующих в сосудистом гомеостазе (т.е. eNOS)	Индуктирует экспрессию эндотелиальных генов и эндотелиальную дифференцировку посредством гипометилирования ДНК
Транилципромин [44–47]	Необратимый ингибитор LSD1	Улучшает ангиогенез за счет ингибирования LSD1	Усиливает функцию эндотелиальных предшественников при восстановлении сосудов
Трихостатин А [38–39]	Ингибитор HDAC класса I	Подавляет гены-мишени NF-κB и транскрипцию TNF-α в сердце. Предотвращает вызванное коннексин-40 ремоделирование	Действует как антифибротический и антигипертрофический препарат; предотвращает патологическое ремоделирование и дисфункцию ЛЖ
Воринонат (SANA, Zolinza) [54]	Ингибитор HDAC I, II и IV классов	Модулирует воспалительную реакцию, аутофагический поток и фиброз. Предотвращает ишемическое повреждение миокарда	Улучшает активность Ca ²⁺ -АТФазы саркоэндоплазматического ретикулума в сердечных миоцитах; уменьшает воспалительные процессы; улучшает метаболическую эффективность, замедляя гипертрофию миокарда в экспериментальных моделях СН
Гидралазин [50, 51]	Косвенное влияние на активность ДНК-метилтрансферазы	Повышает активность Ca ²⁺ -АТФазы саркоплазматического ретикулума и модулирует гомеостаз кальция в кардиомиоцитах	Активация SERCA2a; увеличение переходных процессов Ca ²⁺ и содержания кальция в саркоэндоплазматическом ретикулуме с последующим улучшением сократительной способности клеток
Ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) [69–71]	Косвенное влияние на метилирование ДНК, гистоновые ПТМ и нкРНК (например, миР30е-5р и миР199а-3р)	Действуют на модификаторы хроматина за счет увеличения содержания кетона 3-гидроксимасляной кислоты; модулируют экспрессию нкРНК	Улучшение гемодинамики при СН за счет усиления почечной защиты и уменьшения кардиального фиброза

Примечание: DNMT — DNA methyltransferase (ДНК-метилтрансфераза); ВКМ — внеклеточный матрикс; HAT — histone acetyltransferase (ацетилтрансфераза гистонов); HDAC — histone deacetylase (деацетилаза гистонов); HMT — histone methyltransferase (метилтрансфераза гистонов); СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; LV — left ventricle (левый желудочек); LSD1 — lysine-specific demethylase 1; ncRNAs — noncoding RNAs (некодирующие РНК).

тельным сдвигам в уровне соответствующих биомаркеров сердечного фиброза [63].

Благодаря своей химической структуре, которая делает их успешными донорами метила, фолаты можно считать эпигенетическими препаратами, способными модулировать статус метилирования ДНК и экспрессию генов. Хотя в этой области проведено всего несколько исследований, метильная группа, предоставленная этим классом, влияет на характер метилирования CpG на специфических локусах генов и архитектуре хроматина, тем самым способствуя вредным транскрипционным программам, участвующим в развитии СНсФВ [64].

Сообщалось, что пищевые добавки с донорами метила увеличивают метилирование ДНК промотора p16, тем самым предотвращая старение сосудов и образование неопитимы [65, 66]. Другие агенты метилирования ДНК известны своим потенциальным применением при сосудистых заболеваниях. Например, 5'-азациитидин (вайдаза), химический аналог цитидина, был идентифицирован как ингибитор ДНК-метилтрансферазы, способный усиливать репарацию сосудов и дифференцировку эндотелия путем индукции гипометилирования промотора eNOS [44]. Последние механизмы (сосудистое старение и нарушение передачи сигналов eNOS) могут иметь зна-

чение у пациентов с СНсФВ, поскольку способны противодействовать микрососудистой дисфункции [67, 68]. Более того, широко используемые препараты, такие как метформин, ингибиторы SGLT-2 и статины, показали косвенное влияние на эпигеном и поэтому могут рассматриваться как потенциальные терапевтические инструменты для редактирования эпигенетических сигналов у пациентов с СНсФВ и/или СНнФВ [69–71].

Заключение

Хотя эпипрепараты представляют собой новую и в то же время интересную стратегию лечения ССЗ, мы все еще далеки от разработки селективных подходов к эпигенетическим сигналам в конкретных клетках. Большинству эпигенетических препаратов не хватает специфичности, и поэтому они могут воздействовать на несколько сигнальных путей, что приводит к нежелательным побочным эффектам. Однако недавнее исследование ВЕТоп-МАСЕ с апабеталоном не выявило соответствующих побочных эффектов для этого класса препаратов. Ингибирование белков, способных считывать хроматиновые метки, таких как белки ВЕТ, действительно является одним из следующих направлений фармацевтических исследований в клинической кардиологии. Будущие клинические испытания помогут выяснить потенциал ингибирования ВЕТ в условиях СН. Применение эпигенетической информации в качестве диагностического инструмента также представляет собой привлекательную задачу в ближайшие десятилетия [18]. В этом контексте эпигенетические изменения довольно уникальны, поскольку отражают вклад факторов окружающей среды на протяжении всей жизни индивида. Учитывая недавний взрыв экологической кардиологии [72], эпигенетика может помочь ответить на сложные биологические вопросы и предложить эффективные индикаторы для ранней диагностики СНсФВ [72]. Внедрение вычислительной эпигенетики на больших наборах эпигеномных данных может привести к тщательной оценке эпигенетического ландшафта и способствовать разработке персонализированных подходов к лечению пациентов с ССЗ. Необходимы более крупные когортные исследования и клинические испытания, чтобы лучше определить роль клинической эпигенетики в лечении ССЗ и СНсФВ [11].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Paulus W.J. Culprit mechanism(s) for exercise intolerance in heart failure with normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;56:864–866. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.041
- Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017;14:591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65
- Leggat J., Bidault G., Vidal-Puig A. Lipotoxicity: a driver of heart failure with preserved ejection fraction? *Clin. Sci.* 2021;135:2265–2283. DOI: 10.1042/CS20210127
- Wenzl F.A., Ambrosini S., Mohammed S. et al. Inflammation in metabolic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc. Med.* 2021;8:742178. DOI: 10.3389/fcvm.2021.742178
- Jackson A.M., Rorth R., Liu J. et al. Diabetes and prediabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;DOI: 10.1002/ejhf.2403
- Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011;32:670–679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq426
- Borlaug B.A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014;11:507–515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256
- Seferovic P.M., Vardas P., Jankowska E.A. et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur. J. Heart Fail.* 2021;23:906–914. DOI: 10.1002/ejhf.2143
- Savarese G., Lund L.H. Global public health burden of heart failure. *Card. Fail. Rev.* 2017;3:7–11. DOI: 10.15420/cfr.2016:25:2
- Costantino S., Libby P., Kishore R. et al. Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena. *Eur. Heart J.* 2018;39:4150–4158. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx568
- Aguilera O., Fernandez A.F., Munoz A., Fraga M.F. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J. Appl. Physiol.* 2010;109:243–251. DOI: 10.1152/jappphysiol.00068.2010
- Jawaid A., Jehle K.L., Mansuy I.M. Impact of parental exposure on offspring health in humans. *Trends Genet.* 2021;37:373–388. DOI: 10.1016/j.tig.2020.10.006
- Costantino S., Mohammed S.A., Ambrosini S., Paneni F. Epigenetic processing in cardiometabolic disease. *Atherosclerosis.* 2019;281:150–158. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.029
- El-Osta A. Redox mediating epigenetic changes confer metabolic memories. *Circ. Res.* 2012;111:262–264. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.274936
- Hamdani N., Costantino S., Mugge A. et al. Leveraging clinical epigenetics in heart failure with preserved ejection fraction: a call for individualized therapies. *Eur. Heart J.* 2021;42:1940–1958. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab197
- Soler-Botija C., Galvez-Monton C., Bayes-Genis A. Epigenetic biomarkers in cardiovascular diseases. *Front Genet.* 2019;10:950. DOI: 10.3389/fgene.2019.00950
- Berdasco M., Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat. Rev. Genet.* 2019;20:109–127. DOI: 10.1038/s41576-018-0074-2
- Arora I., Tollefsbol T.O. Computational methods and next-generation sequencing approaches to analyze epigenetics data: profiling of methods and applications. *Methods.* 2021;187:92–103. DOI: 10.1016/j.ymeth.2020.09.008
- Schiano C., Benincasa G., Franzese M. et al. Epigenetic-sensitive pathways in personalized therapy of major cardiovascular diseases. *Pharmacol. Ther.* 2020;210:107514. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107514
- Bain C.R., Ziemann M., Kaspi A. et al. DNA methylation patterns from peripheral blood separate coronary artery disease patients with and without heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:2468–2478. DOI: 10.1002/ehf2.12810
- Meder B., Haas J., Sedaghat-Hamedani F. et al. Epigenome-wide association study identifies cardiac gene patterning and a novel class of biomarkers for heart failure. *Circulation.* 2017;136:1528–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355
- Glezeva N., Moran B., Collier P. et al. Targeted DNA methylation profiling of human cardiac tissue reveals novel epigenetic traits and gene deregulation across different heart failure patient subtypes. *Circ. Heart Fail.* 2019;12:e005765. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005765
- Sano S., Wang Y., Walsh K. Clonal hematopoiesis and its impact on cardiovascular disease. *Circ. J.* 2018;83:2–11. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0871
- Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T. et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. *JAMA Cardiol.* 2019;4:25–33. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.3965
- Eaton C., Raffield L.M., Bick A. et al. Abstract 11: prospective association of Tet2 mediated clonal hematopoiesis and heart failure and its subtypes in postmenopausal women. *Circulation.* 2020;141:(1):A11–A111.

27. Sano S., Wang Y., Yura Y. et al. JAK2 (V617F)-mediated clonal hematopoiesis accelerates pathological remodeling in murine heart failure. *JACC Basic Transl. Sci.* 2019;4:684–697. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.05.013
28. Donekal S., Venkatesh B.A., Liu Y.C. et al. Interstitial fibrosis, left ventricular remodeling, and myocardial mechanical behavior in a population-based multiethnic cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014;7:292–302. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001073
29. Duprez D.A., Gross M.D., Kizer J.R. et al. Predictive value of collagen biomarkers for heart failure with and without preserved ejection fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e007885. DOI: 10.1161/JAHA.117.007885
30. Gabel S.A., Walker V.R., London R.E. et al. Estrogen receptor beta mediates gender differences in ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2005;38:289–297. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2004.11.013
31. Schiattarella G.G., Rodolico D., Hill J.A. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc. Res.* 2021;117:423–434. DOI: 10.1093/cvr/cvaa217
32. Cetin M., Kocaman S.A., Durakoglugil M.E. et al. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function. *J. Cardiol.* 2013;61:359–364. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.12.015
33. Nerlekar N., Muthalaly R.G., Wong N. et al. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function. *J. Am. Heart Assoc.* 2018;7:e009975. DOI: 10.1161/JAHA.118.009975
34. Oikonomou E.K., Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16:83–99. DOI: 10.1038/s41569-018-0097-6
35. Crujeiras A.B., Diaz-Lagares A., Moreno-Navarrete J.M. et al. Genome-wide DNA methylation pattern in visceral adipose tissue differentiates insulin-resistant from insulin-sensitive obese subjects. *Transl. Res.* 2016;178:13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2016.07.002
36. Kaneda R., Takada S., Yamashita Y. et al. Genome-wide histone methylation profile for heart failure. *Genes Cells.* 2009;14:69–77. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2008.01252.x
37. Wei J., Joshi S., Speransky S. et al. Reversal of pathological cardiac hypertrophy via the MEF2-coregulator interface. *JCI Insight.* 2017;2:e91068. DOI: 10.1172/jci.insight.91068
38. Gilsbach R., Schwaderer M., Preissl S. et al. Distinct epigenetic programs regulate cardiac myocyte development and disease in the human heart in vivo. *Nat. Commun.* 2018;9:391. DOI: 10.1038/s41467-017-02762-z
39. Rahier J.F., Druet A., Faugeras L. et al. Circulating nucleosomes as new blood-based biomarkers for detection of colorectal cancer. *Clin. Epigenetics.* 2017;9:53. DOI: 10.1186/s13148-017-0351-5
40. Watson C.J., Gupta S.K., O'Connell E. et al. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2015;17:405–415. DOI: 10.1002/ejhf.244
41. Chen F., Yang J., Li Y., Wang H. Circulating microRNAs as novel biomarkers for heart failure. *Hellenic J. Cardiol.* 2018;59:209–214. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.10.002
42. Rech M., Barandiaran Aizpurua A., van Empel V. et al. Pathophysiological understanding of HFpEF: microRNAs as part of the puzzle. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:782–793. DOI: 10.1093/cvr/cvy049
43. Costantino S., Paneni F., Cosentino F. Targeting chromatin remodeling to prevent cardiovascular disease in diabetes. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015;16:531–543. DOI: 10.2174/138920101606150407113644
44. Fraineau S., Pali C.G., Allan D.S., Brand M. Epigenetic regulation of endothelial-cell-mediated vascular repair. *FEBS J.* 2015;282:1605–1629. DOI: 10.1111/febs.13183
45. Yekehtaz H., Farokhnia M., Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J. Tehran. Heart Cent.* 2013;8:169–176.
46. Lyle M.A., Alabdjalbar M.S., Han Y.S., Brozovich F.V. The vasculature in HFpEF vs HFrEF: differences in contractile protein expression produce distinct phenotypes. *Heliyon.* 2020;6:e03129. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e03129
47. Severs N.J. Gap junction remodeling in heart failure. *J. Card. Fail.* 2002;8:S293–299. DOI: 10.1054/jcaf.2002.129255.
48. Ooi J.Y., Tuano N.K., Rafehi H. et al. HDAC inhibition attenuates cardiac hypertrophy by acetylation and deacetylation of target genes. *Epigenetics.* 2015;10:418–430. DOI: 10.1080/15592294.2015.1024406
49. Lyu X., Hu M., Peng J. et al. HDAC inhibitors as antifibrotic drugs in cardiac and pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2019;10:2040622319862697. DOI: 10.1177/2040622319862697
50. Napoli C., Bontempo P., Palmieri V. et al. Epigenetic therapies for heart failure: current insights and future potential. *Vasc. Health Risk Manag.* 2021;17:247–254. DOI: 10.2147/VHRM.S287082
51. Kao Y.-H., Cheng C.-C., Chen Y.-C. et al. Hydralazine-induced promoter de-methylation enhances sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and calcium homeostasis in cardiac myocytes. *Lab. Investig.* 2011;91:1291–1297. DOI: 10.1038/labinvest.2011.92
52. Lee C., Kim B.G., Kim J.H. et al. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int. Immunopharmacol.* 2017;51:47–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023
53. Gordon J.W., Shaw J.A., Kirshenbaum L.A. Multiple facets of NF-kappa B in the heart. *Circ. Res.* 2011;108:1122–1132. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.226928
54. Gillette T.G., Hill J.A. Readers, writers, and erasers: chromatin as the whiteboard of heart disease. *Circ. Res.* 2015;116:1245–1253. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303630
55. Khurana I., Maxwell S., Royce S. et al. SAHA attenuates Takotsubo-like myocardial injury by targeting an epigenetic Ac/Dc axis. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021;6:159. DOI: 10.1038/s41392-021-00546-y
56. Duan Q., McMahon S., Anand P. et al. BET bromodomain inhibition suppresses innate inflammatory and profibrotic transcriptional networks in heart failure. *Sci. Transl. Med.* 2017;9:eaa5084. DOI: 10.1126/scitranslmed.aah5084
57. Jahagirdar R., Zhang H., Azhar S. et al. A novel BET bromodomain inhibitor, RVX-208, shows reduction of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE deficient mice. *Atherosclerosis.* 2014;236:91–100. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.008
58. Tsujikawa L.M., Fu L., Das S. et al. Apabetalone (RVX-208) reduces vascular inflammation in vitro and in CVD patients by a BET-dependent epigenetic mechanism. *Clin. Epigenet.* 2019;11:102. DOI: 10.1186/s13148-019-0696-z
59. Mohammed S.A., Ambrosini S. et al. The BET protein inhibitor apabetalone rescues diabetes-induced impairment of angiogenic response by epigenetic regulation of thrombospondin-1. *Antioxid. Redox Signal.* 2021. DOI: 10.1089/ars.2021.0127. [Online ahead of print].
60. Ray K.K., Nicholls S.J., Buhr K.A. et al. Effect of apabetalone added to standard therapy on major adverse cardiovascular events in patients with recent acute coronary syndrome and type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323:1565–1573. DOI: 10.1001/jama.2020.3308
61. Landmesser U., Poller W., Tsimikas S. et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. *Eur. Heart J.* 2020;41:3884–3899. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa229
62. Batkai S., Genschel C., Viereck J. et al. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021;42:192–201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa791
63. Taubel J., Hauke W., Rump S. et al. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. Heart J.* 2021;42:178–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa898
64. Ly A., Ishiguro L., Kim D. et al. Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner. *J. Nutr. Biochem.* 2016;33:103–110. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2016.03.018
65. Nur S.M., Rath S., Ahmad V. et al. Nutritive vitamins as epidrugs. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021;61:1–13. DOI: 10.1080/10408398.2020.1712674
66. Zhang L., Ji H., Huang Y. et al. Association of BAX hypermethylation with coronary heart disease is specific to individuals aged over 70. *Medicine.* 2019;98:e14130. DOI: 10.1097/MD.00000000000014130
67. Jones S.P., Greer J.J., van Haperen R. et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates congestive heart failure in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:4891–4896. DOI: 10.1073/pnas.0837428100
68. D'Amario D., Migliaro S., Borovac J.A. et al. Microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Physiol.* 2019;10:1347. DOI: 10.3389/fphys.2019.01347

69. Trum M., Wagner S., Maier L.S., Mustroph J. CaMKII and GLUT1 in heart failure and the role of gliflozins. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020;1866:165729. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165729
70. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1223–1230. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61239-8
71. Kjekshus J., Apreti E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201
72. Bhatnagar A. Environmental cardiology: studying mechanistic links between pollution and heart disease. *Circ. Res.* 2006;99:692–705. DOI: 10.1161/01.RES.0000243586.99701

Поступила 06.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Айтбаев Кубаныч Авеневич (Aitbaev Kubanuch A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии и иммунологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; доцент кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского

славянского университета, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Кудайбергенова Индира Орозобаевна (Kudaibergenova Indira O.) — д-р мед. наук, профессор, ректор Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Айдаров Зиябидин Абдирайимович (Aidarov Ziyabidin A.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, декан факультета «Лечебное дело» Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-2323-5702>

Васильцева О.Я., Уранов А.Е., Едемский А.Г., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б., Чернявский А.М.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, Новосибирск, Россия

Представление о тактике ведения лиц с легочной гипертензией (ЛГ) различной этиологии в настоящее время формируется. В августе 2022 г. Европейским обществом кардиологов приняты новые рекомендации по ведению пациентов с легочной гипертензией. Отдельную когорту среди них представляют пациенты с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), которых относят к 4-й группе по классификации ВОЗ. Возможности диагностики, методы лечения этой патологии и их доступность за последние два десятилетия значительно расширились. Цель работы: познакомить врачей с современными методами лечения ХТЭЛГ для своевременного направления пациентов на наиболее эффективные виды лечения, доступные в настоящее время в экспертных центрах Российской Федерации. Материал и методы. Стратегия поиска источников заключалась в анализе баз данных Medline (PubMed), Scopus за последние 20 лет по ключевым словам: критерии диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Для поиска дополнительных материалов по теме публикации анализировали списки литературы соответствующих статей и обзоров.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; критерии диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Для цитирования: Васильцева О.Я., Уранов А.Е., Едемский А.Г., Кливер Е.Н., Гранкин Д.С., Сирота Д.А., Романов А.Б., Чернявский А.М. Лечение пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):361–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-361-367>

Для корреспонденции: Уранов Алексей Евгеньевич — e-mail: uranov_a@meshalkin.ru

Vasiltseva O.Ya., Uranov A.E., Edemskiy A.G., Kliver E.N., Grankin D.S., Sirota D.A., Romanov A.B., Chernyavskiy A.M.

TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

E.N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 630055, Novosibirsk, Russia

The understanding of the tactics for managing patients with pulmonary hypertension (PH) of various etiologies is currently being developed. In August 2022, the European Society of Cardiology adopted new Guidelines for the management of patients with pulmonary hypertension. A separate cohort among them consists of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), classified as Group 4 according to the WHO classification. The possibilities of diagnosis, treatment methods, and their availability for this pathology have significantly expanded over the past two decades. The aim of this study is to familiarize physicians with modern methods of treating CTEPH in order to timely refer patients to the most effective types of treatment currently available in expert centers in the Russian Federation. Materials and methods. The strategy for searching sources involved analyzing Medline (PubMed) and Scopus databases for the past 20 years using keywords such as diagnostic criteria for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. To search for additional materials on the topic, the lists of literature in relevant articles and reviews were analyzed.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension; diagnostic criteria for chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

For citation: Vasiltseva O.Ya., Uranov A.E., Edemskiy A.G., Kliver E.N., Grankin D.S., Sirota D.A., Romanov A.B., Chernyavskiy A.M. Treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):361–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-361-367>

For correspondence: Alexey E. Uranov — e-mail: uranov_a@meshalkin.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.03.2023

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), которая относится к 4-й группе легочной гипертензии (ЛГ) по классификации ВОЗ, может развиваться при тромботическом поражении сосудов системы легочной артерии различного калибра [1]. Однако помимо прямой обструкции кровотока в формировании тромбоэмболической легочной гипертензии предполагается участие нейрогуморальных факторов [2]. Ча-

стота встречаемости тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) оценивается как 100–200 случаев на 100 000 населения [3]. Частота исхода ТЭЛА в ХТЭЛГ, по данным разных авторов, значительно варьирует и составляет от 0,4 до 14,7% [2, 4–9]. Факторы, способствующие развитию легочной тромбоэмболии и формированию тромбоэмболической гипертензии, по очевидным причинам частично совпадают [10]. ХТЭЛГ нередко скрывается

в клинической практике под маской ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности и других состояний, сопровождающихся одышкой. В среднем между появлением первых симптомов и установлением диагноза в экспертном центре проходит около 14 мес. [11]. Важно, что лица с ХТЭЛГ представляют потенциально излечимую группу пациентов. Своевременное направление их в экспертное учреждение и персонализированный подход к стратегии лечения, определяемый центром с большим опытом ведения подобной патологии, позволяет не только значительно улучшить качество жизни, но и существенно увеличить ее продолжительность, что было наглядно продемонстрировано рядом исследований [12–16].

Гемодинамические критерии ХТЭЛГ

В 2018 г. на VI Всемирном симпозиуме в Ницце было предложено изменить диагностический критерий ЛГ, в том числе легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в виде снижения величины среднего давления в легочной артерии (сДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. до ≥ 20 мм рт. ст. [17]. Это предложение нашло отражение в новых европейских рекомендациях (2020 г.) по врожденным порокам сердца у взрослых [18]. В августе 2022 г. Европейским обществом кардиологов приняты новые рекомендации по ведению пациентов с легочной гипертензией, согласно которым гемодинамическими критериями легочной гипертензии, в том числе постэмболической, предлагается считать сДЛА ≥ 20 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 160 дин \times с \times см $^{-5}$ (выше 2 ЕД Вуда) [19].

В то же время, согласно евразийским и российским клиническим рекомендациям [20, 21], действующим на территории России, гемодинамическими критериями принадлежности к 4-й группе ЛГ являются сДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочных артерий ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 240 дин \times с \times см $^{-5}$ (выше 3 ЕД Вуда) в сочетании с доказанными ангиографически стойкими тромботическими препятствиями в легочном русле на фоне непрерывного приема антикоагулянтов не менее 3 мес. после эпизода тромбоза легочной артерии [12].

В отсутствие лечения ХТЭЛГ десятилетняя выживаемость зависит от сДЛА. Если сДЛА составляет 31–40 мм рт. ст., выживаемость составляет около 50%. В случае сДЛА 41–50 мм рт. ст. — выживаемость 20%, в случаях, когда сДЛА 50 мм рт. ст. и более — выживаемость около 5% [22].

Современные стратегии лечения хронической тромбэмболической легочной гипертензии

Лечение этой патологии быстро развивается. В настоящее время оно включает хирургические и консервативные направления. К хирургическим методам лечения относят: легочную эндартерэктомию (ЛЭЭ), баллонную ангиопластику (БАП), радиочастотную абляцию (РЧА) легочных артерий, трансплантацию легкого/легких или комплекса сердце–легкие.

Открытое хирургическое вмешательство (легочная эндартерэктомия)

Лечением первой линии ХТЭЛГ является ЛЭЭ. Возможность ее проведения должна рассматриваться у каждого пациента с ЛГ тромбэмболического генеза. Летальность в результате операции в специализированных центрах, в которых выполняется более 50 ЛЭЭ в год, составляет не более 3,5% [23]. При условии выполнения 11–50 операций летальность достигает 4,5%. При совершении менее 11 операций в год летальность возрастает до 7,4%. Соответственно, выполнение ЛЭЭ должно проводиться только в центрах с большим опытом [24]. Решение об операбельности больного принимает мультидисциплинарная команда на основании хирургической доступности тромбов и коморбидной патологии пациента. Оперативное лечение проводится в условиях глубокой гипотермии и искусственного кровообращения. Для признания пациента неоперабельным необходимо заключение не менее двух независимых экспертных центров [25].

В РФ ведущими центрами, выполняющими ЛЭЭ, являются ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Крайне важно наличие в учреждениях, выполняющих ЛЭЭ, не только опытных в отношении ХТЭЛГ сердечно-сосудистых хирургов и кардиологов, но также службы анестезиологии и реанимации, перфузиологии (в том числе имеющих опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации), а также специалистов в области лучевой и ультразвуковой диагностики, ориентированных на ХТЭЛГ.

Показаниями к оперативному вмешательству являются верифицированный диагноз ХТЭЛГ, ФК II–IV по NYHA при ЛСС > 300 дин \times с \times см $^{-5}$, при этом сДЛА > 25 мм рт. ст. (при физической нагрузке > 30 – 35 мм рт. ст.) [25]. Выполнение ЛЭЭ можно также рассматривать у пациентов, имеющих одышку, при сДЛА < 25 мм рт. ст., если проксимальная обструкция ветвей легочной артерии снижает толерантность к физической нагрузке. Такое состояние получило название тромбэмболическая болезнь. Она развивается, как правило, у молодых людей с хорошими компенсаторными возможностями [26, 27].

Противопоказаниями являются хирургически недоступная обструкция легочных артерий, заболевания легких с выраженными изменениями вентиляционных показателей, тяжелые заболевания печени, сопровождающиеся нарушением коагуляции, заболевания почек с тяжелой степенью почечной недостаточности, заболевания и состояния, которые приводят к повышенному риску геморрагических осложнений, а также невозможность проведения искусственного кровообращения с циркуляторным арестом (острый коронарный синдром, инфаркт мозга, выраженный стеноз брахиоцефальных артерий, новообразования головного мозга) [25].

Рентгенэндоваскулярное лечение (баллонная ангиопластика легочных артерий)

Для лечения ХТЭЛГ используются также рентгенэндоваскулярные методы — БАП, или чрескожная транслюминальная ангиопластика легочных артерий, история применения которой начинается с 1990-х годов. В настоящее время она широко применяется при лечении легочной гипертензии тромбоэмболического генеза в ряде экспертных центров [28–30]. БАП следует выполнять у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ с целью улучшения прогноза. Она может применяться в качестве предоперационной подготовки к ЛЭЭ при ЛСС более $1500 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, у лиц с неоперабельной ХТЭЛГ, резидуальной ЛГ после выполнения ЛЭЭ [21]. Основными противопоказаниями являются острые состояния, а также сопутствующая патология в стадии декомпенсации. В отличие от лечения стеноза коронарных артерий, при лечении ЛГ нет необходимости в проведении стентирования в связи с тем, что отсутствуют данные о рестенозах легочных артерий. Однако существуют отдельные ситуации, когда обсуждается установка стента во время проведения БАП. Необходимость стентирования обусловлена «феноменом упругой отдачи или эластического возврата» (elastic recoil phenomenon), который делает классическую процедуру ангиопластики без стентирования неэффективной в связи с повторным сужением артерии [31].

В России впервые процедуру выполнили 01.12.2014 г. в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. В настоящее время она также выполняется рутинно в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. В ряде случаев в реальной клинической практике БАП выполняют в центрах без возможности выполнения ЛЭЭ, но с достаточным опытом эндоваскулярных вмешательств. Следует подчеркнуть, что в таких случаях очень важно, чтобы эти пациенты предварительно были консультированы опытными в отношении ХТЭЛГ сердечно-сосудистыми хирургами и кардиологами экспертных центров, чтобы не было превышения показаний для БАП у больных с проксимальным поражением легочной артерии.

Радиочастотная абляция легочных артерий

Радиочастотная абляция (РЧА) легочных артерий — еще один инвазивный метод лечения легочной гипертензии. Он пока не введен в повседневную клиническую практику. Продолжается изучение целевых групп, определение эффективности и безопасности процедуры. Первое клиническое исследование с применением РЧА при ЛГ — PADN-1 — выполнено S.L. Chen и соавт. [32]. Продолжение исследования опубликовано в 2015 г. [33]. С апреля 2012 г. по апрель 2014 г. наблюдались 66 пациентов с ЛГ, подвергнутые РЧА. Осложнений, связанных с процедурой, не отмечено. Снижение среднего давления в легочной артерии минимум на 10% было достигнуто у 94% пациентов. Средний прирост в тесте с 6-минутной

ходьбой (Т6МХ) составил 94 м. Зарегистрировано 8 (12%) летальных исходов, 6 (9%) были связаны с идиопатической легочной гипертензией.

В 2014 г. проведена первая РЧА легочной артерии в РФ в ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России у больных с идиопатической легочной гипертензией. В исследование включено 3 пациента, через год значимого улучшения достигнуто не было [34]. В 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» проведено исследование РЧА при резидуальной ХТЭЛГ [35]. Впервые проведена РЧА 16 пациентам с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ. Летальных исходов и осложнений не было. При этом сДЛА у лечившихся уменьшилось с 37,3 до 24,6 мм рт. ст., сопротивление сосудов малого круга — с 672,5 до 386 $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, Т6МХ увеличился с 428 до 448 м. В ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ), целью которого было определить эффективность и безопасность РЧА у пациентов с резидуальной ХТЭЛГ после процедуры ЛЭЭ, включившее с 01.08.2015 г. по 31.12.2016 г. 50 пациентов. Исследуемые разделены на две группы: группу лечения РЧА (25 человек) и группу лечения риоцигуатом (25 человек). Наблюдение продолжалось до февраля 2018 г. В группе РЧА уменьшение сДЛА более 10 мм рт. ст. сразу после процедуры было достигнуто у 18 (72%) пациентов. В конце наблюдения среднее снижение сопротивления сосудов малого круга составило $258 \pm 135 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$. В группе медикаментозного лечения среднее снижение ЛСС составило $149 \pm 73 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ [25].

Таким образом, на основании имеющихся данных РЧА легочных артерий наиболее эффективна при лечении резидуальной ЛГ после ЛЭЭ. Противопоказаниями к ее проведению являются острые состояния, а также стадия декомпенсации имеющейся у пациента сопутствующей патологии [25].

Трансплантация легких

Благодаря наличию эффективных методов лечения, трансплантация легких при ведении лиц с ХТЭЛГ используется редко. Смертность после трансплантации составляет около 20% независимо от типа трансплантации. Пятилетняя выживаемость после процедуры — около 50% [36, 37]. Дефицит донорских органов, необходимость пожизненного приема иммуносупрессантов делают трансплантацию лечением последней линии [38].

Показаниями к применению являются неоперабельная или резидуальная ХТЭЛГ ФК IV по NYHA при неэффективности тройной ЛАГ-специфической терапии и невозможности проведения эндоваскулярного лечения [7, 21]. Противопоказания: ожидаемая продолжительность жизни менее одного года, тяжелая коморбидная патология и ряд других состояний.

Консервативное лечение

К консервативным методам лечения ХТЭЛГ относятся мероприятия общего порядка и медикаментозная терапия. В медикаментозном лечении выделяют поддер-

живающую и специфическую терапию. К поддерживающей относится применение антикоагулянтов, диуретиков, сердечных гликозидов. В случае развития анемии применяются препараты железа [21]. Отдельной задачей является лечение хронической сердечной недостаточности правых отделов сердца, развивающейся на фоне хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

В качестве специфической лекарственной терапии ХТЭЛГ используется представитель группы растворимой гуанилатциклазы — риоцигуат. Его эффективность убедительно доказана в РКИ CHEST-1 и CHEST-2. Систематический прием препарата пациентами с неоперабельной ХТЭЛГ, а также с рецидивирующей или персистирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения привел к увеличению Т6МХ, снижению ЛСС, функционального класса хронической сердечной недостаточности, уровня NT-proBNP [37]. За год лечения риоцигуатом у 86% пациентов не наблюдалось ухудшения течения заболевания [39].

Другой ЛАГ-специфический ингаляционный препарат — илопрост — показал свою эффективность у пациентов с ХТЭЛГ в РКИ AIR-1 [40]. С 2010 г. он одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране. В настоящее время ингаляционный илопрост является препаратом 2-й линии для лечения ХТЭЛГ. Его успешное применение для контроля резидуальной ЛГ после операции ЛЭЭ требует дальнейшего изучения [41].

В исследовании BENEFIT неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов бозентан показал положительное влияние на гемодинамику пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Однако улучшения толерантности к физической нагрузке при его применении не отмечалось [42].

Антагонист рецепторов эндотелина-1 мацитентан у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ исследован в РКИ MERIT-1. На фоне терапии было показано снижение ЛСС, увеличение Т6МХ, снижение уровня NT-proBNP [43].

По результатам исследования селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5 силденафил при неоперабельной ХТЭЛГ улучшал гемодинамику и продемонстрировал некоторое увеличение Т6МХ [44].

Агонист рецепторов простаглицина — селексипаг — исследован в РКИ GRIPHON [45]. Он зарегистрирован в России в августе 2019 г. для лечения легочной артериальной гипертензии. Место препарата в лечении ХТЭЛГ еще предстоит изучить.

Таким образом пока бозентан, мацитентан, силденафил, селексипаг не зарегистрированы как препараты для лечения ХТЭЛГ на территории РФ. Тем не менее их применение рассматривается в случаях, когда с помощью терапии 1-й и 2-й линии ХТЭЛГ не удается получить значимый эффект и добиться стабилизации или улучшения состояния пациента [21].

Мероприятия общего порядка включают проведение занятий по психосоциальной адаптации пациентов с ХТЭЛГ. У данной когорты больных часто развиваются тревожно-депрессивные состояния. Рекомендована вак-

цинопрофилактика гриппа и пневмококковой инфекции. При снижении сатурации ниже 91% применяется оксигенотерапия.

Обсуждение

Амбициозная цель в лечении ХТЭЛГ, к которой стремятся в настоящее время команды экспертных центров, — функциональное восстановление легочного сосудистого русла, нормализация показателей ЛСС и давления в легочной артерии, возвращение камер сердца к нормальным размерам и, как следствие, адаптация пациента к прежним уровням толерантности к физической нагрузке. По данным ведущих оперирующих центров мира, такого возвращения показателей удастся достичь у 60–80% пациентов [15, 16, 46].

По мнению ведущих экспертов, мультимодальный подход в ведении пациентов с посттромбоэмболической легочной гипертензией является предпочтительным и наиболее обоснован. Каждый из представленных методов лечения при взвешенном подходе к использованию убедительно показал свою эффективность. Их грамотное сочетанное применение может значительно повысить результаты лечения, привести к снижению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, улучшению газообмена и сатурации.

Возможности открытого оперативного вмешательства — легочной эндартерэктомии — как «золотого стандарта» в лечении лиц с ХТЭЛГ должны рассматриваться в первую очередь. Продемонстрировано успешное применение БАП в качестве подготовки пациентов с высоким ЛСС к проведению открытого оперативного вмешательства, а также проведение рентгенэндоваскулярного лечения легочных артерий после ЛЭЭ при сохранении у пациента резидуальной (остаточной) легочной гипертензии. Однако показано, что использование медикаментозного лечения в качестве «моста к ЛЭЭ» может также приводить к неоправданному удлинению дооперационного периода, задержке перед радикальным оперативным лечением и вследствие этого ухудшению прогноза [7]. Следовательно, «механическое» сочетание известных вариантов воздействия на болезнь пользы пациенту не приносит.

При этом значительные коррективы в тактику ведения лиц с ХТЭЛГ вносят не только топика тромботического поражения и гемодинамические характеристики конкретной клинической ситуации. Серьезными ограничениями применения хирургических методов лечения являются общее физическое состояние пациента и сопутствующая патология.

Заключение

Таким образом, в настоящее время мы обладаем целым спектром методов лечения ХТЭЛГ. Их своевременное и сочетанное использование может значительно улучшить течение заболевания и увеличить продолжительность жизни пациентов. Серьезным потенциалом для дальнейшего прогресса в лечении представляются возможности поиска оптимальной комбинации этих ме-

тодов лечения, которые требуют дальнейшего изучения в отношении как времени, так и последовательности применения у пациентов с ХТЭЛГ для получения наилучшего результата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J., Langenbrun D., Seeger W., Domenighetti G., Gibbs S., Lebec D., Speich R., Beghetti M., Rich S., Fishman A. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43(12):5–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.037
2. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmüller P., Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017;26:160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016
3. Giordano N.J., Jansson P.S., Young M.N., Hagan K.A., Kabrhel C. Epidemiology, pathophysiology, stratification, and natural history of pulmonary embolism. *Tech. Interv. Radiol.* 2017;20:135–140. DOI: 10.1053/j.tvir.2017.07.002
4. Zhang M., Wang N., Zhai Z., Zhang M., Zhou R., Liu Y., Yang Y. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(8):4751–63. DOI: 10.21037/jtd.2018.07.106
5. Pengo V., Lensing A.W.A., Prins M.H., Marchiori A., Davidson B.L., Tiozzo F., Albanese P., Biasiolo A., Pegoraro C., Iliceto S., Prandoni P. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(22):2257–64. DOI: 10.1056/nejmoa032274
6. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., Silingardi M., Poggio R., Taliani M.R., Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130(1):172–5. DOI: 10.1378/chest.130.1.172
7. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Noordegraaf A.V., Delcroix M., Pruszczyk P., Mairuhu A.T.A., Huisman M.V., Klok F.A. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur. Respir. J.* 2017;49(2):1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016
8. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M., Lopez-Guarch C.J., Roman A., Morales P., Castillo-Palma M.J., Segovia J., Gómez-Sánchez M.A., Barberá J.A. REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012;40(3):596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211
9. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S.R., Corris P.A., Peacock A.J., Jenkins D.P., Hodgkins D., Goldsmith K., Hughes R.J., Sheares K., Tsui S.S.L., Armstrong I.J., Torpy C., Crackett R., Carlin C.M., Das C., Coghlan J.G., Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;177(10):1122–7. DOI: 10.1164/rccm.200712-1841OC
10. Васильцева О.Я., Едемский А.Г., Гранкин Д.С., Кливер Е.Н., Чернявский А.М. Путь от тромбэмболии легочной артерии к хронической тромбэмболической легочной гипертензии: факторы риска. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2021;25(3):11–19. [Vasil'tseva O.Ya., Edemskiy A.G., Grankin D.S., Kliver E.N., Chernyavskiy A.M. The way from acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension: risk factors. *Circulation pathology and cardiac surgery.* 2021;25(3):11–19. (In Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2021-3-11-19
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I., Mayer E., Jansa P., Ambroz D., Treacy C., D'Armini A.M., Morsolini M., Snijder R., Bresser P., Torbicki A., Kristensen B., Lewczuk J., Simkova I., Barbera J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Hamid A.M., Jais X., Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
12. Wilkens H., Konstantinides S., Lang I.M., Bunck A.C., Gerges M., Gerhardt F., Grgic A., Grohé C., Guth S., Held M., Hinrichs J.B., Hoepfer M.M., Klepetko W., Kramm T., Krüger U., Lankeit M., Meyer B.C., Olsson K.M., Schäfers H.-J., Schmidt M., Seyfarth H.-J., Ulrich S., Wiedenroth C.B., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology.* 2018;272:69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079
13. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G., Page K., Toshner M., Swietlik E., Treacy C., Ponnaberanam A., Condliffe R., Sheares K., Taboada D., Dunning J., Tsui S., Ng C., Gopalan D., Screation N., Elliot C., Gibbs S., Howard L., Corris P., Lordan J., Johnson M., Peacock A., MacKenzie-Ross R., Schreiber B., Coghlan G., Dimopoulos K., Wort S.J., Gaine S., Moledina S., Jenkins D.P., Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation.* 2016;133:1761–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470
14. Tromeur C., Jais X., Mercier O., Couturad F., Montani D., Savale L., Jevnikar M., Weatherald J., Sitbon O., Parent F., Fabre D., Mussot S., Darteville P., Humbert M., Simonneau G., Fadel E. Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLoS One.* 2018;13:e0198198. DOI: 10.1371/journal.pone.0198198
15. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C., Hlavín P., Nierlich P., Taghavi S., Sadushi-Kolici R., Klepetko W., Lang I.M. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax.* 2014;69:116–22. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203746
16. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J., Jansa P., D'Armini A.M., Snijder R., Bresser P., Torbicki A., Mellekjaer S., Lewczuk J., Simkova I., Barberá J.A., de Perrot M., Hoepfer M.M., Gaine S., Speich R., Gomez-Sanchez M.A., Kovacs G., Jais X., Ambroz D., Treacy C., Morsolini M., Jenkins D., Lindner J., Darteville P., Mayer E., Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an International Prospective Registry. *Circulation.* 2016;133:859–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
17. Kim N.H., Delcroix M., Jais X., Madani M.M., Matsubara H., Mayer E., Ogo T., Tapon V.F., Ghofrani H.A., Jenkins D.P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019;53:1801915. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018
18. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V., Budts W., Chessa M., Diller G.P., Lung B., Klün J., Lang I.M., Meijboom F., Moons P., Mulder B.J.M., Oechslin E., Roos-Hesselink J.W., Schwertmann M., Sondergaard L., Zeppenfeld K. ESC Scientific Document Group: 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *European Heart Journal.* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554
19. Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Noordegraaf A.V., Delcroix M., Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal.* 2022;43(38):3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237
20. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(12):4683. [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M., Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavskiy A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4683. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4683

21. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А., Васильцева О.Я., Веселова Т.Н., Галывич А.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Едемский А.Г., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Матчин Ю.Г., Мершин К.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Сергиенко В.Б., Стукалова О.В., Филиппов Е.В., Чернявский А.М., Чернявский М.А., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(1):6–43. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Ansheles A.A., Vasil'tseva O.Y., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Edemskiy A.G., Zelveyan P.A., Lazareva I.V., Matchin Yu.G., Mershin K.V., Mukarov M.A., Nakonechnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.S., Sergienko V.B., Stukalova O.V., Filippov E.V., Chernyavsky A.M., Chernyavsky M.A., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):6–43. (In Russian)]. DOI: 10.38109/2225-1685-2021-1-6-43
22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Акчурин Р.С., Чернявский А.М., Мершин К.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Драненко Н.Ю., Захарова М.А., Иофин А.И., Косолапова В.И., Калимуллина Г.Х., Лукьянчикова В.Ф., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (I ЧАСТЬ). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90–101. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Mershin K.V., Danilov N.M., Matchin Y.G., Dranenko N.Y., Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (PART I). *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(9):90–101. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688990-101
23. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V., Sakakibara N., Kerr K.M., Kim N.H., Fedullo P.F., Jamieson S.W. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;94:97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2012.04.004
24. Poli D., Grifoni E., Antonucci E., Arcangeli C., Prisco D., Abbate R., Miniati M. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2010;30:294–299. DOI: 10.1007/s11239-010-0452-x
25. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Пак Н.Т., Нарциссова Г.П., Завадовский К.В., Гуля М.О., Шаяхметова С.В., Каменская О.В., Гранкин Д.С., Чернявский М.А., Дерягин М.Н., Шмырев В.А., Корнилов И.А., Романов А.Б., Кливер Е.Н., Иванов С.Н.; под общ. ред. А.М. Чернявского. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Новосибирск. Изд-во СО РАН. 2019:318. [Chernyavsky A.M., Edemskiy A.G., Novikova N.V., Pak N.T., Nartsissova G.P., Zavadvoskiy K.V., Gulya M.O., Shayakhmetova S.V., Kamenskaya O.V., Granin D.S., Chernyavsky M.A., Deryagin M.N., Shmyrev V.A., Kornilov I.A., Romanov A.B., Kliver E.N., Ivanov S.N.; under total ed. A.M. Chernyavsky. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. E. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. Novosibirsk: Publishing House SB RAS. 2019:318. (In Russian)]. ISBN 978-5-7692-1665-7
26. Claessen G., La Gerche A., Wielandts J.Y., Bogaert J., Van Cleemput J., Wuyts W., Claus P., Delcroix M., Heidebuchel H. Exercise pathophysiology and sildenafil effects in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2015;101(8):637–44. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306851
27. Mahmud E., Madani M.M., Kim N.H., Poch D., Ang L., Behnamfar O., Patel M.P., Auger W.R. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:2468–2486. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.009
28. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E., Ferndandes S.M., Landzberg M.J. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10–13. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.10
29. Karyofyllis P., Papadopoulou V., Voudris V., Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty in patients with thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2018;20(2):13. DOI: 10.1007/s11936-018-0604-4
30. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M., Mikouchi H., Ito H., Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012;5:748–755. DOI: 10.1161/circinterventions.112.971077
31. Darocha S., Pietura R., Banaszkiwicz M., Pietrasik A., Kownacki L., Torbicki A., Kurzyrna M. Balloon Pulmonary Angioplasty with Stent Implantation as a Treatment of Proximal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Diagnostics*. 2020;10:363. DOI: 10.3390/diagnostics10060363
32. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J., Xie D.J., Zhou L., Nguyen T., Stone G.W. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;62:1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075
33. Chen S.L., Zhang H., Xie D.J., Zhang J., Zhou L., Rothman A.M.K., Stone G.W. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2015;8:e002837. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837
34. Фешченко Д.А., Руденко Б.А., Шаноян А.С., Драпкина О.М., Концевая А.В., Гаврилова Н.Е., Шукуров Ф.Б., Васильев Д.К. Легочная денервация в лечении легочной гипертензии: этапы развития метода и опыт клинического применения. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(12):162–168. [Feshchenko D.A., Rudenko B.A., Shanoyan A.S., Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Gavrilova N.E., Shukurov F.B., Vasil'ev D.K. Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Hypertension: stages of development and clinical experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):162–168. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-162-168
35. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., Романов А.Б., Артеменко С.Н., Руденко Б.А., Таркова А.Р. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология*. 2018;58(4):15–21. [Chernyavskiy A.M., Edemskiy A.G., Novikova N.V., Romanov A.B., Artemenko S.N., Rudenko B.A., Tarkova A.R. Radiofrequency Pulmonary Artery Denervation Ablation for Treatment of Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *Kardiologiya*. 2018;58(4):15–21. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10105
36. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Акчурин Р.С., Чернявский А.М., Мершин К.В., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Драненко Н.Ю., Захарова М.А., Иофин А.И., Косолапова В.И., Калимуллина Г.Х., Лукьянчикова В.Ф., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63–73. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Akchurin R.S., Chernyavsky A.M., Mershin K.V., Danilov N.M., Matchin Y.G., Dranenko N.Y., Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (PART II). *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(10):63–73. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73
37. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F., Hoeper M.M., Jansa P., Kim N.H., Mayer E., Simonneau G., Wilkins M.R., Fritsch A., Neuser D., Weimann G., Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:319–329. DOI: 10.1056/nejmoa1209657
38. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. А.Г. Чучалина. М. ГЭОТАР-Медиа, 2020:736–757. ISBN 078-5-9704-5323-0. [Pulmonology. National guidelines. Brief edition ed. A.G. Chuchalin. M. GEOTAR-Media, 2020:736–757. (In Russian)]. ISBN 078-5-9704-5323-0
39. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.-A., Grimminger F., Hoeper M.M., Jansa P., Kim N.H., Wang C., Wilkins M., Fritsch A., Davie N., Colorado P., Mayer E. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur. Respir. J.* 2014;45(5):1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114
40. Olshewski H., Simonneau G., Galie N., Higenbottam T., Naeije R., Rubin L.J., Nikkho S., Speich R., Hoeper M.M., Behr J., Winkler J., Sitbon O., Popov W., Ghofrani H.A., Manes A., Kiely D.G., Ewert R., Meyer A., Corris P.A., Delcroix M., Gomez-Sanchez M., Siedentop H., Seeger W. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(5):322–329. DOI: 10.1056/nejmoa020204

41. Kramm T., Eberle B., Guth S., Mayer E. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005;28:882–888. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.09.007
42. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P., Torbicki A., Delcroix M., Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Lang I.M., Mayer E., Pepke-Zaba J., Perchenet L., Morganti A., Simonneau G., Rubin L.J. Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(25):2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059
43. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M., Fedullo P., Howard L.S., Jais X., Jenkins D.P., Jing Z.C., Madani M.M., Martin N., Mayer E., Papadakis K., Richard D., Kim N.H. MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2017;5:785–794. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30305-3
44. Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B., Rutsch M., Fechtali E.E., Schmehl T., Olschewski R., Schermuly R., Weissmann N., Ghofrani H.A., Grimminger F., Mayer E., Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007;30:922–927. DOI: 10.1183/09031936.00039007
45. Sitbon O., Channick R., Chin K.M., Frey A., Gaine S., Galie N., Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Lang I.M., Preiss R., Rubin L.J., Di Scala L., Tapson V., Adzerikho I., Liu J., Moiseeva O., Zeng X., Simonneau G., McLaughlin V.V. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(26):2522–2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
46. Miyahara S., Schröder T.A., Wilkens H., Karliova I., Langer F., Kunihara T., Schäfers H.-J. Long-term Outcomes After Pulmonary Endarterectomy in 499 Patients Over a 20-Year Period. *Ann. Thorac. Surg.* 2021;111:1585–92. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.122

Поступила 10.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Васильцева Оксана Ярославна (Vasiltseva Oksana Ya.) — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, научно-исследовательский отдел хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2932-3159>

Уранов Алексей Евгеньевич (Urmanov Alexey E.) — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6186-1328>

Едемский Александр Геннадьевич (Edemskiy Alexander G.) — канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России», <https://orcid.org/0000-0002-6661-7826>

Кливер Елена Николаевна (Kliver Elena N.) — д-р мед. наук, врач-кардиолог, кардиохирургическое отделение аорты и коронарных артерий ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1119-4870>

Гранкин Денис Сергеевич (Grankin Denis S.) — канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения, отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0083-8888>

Сирота Дмитрий Андреевич (Sirota Dmitriy A.) — канд. мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2192-4072>

Романов Александр Борисович (Romanov Aleksandr B.) — д-р мед. наук, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России по научной работе, <https://orcid.org/0000-0002-6958-6690>

Чернявский Александр Михайлович (Chernyavskiy Alexander M.) — д-р мед. наук, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9818-8678>

© АЛИЕВ С.А., АЛИЕВ Э.С., 2023

Алиев С.А., Алиев Э.С.

ГАНГРЕНА ФУРНЬЕ — МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Азербайджанский медицинский университет, AZ 1022, Баку, Азербайджан

Статья посвящена актуальной проблеме гнойно-септической хирургии, в ней представлен аналитический обзор систематической литературы, освещающей одну из редких форм некротизирующего фасциита — гангрену Фурнье. С позиции эволюционного подхода изложены исторические вехи формирования научных взглядов на сущность и этиопатогенез болезни, ее эпидемиологию, классификацию, клинику, диагностику и лечение. В контексте дефиниции декларировано, что в современном представлении под понятием «гангрена Фурнье» подразумевается частная (специфическая) модель критических состояний в хирургии, которая характеризуется прогрессирующим гнойно-некротическим поражением и гнилостным распадом фасциальных и мягкотканых структур наружных половых органов, манифестирующими явлениями системного эндотоксикоза, септического шока и высокой летальностью. Постулировано, что в основе патогенетического механизма развития гангрены Фурнье лежит внутрисосудистая инвазия каузативной микрофлоры, следствием которой является диссеминированный тромбоз микроциркуляторного русла поверхностной фасции мошонки. В соответствии с принципами доказательной медицины изложены современные методы диагностики и лечения. Показано, что приоритетом в лечении больных с гангреной Фурнье является неотложное оперативное вмешательство в формате «агрессивной хирургии», главной составляющей которой считается «рукотворная элиминация» некротизированных и нежизнеспособных тканей, достигаемая программированной (этапной) санационной некрэктомией. Рассмотрены вопросы адъювантной терапии с использованием методов лазерной санации, вакуум-терапии раны и гипербарической оксигенации. На основании многофакторного анализа данных современной литературы декларировано, что важным условием, всецело влияющим на исход лечения и прогноз болезни, является мультидисциплинарный подход к решению диагностических и лечебно-тактических задач с участием врачей смежных специальностей (хирурга, колопроктолога, уролога, дерматолога, реаниматолога, радиолога, бактериолога).

Ключевые слова: некротизирующий фасциит; гангрена Фурнье; системный эндотоксикоз; сепсис; лечение; летальность.

Для цитирования: Алиев С.А., Алиев Э.С. Гангрена Фурнье — мультидисциплинарная проблема гнойно-септической хирургии. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):368–375. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-368-375>

Для корреспонденции: Алиев Садаг Агалар огды — e-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

Алиев С.А., Алиев Э.С.

FOURNIER'S GANGRENE AS A MULTIDISCIPLINARY PROBLEM OF PURULENT SEPTIC SURGERY

Azerbaijan Medical University, AZ 1022, Baku, Azerbaijan

The article is dedicated to the current problem of pyoseptic surgery, presenting an analytical review of the systematic literature that covers one of the rare forms of necrotizing fasciitis — Fournier's gangrene. From the perspective of an evolutionary approach, the historical milestones in the formation of scientific views on the essence and etiopathogenesis of the disease, its epidemiology, classification, clinical presentation, diagnosis, and treatment are presented. In the context of the definition, it is declared that in the modern understanding, "Fournier's gangrene" implies a particular (specific) model of critical conditions in surgery, which is characterized by progressive purulent-necrotic lesions and putrefactive decomposition of fascial and soft tissue structures of the external genitalia, manifesting with systemic endotoxemia, septic shock, and high mortality rates. It is postulated that the intravascular invasion of causative microflora is at the basis of the pathogenetic mechanism of Fournier's gangrene development, resulting in disseminated thrombosis of the microcirculatory bed of the superficial fascia of the scrotum. In accordance with the principles of evidence-based medicine, modern methods of diagnosis and treatment are outlined. It is shown that urgent surgical intervention in the format of "aggressive surgery," with the main component being "manual elimination" of necrotic and non-viable tissues achieved through programmed (staged) sanitation neurectomy, is a priority in the treatment of patients with Fournier's gangrene. Issues of adjuvant therapy using methods such as laser sanitation, vacuum wound therapy, and hyperbaric oxygenation are discussed. Based on a multifactorial analysis of data from contemporary literature, it is declared that a crucial condition that significantly influences treatment outcomes and disease prognosis is a multidisciplinary approach to solving diagnostic and therapeutic tasks involving doctors from related specialties (surgeons, coloproctologists, urologists, dermatologists, intensivists, radiologists, bacteriologists).

Key words: necrotizing fasciitis; Fournier's gangrene; systemic endotoxemia; sepsis; treatment; mortality.

For citation: Aliyev S.A., Aliyev E.S. Fournier's gangrene as a multidisciplinary problem of purulent septic surgery. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):368–375. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-368-375>

For correspondence: Saday Agalar oglu Aliyev — e-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.02.2023

Проблема диагностики и лечения острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей до настоящего времени продолжает оставаться более чем актуальной. Это объясняется следующими обстоятельствами.

1. Частота первичной обращаемости пациентов по поводу гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей за последние десятилетия значительно возросла и достигает 70% [1].

2. В общей структуре пациентов хирургического профиля удельный вес больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей составляет 30–40% [2].

3. Повсеместно регистрируется прогрессирующий рост резистентных штаммов как грамотрицательной, так и грамположительной микрофлоры практически ко всем антибиотикам и антибактериальным препаратам [3].

Среди большой группы генерализованной неспецифической хирургической инфекции полимикробной этиологии особой тяжестью отличается наиболее редко встречающаяся и трудно диагностируемая патология — гангрена Фурнье (ГФ). ГФ, ранее считавшаяся казуистической, представляет собой первичный некроз подкожной клетчатки поверхностной фасции наружных половых органов с последующим распространением гнойно-некротического процесса на соседние анатомические области (переднюю брюшную стенку, промежность, бедра). В соответствии с классификацией гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей по D.H. Ahrenholz [4], ГФ относится к III уровню поражения.

Согласно современным научным положениям, ГФ представляет собой частный вариант и специфическую форму некротизирующего фасциита (НФ), являющегося одной из разновидностей неспецифической хирургической инфекции мягких тканей и характеризуется обширным гнойно-некротическим поражением и гнилостным распадом мягкотканых и фасциальных структур наружных половых органов и прогрессирующим клиническим течением, в патоморфологической основе которого лежит диссеминированный тромбоз микроциркуляторного русла поверхностной фасции мошонки вследствие внутрисосудистой инвазии каузативных микробов [5–10].

Существующий в русскоязычной научной периодической литературе информационный вакуум по ГФ и крайне низкая осведомленность практических врачей об этой патологии явились побудительным мотивом для написания данного обзора.

Цель исследования — изучение эволюции научных представлений о ГФ с учетом эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, современного состояния диагностики и лечения по данным литературы.

Исторические сведения

Сведения о приоритете изучения и первого описания ГФ, имеющиеся в литературе, носят полемичный характер. История описания клинической картины ГФ берет свое начало с XIX в., когда в 1871 г. американский врач J. Jones [11] впервые сделал сообщение о данном заболевании, которое назвал «госпитальной гангреной». В 1952 г. W. Wilson [12] выделил ГФ как самостоятельную нозологическую единицу. Существует предположение, согласно которому пальма первенства в описании данного заболевания принадлежит Гиппократу (около 500 лет до н.э.), трактовавшему ГФ как летальную скоротечную форму рожистого воспаления мошонки [13]. Неоценимый вклад в историю изучения ГФ внесли российские хирурги. В русскоязычной ли-

тературе первое упоминание о ГФ относится к 1862 г., когда П.А. Добычин первым сообщил о наблюдении молниеносной гангрены мошонки (*gangrene fulminans scrotalis*). В 1865 г. известный хирург И.В. Буяльский описал случай успешного лечения больного с гангренной мошонки, сопровождающейся обширным гнойно-некротическим расплавлением кожи, подкожной клетчатки и полным обнажением яичек и семенных канатиков. Спустя немногим менее чем 20 лет после первых описаний, в 1883 г., парижский дерматовенеролог Жан Альфред Фурнье (J.A. Fournier) [14] на опыте 5 собственных наблюдений подробно описал это заболевание и выделил ее как самостоятельную нозологическую единицу под названием «спонтанная гангрена мошонки» (*gangrene foundrayante de la verge*). Между тем в зарубежной литературе имеется сведение о том, что еще за более чем 100 лет до описания J.A. Fournier данного заболевания, в 1764 г., другой французский врач — Н. Baurienne [15] — впервые сделал сообщение об идиопатической, стремительно прогрессирующей гангрене гениталий после бытовой травмы промежности у мальчика в возрасте 14 лет.

Эпидемиология

До настоящего времени в литературе точных сведений об истинной частоте ГФ нет, хотя заболевание встречается не столь редко, как диагностируется, что объясняется крайне низкой осведомленностью практических врачей об этой патологии [16–19]. Публикации отечественных авторов, посвященных ГФ, крайне немногочисленны, в то время как в зарубежной печати данное заболевание освещено достаточно широко. Результаты эпидемиологических исследований многих авторов [20, 21] свидетельствуют, что за последние десятилетия частота случаев выявления ГФ увеличилась в 2,2–6,4 раза. По данным M. Temiz [20], с 1950 по 2007 г. в литературе описано 3297 случаев ГФ. Число наблюдений, опубликованных в педиатрической литературе, составляет 55 случаев. Частота ГФ в общей нозологической структуре хирургических заболеваний составляет 0,09–0,35% [21].

Терминология

Дефиниция «ГФ» за более чем вековую историю прошла эволюционный путь от момента выделения данной патологии как самостоятельной нозологии до одной из серьезных проблем гнойно-септической хирургии.

В современной литературе представлено более 15 различных названий ГФ: «первичная гангрена мошонки», «самопроизвольная гангрена мошонки и полового члена», «эпифасциальная гангрена», «субфасциальная флегмона половых органов», «спонтанная гангрена мошонки», «молниеносная гангрена мошонки», «гангрена Фурнье», «болезнь Фурнье», «синдром Фурнье», «анаэробная газовая флегмона мошонки», «острый некроз тканей мошонки и полового члена», «гангренозная рожа мошонки», «идиопатическая гангрена мошонки», «периуретральная флегмона», «фагадема мошонки», «синергетический цел-

люлит», «стрептококковая гангрена мошонки», синдром Meloney (по имени американского хирурга F.L. Meloney), «анаэробный целлюлит мошонки». Наиболее часто употребляют термины «молниеносная гангрена мошонки» (в русскоязычной литературе) [22] и ГФ (в англоязычной литературе) [23–25].

Этиология, патогенез, факторы риска

До настоящего времени этиология ГФ остается не до конца изученной. Существуют инфекционная, воспалительная и сосудистая теории, которые достаточно подробно освещены в многочисленных публикациях [26–28]. По мнению многих авторов [29, 30], основной причиной развития ГФ является экзогенная или эндогенная инфекция. Однако значимость инфекционного фактора в этиологии ГФ подвергается сомнению, поскольку, по данным литературы [31], в 18–20% наблюдений болезнь носит «идиопатический» характер. Среди нозологических причин, являющихся источниками микробной инвазии в клетчатку наружных половых органов и промежности, лидирующие позиции занимают различные гнойно-воспалительные [32, 33] и злокачественные [34–37] процессы прямой кишки и аноректальной зоны, которые составляют 30–50%. Удельный вес урогенитальной патологии и кожных заболеваний в структуре причин ГФ составляет 40–45% [8, 38–41] и 22% [29, 42, 43] соответственно. В литературе описаны случаи развития ГФ у женщины в третьем триместре беременности [44] и у 12-летнего подростка, страдающего фимозом [45]. ГФ может развиваться как первая клиническая манифестация болезни Адамантиадиса–Бехчета, являющейся системным васкулитом неизвестной этиологии, характеризующейся поражением слизистой оболочки глаз, полости рта, кожи половых органов и желудочно-кишечного тракта [10, 46], что свидетельствует о ведущей роли сосудистого фактора в патогенезе заболевания. А. Mostaghim и соавт. [47] описано наблюдение, в котором промиелоцитарная лейкемия стала первым признаком ГФ. Встречается также пенильная форма ГФ, проявляющаяся изолированным некротическим поражением полового члена [48]. Имеется сведение о развитии ГФ после орального секса [49]. Серьезными факторами риска, существенно влияющими на клиническое течение, прогноз и исход заболевания, являются сахарный диабет 2-го типа [9, 16, 23, 36, 50–52], аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, болезнь Крона) и иммуносупрессивное состояние [53]. G. Papadimitriou и соавт. [54] описали случай развития ГФ после трансплантации почки у реципиента, причиной которой явилось интраоперационное (ятрогенное) диатермическое повреждение толстой кишки и связанное с этим выполнение цекостомии.

Многие авторы [46, 50–52] постулируют, что развитию ГФ способствует не локальная микробная агрессия, а изначальная бактериемия вследствие транслокации микрофлоры в сосудистое русло из первичного инфекционного очага или кишечника. Позитивная гемокультура, обнаруживаемая у 25% больных с ГФ, свидетельствует

о ведущей роли сосудистого фактора в развитии ГФ [55, 56]. Согласно современной концепции о патогенезе сепсиса, предложенной консенсусом «Сепсис-3» (3-й международный консенсус по дефиниции сепсиса и септического шока), ГФ может быть квалифицирована как частная клиническая модель критических состояний, манифестирующихся явлениями сепсиса в формате синдрома системного воспалительного ответа (ССВО-SIRS) [57]. При этом ССВО-SIRS, являясь универсальной реакцией организма, изначально инициированной внутрисосудистой микробной агрессией и бактериемией, по мере прогрессирования гнойно-некротического процесса в фасциальных и мягкотканых структурах ассоциируется с чрезмерной активацией иммунной системы и избыточной продукцией провоспалительных медиаторов. Показано, что в условиях гиперцитокинемии, развивающейся при системном эндотоксикозе (сепсисе), избыточный синтез монооксида азота в эндотелиальных клетках сосудов способствует снижению венозного тонуса, вазодилатации, развитию гипотензии, что приводит к раскрытию артериоло-венулярных анастомозов, снижению капиллярного кровотока, гипоперфузии тканей и возникновению очагов ишемии в различных органах. Это в свою очередь благоприятствует дальнейшей активации клеток, продуцирующих цитокины и другие медиаторы воспаления. Финалом SIRS-ССВО, обусловленным эндотоксин-ассоциированным повреждением сосудов, является последовательное развитие дисрегуляции, дезадаптации и депрессии иммунной системы в формате органо-системной дисфункции (полиорганной недостаточности) через механизм тканевой гипоперфузии. Развивающаяся в последующем за ней реперфузия ведет к деструктивным изменениям эндотелиальных клеток и фасциальных структур [58]. Значимость сосудистого фактора и бактериемии в патогенезе ГФ подтверждается работами других авторов [31].

Спектр каузативной микрофлоры при ГФ, выделяемой из раневого отделяемого и удаленных некротизированных тканей, отличается чрезвычайным полиморфизмом и представлен различными ассоциациями как факультативно-анаэробных и облигатно-аэробных грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella*, *Fusobacterium*) так и облигатно-факультативных анаэробных и аэробных грамположительных (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*) микроорганизмов [3, 22, 26]. Среди аэробных микроорганизмов наиболее распространенной каузативной микрофлорой является колибациллярная флора, клебсиелла, золотистый стафилококк, в том числе его метициллинрезистентные штаммы. Среди анаэробных микроорганизмов преобладают неклостридиальные анаэробы-бактероиды [59]. Несмотря на неоспоримую патогенетическую роль микробной агрессии в развитии ГФ, некоторые авторы [30, 59] считают, что характер и видовой состав микрофлоры не имеют прогностической значимости в оценке результатов лечения и прогнозировании исхода заболевания.

Классификация

Несмотря на достаточное количество публикаций, до сих пор единой общепризнанной классификации ГФ нет. Существующие классификационные системы включают в себя различные клинические варианты (формы) и стадии течения заболевания. Большинство авторов [8, 24, 25, 31] различают 3 варианта клинического течения ГФ:

- а) молниеносно (стремительно) прогрессирующий с исходом в инфекционно-токсический шок;
- б) медленно прогрессирующий без ССВО-SIRS;
- в) ГФ, изначально манифестирующая с явлениями системного эндотоксикоза (сепсиса) без явных локальных проявлений.

Клиническая картина

Большинство авторов [19, 23, 47, 53, 56, 60] в клиническом течении ГФ условно выделяют четыре последовательных стадий: продромальную, раннюю, позднюю и репаративную. Клинические проявления ГФ делятся на местные и общие. Продромальная стадия, продолжительность которой варьирует от 3 до 12 сут (в среднем 5–7 сут), протекает под маской различных острых воспалительных заболеваний органов мошонки (острый орхит, острый орхоэпидидимит, заворот яичника и т.п.) и представляет определенные диагностические трудности. Ранняя стадия заболевания, которая длится от 14 ч до 3 сут, характеризуется мозаичностью клинической картины и симулирует различные хирургические, урологические, венерические и кожные заболевания аногенитальной зоны. Характерными особенностями ГФ являются несоответствие зачастую некротически малоизмененной (или неизмененной) кожи обширному гнойно-некротическому поражению подкожной жировой клетчатки (феномен «верхушки айсберга») и прогрессирующее распространение некроза со скоростью 2,5–3 см в час вдоль фасциальных футляров на близлежащие анатомические области (переднюю брюшную стенку, внутреннюю поверхность бедер, промежность) [5, 6, 9, 37].

В зависимости от последовательности развития и характера отдельных местных признаков ГФ различают триады ранних (неспецифических) и поздних (специфических) симптомов [23, 24, 48, 51]. К триаде ранних симптомов относятся отек и индурация (92,6%), гиперемия (75,4%) и боль (86,8%) в наружных половых органах. Триада поздних (специфических) признаков включает некроз мягких тканей мошонки, полового члена и промежности (45,7%), подкожную эмфизему (крепитацию) (44%) и отторжение гнойно-некротических тканей (44,1%). Клинически значимыми признаками ранней стадии ГФ являются интенсивный болевой синдром, несоизмеримый по выраженности с масштабом (площадью) некротического поражения и не купирующийся обычными анальгетиками; прогрессирующее течение заболевания с явлениями системного эндотоксикоза, переходящее в инфекционно-токсический шок, несмотря на проводимую интенсивную детоксикационную и антибактериальную терапию [8, 28, 30]. Поздняя стадия ГФ, развивающаяся

на 5–7-е сутки заболевания, характеризуется типичной картиной прогрессирующей гнойно-некротической и гнилостной деструкции мягкотканых и фасциальных структур наружных половых органов и сопровождается интенсивным газообразованием. В развитии поздней стадии доминирующую роль играет анаэробная неклостридиальная инфекция (в отличие от ранней стадии, для которой более характерна аэробная микрофлора). К концу 7–8-х суток заболевания вокруг участка некроза формируется демаркационная линия и начинается процесс отторжения гнойно-расплавленных некротизированных тканей, длящийся 10–14-х суток, который приводит к полному обнажению яичек и семенных канатиков. При благоприятном течении заболевания к исходу 2-й недели начинается репаративная стадия заболевания, характеризующаяся развитием регенеративных процессов и ростом грануляционной ткани.

Относительно поражения яичек при ГФ в литературе имеются противоречивые сведения. По данным многих авторов [22–25], несмотря на обширное гнойно-некротическое расплавление тканей мошонки, яички, как правило, остаются интактными, что объясняется не столько особенностями органной гемодинамики, сколько автономностью кровоснабжения яичек, не зависящей от кровообращения в мошонке и половом члене. Однако, по сведениям некоторых авторов [10, 16], частота поражения яичек, требующей орхиэктомии, составляет 15,3–27,8%, в том числе билатеральной орхиэктомии — 5,5%.

Диагностика и критерии прогноза

Топическая клиническая диагностика ГФ в классическом представлении в начальной (продромальной) стадии заболевания представляет определенную трудность из-за отсутствия патогномоничных местных признаков (некроз кожи мошонки, подкожная эмфизема, крепитация) и низкой осведомленности врачей, что и является главной причиной позднего распознавания заболевания у 75–80% пациентов [9, 17, 23, 24, 26]. В развернутой клинической стадии ГФ характерные местные признаки позволяют безошибочно поставить правильный диагноз [60–65]. В настоящее время в диагностике ГФ широкую популярность приобретают лучевые методы исследования (обзорная рентгенография, ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография пораженных зон) [8, 17, 66, 67]. Ряд авторов в качестве дополнительных методов диагностики рекомендует проведение тонкоигольной аспирационной или инцизионной биопсии и криобиопсии пораженных тканей [68]. Учитывая патогенетическую роль медиаторов воспаления в развитии ГФ как разновидности клинической модели критических состояний, манифестирующих явлениями сепсиса, некоторые авторы считают оправданным исследование уровня интерлейкина (ИЛ-6), а также прокальцитонина — маркеров сепсиса [69, 70].

С.Н. Wong и соавт. [71], в качестве лабораторных диагностических критериев используют шесть показателей анализа крови: общее количество лейкоцитов, содержание гемоглобина, натрия, глюкозы, креатини-

на и С-реактивного белка. С помощью регрессионного статистического анализа авторами разработан полуквадратный метод балльной оценки риска развития ГФ (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis — LRINEC). Оценивая эти показатели, авторы выделили 3 группы пациентов: с низкой степенью риска (количество баллов менее 5, вероятность развития ГФ менее 50%), со средней степенью риска (количество баллов не менее 6, вероятность ГФ — 50–75%) и с высокой степенью риска (количество баллов более 8, вероятность ГФ — выше 75%). Показано, что положительная и отрицательная прогностическая значимость теста была высокой при средней и высокой степенях риска развития ГФ и составила 92 и 96% соответственно. Авторы считают, что при количестве баллов 6 и более необходимо целенаправленное обследование больного на предмет ГФ.

В качестве прогностических критериев для оценки тяжести течения и исхода заболевания E. Laog и соавт. [72] предложен индекс тяжести ГФ — FGSI (Fournier's Gangrene Severity Index), исчисляемый в баллах с учетом суммарных значений интегральных клинико-лабораторных показателей гемодинамики и дыхания, а также основных метаболических параметров системы гомеостаза. Установлено, что при значениях FGSI 9 баллов и менее вероятность выживания больных равна 78%, при значениях индекса более 9 баллов вероятность летального исхода составляет 75%. Однако ряд авторов [24, 37, 38] ставят под сомнение прогностическую значимость индекса тяжести ГФ из-за низкого уровня доказательности.

Лечение

Лечение больных с ГФ является весьма сложной и многогранной задачей, что обусловлено особенностями гнойно-некротического процесса, который представляет собой особую форму влажной гангрены [5, 17–19, 26, 27, 50, 51, 68, 73].

В настоящее время все хирурги солидарны в том, что лечение больных ГФ хирургическое. Вместе с тем, ряд авторов [5] допускают возможность проведения консервативной терапии в начальной стадии болезни, когда отсутствует «демаркационный вал» между пораженными и здоровыми тканями. Однако в настоящее время подобная тактика признана порочной ввиду неоправданно высокой летальности, достигающей 95–100%.

Основными составляющими комплексного лечения больных ГФ являются некрэктомия, инфузионная и антибактериальная терапия. Общепризнанным приоритетом лечения больных с ГФ, оправдывающим себя традиционно, является срочное по времени и радикальное по объему оперативное вмешательство, характер которого оценивается понятием «агрессивная хирургия» [9, 35, 52, 74, 75]. Незыблемым тактическим принципом хирургического лечения, обеспечивающим радикализм операции, считается максимально широкое иссечение некротизированных, девитализированных и инфицированных тканей с последующими этапными санитизирующими операциями спустя 12–24 ч с целью «зачистки» (scavenging) некротических зон [13, 17, 75–77].

До сих пор среди хирургов нет единого мнения относительно формирования протективной колостомы и/или эпицистостомы при ГФ. Многие хирурги [7, 35, 56, 76], имея скептическое отношение к этим вмешательствам, считают, что показаниями к колостомии и эпицистостомии являются обширное гнойно-некротическое поражение аноректальной зоны, промежности, полового члена и уретры, а также недостаточность анального сфинктера и дисфункция наружного сфинктера уретры.

Ряд авторов [20] в качестве альтернативы классической колостомы предлагают самоудерживающуюся гибкую систему для отведения толстокишечного содержимого в виде силиконового катетера с надувным баллоном (по типу катетера Фолея), которую устанавливают в анальный канал и соединяют с калоприемником.

Мультиmodalная антибиотикотерапия проводится в соответствии с клиническими рекомендациями Американского общества инфекционных болезней (IDSA-2015), согласно которым препаратами выбора являются цефалоспорины 3–4-го поколения (цефтриаксон, цефпирон), препараты группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, ципринол), аминогликозиды (гентамицин) и метронидазол (метрогил) [78]. Местное лечение раны проводится по общим принципам гнойно-септической хирургии. В фазе гидратации местная санация осуществляется с использованием растворов различных антисептиков (3% растворы перекиси водорода и борной кислоты, 0,5% раствор калия перманганата, 1% раствор диоксида, гипохлорит натрия, декасан) с применением влажно-высыхающих повязок.

С целью ускорения процесса отторжения гнойно-некротических тканей и очищения раны применяются протеолитические ферменты (трипсин, химопсин, химотрипсин), препараты, обладающие коллагенолитическим эффектом (ируксол), и леофилизированная коллагеназа [22, 41]. В этой фазе для местной санации широко применяют водорастворимые мази на гидрофильной (полиэтиленоксидной) основе (левомеколь, левосин, диоксиколь), обладающие высокими дегидратирующим и saniрующим эффектом. В фазе пролиферации (регенерации) раны с целью стимуляции репаративных процессов и формирования соединительной ткани используются мази топического действия (куриозин, солкосерил, метилурацил), а также депротенизированные дериваты крови телят (солкосерил, актовегин) [22]. Ряд авторов [20] сообщают об эффективности местного применения природного и необработанного меда, saniрующее (антибактериальное) действие которого связано с его гипертоническим свойством и наличием в составе феноловых кислот. С целью стимуляции иммунобиологической реактивности организма применяются тималин, иммуномакс, нативная и антистафилококковая плазма и антистафилококковый гамма-глобулин [25, 38].

Перспективными считаются также лазерное облучение и гидропрессивная обработка раневой поверхности озонированным физиологическим раствором [38].

Многие хирурги с целью ускорения процесса очищения раны (в фазе дигидратации), а также для стимуля-

ции реперативных процессов в качестве адьювантных методов лечения рекомендуют применение локальной вакуум-терапии (Negative Pressure Wound Therapy — NPWT или Vacuum-assisted closure — VAC therapy), основанной на принципе местного отрицательного давления (topical negative pressure — TNP) [32, 40, 79–81], и гипербарическую оксигенацию (ГБО) [13, 74, 82–84]. Однако если эффективность вакуум-терапии при ГФ у хирургов не вызывает сомнения, то отношение многих авторов [13, 85] к рутинному применению ГБО весьма скептическое, что связано с возможностью баротравмы среднего уха, токсическим воздействием ГБО на центральную нервную систему и функцию легких. Сложность реализации лечебно-тактических задач связана также с проблемой пластического замещения утраченных покровных тканей и реконструкцией дефектов пораженных зон [13, 22, 32, 41, 74, 77, 85, 86].

Летальность

Несмотря на очевидный прогресс гнойно-септической хирургии и возможности фармакотерапии, летальность при ГФ остается стабильно высокой, варьирует от 24 до 76–86% [17, 63, 87] и в среднем составляет 35–40% [13, 68, 88, 89]. Летальность без хирургического лечения достигает 95–100% [76, 87]. Основными причинами смерти выступают септический шок и полиорганная недостаточность [5, 41, 87]. Многие авторы [5, 74, 77, 81, 83] справедливо считают, что краеугольным камнем, всецело влияющим на исход лечения и прогноз заболевания, является мультидисциплинарный подход к решению диагностических и лечебно-тактических задач с участием врачей смежных специальностей (хирурга, колопроктолога, уролога, дерматолога, радиолога, кардиолога, реаниматолога, бактериолога и т.п.).

Таким образом, резюмируя обзор данных обширной литературы, можно констатировать, что ГФ, насчитывающая более чем вековую историю, в настоящее время перестала быть казуистикой. Публикации последних десятилетий убедительно свидетельствуют, что ГФ встречается не так редко, как диагностируется. Являясь одной из разновидностей клинической модели критических состояний в хирургии, ГФ относится к разряду угрожающих жизни заболеваний, требующих неотложного хирургического вмешательства. Между тем до сих пор дискуссионными остаются вопросы своевременной диагностики и оптимизации методов лечения. Перспективы улучшения ранней диагностики возлагаются на широкое применение инновационной технологии, позволяющей повысить эффективность верификации данной патологии. Можно надеяться, что представленный обзор литературы внесет свою лепту в существующий информационный вакуум по ключевым аспектам ГФ и позволит обогатить знание практических врачей первого звена, от которых в значительной степени зависит своевременная и правильная диагностика этого тяжелого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Linder K.E., Nicolau D.P., Nailor M.D. Epidemiology, treatment and economics of patients presenting to the emergency department for skin and soft tissue infections. *Hosp. Pract (1995)*. 2017;45(1):9–15. PMID: 28055287. DOI: 10.1080/201548331.2017.1279519
2. Secombe P., Planche Y., Athan E., Ollapallil J. Critical care burden of skin and soft tissue infection in Central Australia. More than skin deep. *Austr. J. Rural Health*. 2019;27(6):550–556. PMID: 31880053. DOI: 10.1111/ajr.12539
3. Muradi D., Friederich-Janicke B., Schafer J., Van Genderen P.J.J., Goorhuis A., Perignon A., Neumayr A., Muller A. et al. Skin and soft tissue infections in intercontinental travellers and the import of multi-resistant staphylococcus aureus to Europe. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015;21(6):567:1–10. PMID: 25753191. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.01.016
4. Ahrenholz D.H. Necrotizing soft-tissue infections. *Surg. Clin. North Am.* 1988;68(1):199–214. PMID: 3277304. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)44440-3
5. Zhang N., Yu X., Zhang K., Liu T. A retrospective case series of Fournier's gangrene: necrotizing fasciitis in perineum and perineum and perineal region. *BMC Surgery*. 2020;20:259. DOI: 10.1186/s1286-020-00916-3
6. Joury A., Mahendra A., Alshehri M., Downing A. Extensive necrotizing fasciitis from Fournier's gangrene. *Urol. Case Rep.* 2019;9(26):100943. PMID: 31236328. DOI: 10.1016/j.eucr.2019.100943
7. Maier S., Eskmann C. Fournier's gangrene as special form of necrotizing fasciitis. *Chirurg*. 2020;91(4):307–312. PMID: 31965200. DOI: 10.1007/s00104-19-01095-5
8. Bruun T., Rath E., Madsen M.B., Oppegaard O., Nekhludov M., Arnell P., Karlsson Y., Babbar A., Bergey F. et al. Risk factors and predictors of mortality in streptococcal necrotizing soft-tissue infections: a multicenter prospective study. *Multicenter Study*. 2021;72(2):293–300. PMID: 31923305. DOI: 10.1093/cid/ciaa027
9. Muchuweti D., Muguti E., Mungazi S.G. Spontaneous closure of an extensive postdebridement perineal wound a newly diagnosed diabetic patient presenting with necrotizing fasciitis. *Clin. Case Rep.* 2020;8(6):1044–1047. PMID: 32577261. DOI: 10.1022/ccr3/2805
10. Çalıskan S., Özsoy E., Sungur M., Gözdağ H.T. Fournier's gangrene: review of 36 cases. *Ulus Trauma Acil. Cerrahi Derg.* 2019;25(5):479–483. PMID: 31475324. DOI: 10.14744/ijtes.2019.30232
11. Jones J. Surgical memoirs of the war of the rebellion: investigation upon the nature, causes and treatment of hospital gangrene as prevailed in the Confederate armies 1861–1865, US Sanitary Commission, New York, NY, USA. 1871.
12. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am. Surg.* 1952;18:146.
13. Agostini T., Mori F., Perello R., Dini M., Russo G.L. Successful combined approach to a severe Fournier's gangrene. *Indian J. Plast. Surg.* 2014;47(1):132–136. PMID: 24987219. DOI: 10.4103/0970-0358.129648
14. Fournier J.A. Gangrene foudroyante de la verge. *Medicin Pratique*. 1883;4:589–597.
15. Baurienne H. Sur une plaie contuse qui s'est terminée par la sphacèle de la scrotum. *J. Med. Chir. Pharm.* 1764;20:251–256.
16. Kuzaka B., Wroblewska M.M., Borkowski T., Kawecki D., Kuzaka P., Mlynarczyk G., Radziszewski P. Fournier's gangrene: clinical presentation of 13 case. *Med. Sci. Mont.* 2018;28:24:548–555. PMID: 29374769. DOI: 10.12659/MSM-905836
17. Auerbach J., Bornstein K., Ramzy M., Cabrera J., Montrieff T., Long B. Fournier's gangrene in the emergency department: diagnostic dilemmas, treatments and current perspectives. *Open Access Emerg. Med.* 2020;12:353–364. PMID: 33204184. DOI: 10.2147/OAEM.S238699
18. Kranz J., Wagenlehner F.M.E., Steffens J., Hakenberg O.W., Schneidewind L. Contemporary practice patterns in the treatment of Fournier's gangrene in German academic medicine and their implications for planning a registry study. *Urologe A.* 2021;60(5):610–616. PMID: 33559696. DOI: 10.1007/s00120-021-01461-4
19. Grabinska A., Michalczyk L., Banaczyk B., Syrylo T., Zabkowsky T. Management protocol of Fournier's gangrene in sanitary regime caused by SARS-Cov-2 pandemic—a case report. *World Journal of Clinical Cases.* 2021;9(5):1215–1220. PMID: 33644187. DOI: 10.12998/wjcc.v9.15.1215

20. Temiz M. Fournier's gangrene. *Emerg. Med.* 2014;4(3):1–2. DOI: 10.4172/2165-7548.1000183
21. Short B. Fournier gangrene: an historical reappraisal. *Intern. Med. J.* 2018;48(9):1157–1160. DOI: 10.1111/imj.1430
22. Бордаков П.В., Бордаков В.Н., Гаин Ю.М., Шархай С.В., Гаин М.Ю. Гангрена Фурнье: клиника, диагностика, лечение. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка.* 2017;4(1):14–23. 10.17650/2408-9613-2017-4-1-14-23 [Bordakov P.V., Bordakov V.N., Gain M.Yu., Shakhrai S.V., Gain M.Yu. Fournier's gangrene: clinic, diagnostics, treatment. *Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok Journal.* 2017;4(1):14–23. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2408-9613-2017-4-1-14-23
23. Sparenborg J.D., Brems J.A., Wood A.M., Hwang J.J., Venkatesan K. Fournier's gangrene: a modern analysis of the outcomes. *Transl. Androl. Urol.* 2019;8(4):374–378. PMID: 31555561. DOI: 10.21037/tau.2019.03.09
24. Fernando S.M., Tran A., Cheng W., Rochweg B., Kyeremanteng K., Seely A.J.E., Inaba K., Perry J.J. Necrotizing soft tissue infection: diagnostic accuracy of physical examination, imaging, and LRINES Score. A systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2019;269(1):58–65. PMID: 29672405. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002774
25. Montrieff T., Long B., Koytman A., Anerbach J. Fournier's gangrene: a review for emergency clinicians. *Clinical Reviews in emergency medicine.* 2019;57(4):488–500. PMID: 31472943. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.06.023
26. Elsaket A.E., Maharajh S., Urry R.I. The presentation, management and outcomes of Fournier's gangrene at a tertiary urology referral centre in South Africa. *S. Afr. Med. J.* 2018;108(8):671–676. PMID: 30182884. DOI: 10.7196/SAMJ.2018.v108i8.13100
27. Hong K.S., Yi H.J., Lee R.A., Kim K.H., Chung S.S. Prognostic factors and treatment outcomes for patients with Fournier's gangrene: a retrospective study. *Int. Wound.* 2017;14:1352–1358. PMID: 28944569. DOI: 10.1111/iwj.12812
28. Gadler T., Huey S., Hunt K. Recognizing Fournier's gangrene in the emergency department. *Adv. Emerg. Nurs. J.* 2019;4(1):33–38. PMID: 30702531. DOI: 10.1097/TME.0000000000000221
29. Magdaleno-Tapiál J., Valenzuela-Onate C., Martinez-Domenech A., Sancher-Carazo J.L., Perez-Ferriols. A image gallery: Fournier gangrene in a patient with severe hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 2019;18(3):59. PMID: 31240692. DOI: 10.1111/bjd.18052
30. Castillejo Becerra C.M., Jaeger Ch.D., Rose J.R., Beecroft N.J., Shah N.C., Posid T., Jenkins L.C., Baradaran N. Microorganisms and antibiogram patterns in Fournier's gangrene: contemporary experience from a single tertiary care center [published online ahead of print], 2020;204(6):1249–1255. PMID: 32602771. DOI: 10.1097/ju.0000000000001194
31. Zhou Z., Giou F., Huan J. Fournier's gangrene with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Int. J. Low Extern Wounds.* 2019;18(1):94–96. PMID: 30616458. DOI: 10.1177/1534734618818685
32. Solomka A.V., Davidovich D.L. Clinical case: acute paraproctitis, Fournier's phlegmon-radical treatment with plasty of the wound of the perineum and scrotum. *Journal of Clinical practice.* 2022;13(3):101–108. DOI: 10.17816/clinpract111006
33. Ischida T., Shinozaki H., Ozawa H., Kobayashi T., Kato S., Wakabayashi T. et al. A case of Fournier's gangrene caused by small intestinal perforation during bevacizumab combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2016;43(7):909–911. PMID: 27431640
34. Hyun D.W., Lee B.C., Coi J.B., Park Y.M., Jung H.J., Jo H.J. Fournier's gangrene in a rectal cancer patient. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2020;67:150–153. PMID: 32062122. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.01.040
35. Kobayashi D., Masubuchi M., Takase T., Ichikawa T., Deguchi T., Yaguchi T. Fournier's gangrene caused by penetration of a rectal cancer followed by neoadjuvant chemotherapy. *Surg. Case Rep.* 2018;4(1):123. PMID: 30259251. DOI: 10.1186/s40792-018-0526-0 PMID: 30259251
36. George J., Haboubi H.N., Skinner P. Perforated rectal cancer presenting as Fournier's gangrene in a confused older patient case. *Reports.* 2018;1(3):17. DOI: 10.3390/reports1030017
37. Sawayama H., Miyanari N., Sugihara H., Iwagami S., Mizumoto T., Kubota T., Haga Y., Baba H. A fascia lata free flap in pelvic exenteration for Fournier gangrene due to advanced rectal cancer: a case report. *Surg. Case Rep.* 2017;3(1):74. PMID: 28550641. DOI: 10.1186/s40792-017-0350-y
38. Del Zingaro M., Boni A., Rossi de Vernandois J.A., Paladini A. Fournier's gangrene and intravenous drug abuse: an unusual case report and review of the literature. *Open Medicine (Wars).* 2019;14(1):694–710. PMID: 31934634. DOI: 10.1515/med-2019-0114.
39. Mann A.J., Reinoso D.B., Gennit T., Limenez J. Fournier's gangrene in the setting of underlying carcinoma: a case report and review of the literature. *Cureus.* 2020;12:9:10317. PMID: 33052278. DOI: 10.7759/cureus.10317.
40. Moore S.J., Rashidipour O., Moore R.B. Primary metastatic squamous cell carcinoma of the male urethra presenting with scrotal abscess and subsequent development of Fournier's gangrene. *Clin. Med. Insights Cas. Rep.* 2016;9:83–86. PMID: 27721660. DOI: 10.4137/CCRep.s40420.
41. Chernyadyev S.A., Ufimtseva M.A., Vischnevskaya I.F., Bochkarev Y.M., Ushakov A.A., Beresneva T.A., Galimzyanov F.V., Khodakov V.V. Fournier's gangrene: literature review and clinical cases. *Urol. Int.* 2018;101:91–97. DOI: 10.1159/000490108
42. Emre A., Sertkaya M., Akbulut S., Duman Y., Kale I.T. Neglected Fournier's gangrene caused by Acinebacter baumannii: a rare case report. *Case Rep. Surg.* 2016;2016:84:61354. PMID: 27725892. DOI: 10.1155/2016/8461354
43. Choi H., Kim Y.S., Na Ch.H., Shin B.S. Fournier's gangrene: a rare complication of sweet's syndrome. *Ann. Dermatol.* 2017;29(3):387–389. PMID: 28566930. DOI: 10.5021/ad2017.29.3.387
44. Althunayyan S., Karamitosos E. Fournier's gangrene in an obese female in third trimester of pregnancy. *Saudi Med.* 2018;39(4):415–418. PMID: 29619495. DOI: 10.15537/smj.2018.4.21780
45. Ward L., Eisensohn D., Fils J.L. Fournier's gangrene of the penis in a 12-year-old patient secondary to phimosis. *R.I.Med. J.* 2016;99(12):45–46. PMID: 27903000.
46. Ayanoglu B.T., Degertekin H., Gündüz Ö., Gürler A., Erdogan F.G., Öziş S.E. A rare case of juvenile-onset Behçet's disease: Fournier's gangrene followed by intestinal involvement. *Annals of pediatric Surgery.* 2017;13:56–58. DOI: 10.1097/01.XPS.00000489158.014185.
47. Mostaghim A., Dhanani M., Ingalls R.R. Fournier's gangrene as an initial manifestation of acute promyelocytic leukemia, a case report and review of the literature. *SAGE Open Med. Case Rep.* 2019;1:7:2050313X19834425. PMID: 30854206. DOI: 10.1177/2050313X19834425
48. Moussa M., Chakra M.A. Isolated penile Fournier's gangrene: a case report and literature review. *Int. J. Surg Case Rep.* 2019;62:65–68. PMID: 31450216. DOI: 10.1016/j.ijscr.2019.08.012
49. Lutz Sh., Gerber D. Oral-sex-associated Fournier's gangrene following contact with commercial sex worker. *Chest Journal.* 2020;158:4:806. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.806
50. Nagano Y., Yakame N.K., Aoki T., Yamakawa T., Kondo N.I. Fournier's gangrene in a patient with type 2 diabetes mellitus treated with empagliflozin: a case report. *Drug Saf. Case Rep.* 2019;6(1):11. PMID: 31628552. DOI: 10.1007/s40800-019-0105-8
51. Coffee R.K., Setiawan K., Rosadi B.A., Lawanto T.R. Fournier's gangrene in a 65 years old obese female with uncontrolled type 2 diabetes mellitus — a case report. *JBN (Journal Bedah Nasional).* 2020;4(1):1–6. PMID: DOI: 10.24843/JBN.2020.V04.101.P01
52. Provensano D., Lo Bianco S., Zanghi M., Campione A., Vecchio R., Zanghi G. Fournier's gangrene as a rare complication in patient with uncontrolled type 2 diabetes treated with surgical debridement: a case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2021;79:462–465. PMID: 33767263. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.01.098
53. Weimer S.B., Matthews M.R., Caruso D.M., Foster K.N., Retroperitoneal necrotizing fasciitis from Fournier's gangrene in an immunocompromised patient. *Case Rep. Surg.* 2017;2017:5290793. PMID: 29333313. DOI: 10.1155/2017/5290793
54. Paradimitriou G., Koukoulaki M., Vardas K., Grigorakis A., Vogas V., Drakopoulos S. Fournier's gangrene due to perioperative iatrogenic colon perforation in a renal transplant recipient. *Case Report.* 2015;26(6):1257–1261. PMID: 26586068. DOI: 10.4103/1319-2442/168665
55. Goh T., Goh L.G., Ang C.H., Wong H. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *BJS.* 2014;101(1):119–125. PMID: 24338771. DOI: 10.1002/bjs.9371
56. Ngugi P., Magoha G., Nyuga P. et al. Fournier's gangrene in the HIV era. *African Health Science.* 2014;14(4):1063–1068. PMID: 25834518. DOI: 10.4314/ahs.v14i4.38
57. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R. et al. The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;335(8):801–810. PMID: 26903338. DOI: 10.1001/jama.2016.02.87

58. Ioannidis O., Kitsikosta L., Tatsis D., Skandales I., Cheva A., Gkioti A., Varnalidis I., Symeonidis S., Savvala N.A. et al. Fournier's gangrene: lessons learned from multimodal and multidisciplinary management of perineal necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2017;4:36. DOI: 10.3389/fsurg.201700036
59. Rachana K., Biswas R., Bhat P., Sistla S., Kumar S., Kate V. Rare isolation of *Fusobacterium* from a case of Fournier's gangrene. *Anaerobe.* 2019;57:82–85. PMID: 30951829. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.03.020
60. Hagedorn J.C., Wessels H. A contemporary update on Fournier's gangrene. *Nat. Rev. Urol.* 2017;14(4):205–214. PMID: 27958393. DOI: 10.1038/nrurol.2016.243
61. Chodoussipour S.B., Gould D., Litton J., Badash J., Krug A., Miranda G., Loh-Doyle J., Carey J., Djaladat H., Doumanian L., Ginsberg D. Surviving Fournier's gangrene: multivariable analysis and novel scoring system to predict length of stay. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2018;71(5):712–718. PMID: 29284566. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.005.
62. Lange J.H., Cegolon L. Comment on: Early clinical manifestations of vibrio necrotizing fasciitis. *Singapore Med. J.* 2018;59(8):449. PMID: 30175372. DOI: 10.11622/smedj.2018098.
63. Arora A., Rege S., Surpam S., Gothwal K., Norwade A. Predicting mortality in Fournier gangrene and validating the Fournier Gangrene Severity Index: our experience with 50 patients in a tertiary. Care Center in India. *Urologia internationalis.* 2019;102(3):311–318. PMID: 30799427. DOI: 10.1159/000495144.
64. Hsiao C.T., Chang C.P., Huang T.Y., Chen Y.C., Fann W.C., Spratley J. Prospective validation of the laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for necrotizing fasciitis of the extremities. *PloS One.* 2020;15(1):e0227748. PMID: 31978094. DOI: 10.1371/journal.pone.0227748.
65. Andresson A.E., Egerod I., Knudsen V.E., Fagerdahe A.-M. Singh, symptoms and diagnosis of necrotizing fasciitis experienced by survivor and family: a qualitative nordic multi-center study. *BMC Infect. Dis.* 2018;18:429. PMID: 30153808. DOI: 10.1186/s12879-018-3355-7.
66. Ballard D.H. Presence of deep fascial fluid in imaging necrotizing fasciitis: importance of this feature in diagnosing necrotizing fasciitis without imaging manifestations of soft tissue gas. *Ultrasound Med. Biol.* 2019;45(11):3081. PMID: 31477369. DOI: 10.1016/j.ultras-medbio.2019.08.004
67. Ballard D.H., Mazheri P., Paptis C.A., Lubner M.G., Menias Ch.O., Pickharde P.J., Mellnick V.M. Fournier gangrene in men and women: appearance on CT, ultrasound, and MRI and what the surgeon wants to know. *Canadian Association of Radiologists Journal.* 2020;7(1):30–39. PMID: 32063012. DOI: 10.1177/0846537119883396.
68. Misiakos E.P., Bagias G., Patapis P., Sotiropoulos D., Kanavidis P., Machairas A. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis. *Front Surg.* 2014;1:36. PMID: 25593960. DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036
69. Takahashi W., Nakada T.-A., Yazaki M., Oda Sh. Interleukin-6 levels act as a diagnostic marker for infection and a prognostic marker in patients with organ dysfunction in intensive care units. *Shock.* 2016;46(3):254–260. PMID: 27172160. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000616
70. Zil-E-Ali A., Fayyaz M., Fatima Arooj, Ahmed Z. Diagnosing necrotizing fasciitis using procalcitonin and laboratory risk indicator: Brief Overview. *Cureus.* 2018;10(16):2754. PMID: 30094111. DOI: 10.7759/cureus2754
71. Wong C.H., Khin L.W., Heng K.S., Tan K.-Ch., Low Ch.-O. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit. Care Med.* 2004;32(7):1535–1541. PMID: 15241098. DOI: 10.1097/01.CCM.0000129486.35458.7D
72. Laor E., Palmer L.S., Tolia B.M., Reid R.E., Winter H.I. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J. Urol.* 1995;154(1):89–92. PMID: 77764 64. DOI: 10.1016/s0022-5347(01)67236-7
73. Konikovski O.E., Osadchyi A.V., Androsov S.I., Tomashevsky A.V., Varmak O.A., Bakhnivskiy V.S. Therapeutic tactic in the deep forms of rectal abscess, complicated by Fournie gangrene. *Wiadomosci Lekarskie.* 2020;73(2):293–297. PMID: 32248162. DOI: 10.36740/WLek202002116
74. Boughanmi F., Ennaceur F., Korbi I., Chaka A., Noomen F., Zonari Kh. Fournier's gangrene: its management remains a challenge. *Pan. African Medical Journal.* 2021;38:23. PMID: 33777291. DOI: 10.1164/pamj2021.38.23
75. Bonne S.L., Kadri S.S. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2017;31(3):497–511. PMID: 28779832. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.011
76. Sheth H., Rao Sh.A., Venkataramani K. Contemporary nonsurgical approach for fecal diversion in a case of Fournier's gangrene. *BMJ. Case Rep.* 2017; PMID: 29275388. DOI: 10.1136/bcr-2017-222282
77. Agwu N.P., Muhammad A.S., Abdullahi A.-A., Bashir B., Legbo J.N., Mungadi I.A. Pattern and outcome of management of Fournier's gangrene in a resource-constrained setting. *Urol. Ann.* [serial online] 2020;12(3):248–253. PMID: 33100750. DOI: 10.4103/UA_62_19
78. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., Dellinger E.P., Goldstein E.J., Gorbach S.L. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin soft tissue infections: 2014 Update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59(2):10–52. PMID: 24973422. DOI: 10.1093/cid/ciu.444
79. Syllaios A., Davakis S., Karydakis L., Vailas M., Garmpis N., Mpaili E., Kyros E., Felekouras E., Papalampros A. Treatment of Fournier's gangrene with vacuum-assisted closure therapy as enhanced recovery treatment modality. *In vivo (Athens Greece).* 2020;34(3):1499–1502. PMID: 32354953 DOI: 10.2187/invivo.11936
80. Bali Z.U., Akdeniz C.B., Müezzinoğlu T., Uçer O., Kara E. Comparison of standard open wound care and vacuum-assisted closure therapy in Fournier's gangrene. *Journal of Urological Surgery.* 2020;71(1):42–45. DOI: 10.4274/jus.qalenos.2019.3013
81. Iacovelli V., Cipriani Ch., Sandri M., Filippone R., Ferracci A., Micali S., Rocco B., Puliatti S. et al. The role of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the management of Fournier's gangrene: a retrospective multi-institutional cohort study. *World Journal of Urology.* 2021;39(1):121–128. PMID: 32236663. DOI: 10.1007/s00345-020-03170-7
82. Thrane F.J., Ovesen Th. Scarce evidence of efficacy of hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infection: a systematic review. *Infect. Dis.* 2019;51:485–492. PMID: 30985236. DOI: 10.1080/23744235.2019.1597983
83. Creta M., Longo N., Arcaniolo D., Glannella R., Cai T., Cicalese A. et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces mortality in patients with Fournier's gangrene. Results from a multi-institutional observational study. *Minerva Dis.* 2019;51:485–492. PMID: 30985236. DOI: 10.1080/23744235.2019.1597983
84. Schneidewind L., Anheuser P., Schönburg S., Wagenlehner F.M.E., Kranz J. Hyperbaric oxygenation in the treatment of Fournier's gangrene: a systematic review. *Urol. Int.* 2021;105(3–4):247–256. PMID: 33285541. DOI: 10.1159/000511615
85. Eskitaşcıoğlu T., Özyazgan İ., Coruh A., Günay G.K., Altıparmak M., Yontar Y. et al. Experience of 80 case with Fournier's gangrene and "trauma" as a trigger factor in the ethiopathogenesis. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(4):265–274. PMID: 25135021. DOI: 10.5505/tjtes.2014.67670
86. Louro J.M., Albano M., Baltazar J., Vaz M., Diogo S., Rmos S., Cabral L. Fournier's gangrene: 10-year experience of a plastic surgery and burns department at a tertiary Hospital. *Acta Med. Port.* 2019;321(5):368–374. PMID: 31166897. DOI: 10.20344/amp.11003
87. El-Qushayri A.E., Khalaf K.M., Dahy A., Mahmoud A.R., Benmelouka A.Y., Ghozy Sh., Mahmoud M.U. et al. Fournier's gangrene mortality: A 17-year systematic review and meta-analysis. *International Journal Infections Diseases.* 2020;92:218–225. PMID: 31962181. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.030
88. Ozkan O.F., Koksall N., Altinli E., Celik A., Uzun M.A., Cikman O., Akbas A., Ergun E. et al. Fournier's gangrene-current approaches. *Int. Wound J.* 2016;13(5):713–716. PMID: 25145578. DOI: 10.1111/iwj.12357
89. Radcliffe R.S., Khan M.A. Mortality associated with Fournier's gangrene remains unchanged over 25 years. *BJU. Int.* 2020;125(4):610–616. PMID: 31975540. DOI: 10.1111/bju.14998

Поступила 28.02.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Алиев Садаи Агалар оглы (Aliyev Sadai Agalar ogly) — д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1 Азербайджанского медицинского университета, <https://orcid.org.0000-0002-3974-0781>

Алиев Эмиль Садаи оглы (Aliyev Emil Sadai ogly) – канд. мед. наук, Азербайджанский медицинский университет, <https://orcid.org.0000-0002-2848-7370>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Суковатых Б.С.¹, Середицкий А.В.², Григорян А.Ю.¹, Суковатых М.Б.¹, Пашков В.М.¹

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ ГЛУБОКИХ ВЕН РЕГИОНАРНЫМ КАТЕТЕРНЫМ ТРОМБОЛИЗИСОМ

¹ФГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

²БУЗ ОО «Орловская областная клиническая больница», 302028, Орел, Россия

Цель исследования: сравнить качество жизни больных после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом алтеплазой и урокиназой и сопоставить полученные результаты с данными клинического обследования. **Материал и методы.** Проведена оценка качества жизни и данных контрольного объективного обследования 32 больных с тромбозами глубоких вен, разделенных на 2 статистически однородные группы по 16 человек. В 1-й группе тромболизис выполняли алтеплазой, во 2-й — урокиназой. Качество жизни больных оценивали с помощью 2 опросников: SF-36 и CIVIQ-20. По клинической оценке тяжести венозного заболевания определяли степень нарушения венозного возврата. **Результаты.** В 1-й группе по опроснику SF-36 физический компонент здоровья составил 56 (49,5; 56,3), психологический — 54 (50; 68,8), а во 2-й соответственно 34 (33; 34) и 38 (31,3; 45). Общая оценка здоровья по опроснику CIVIQ-20 в 1-й группе была 20 (10,8; 30), во 2-й — 40 (32,8; 43,8). При клиническом обследовании нарушения венозного возврата в 1-й группе отсутствовали или были в легкой степени у 75%, среднетяжелые у — 25%, а во 2-й — поровну, как легких, так и тяжелых у 50% больных. **Заключение.** Тромболизис алтеплазой оказывает более позитивное влияние на качество жизни больных, чем урокиназой.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен; качество жизни; алтеплаза; урокиназа.

Для цитирования: Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Григорян А.Ю., Суковатых М.Б., Пашков В.М. Качество жизни больных после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболизисом. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8): 376–380. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-376-380>

Для корреспонденции: Суковатых Борис Семенович — e-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net

Sukovatykh B.S.¹, Sereditsky A.V.², Grigoryan A.Yu.¹, Sukovatykh M.B.¹, Pashkov V.M.¹

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS WITH REGIONAL CATHETER THROMBOLYSIS

¹Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Russia

²Oryol Regional Clinical Hospital, 302028, Oryol, Russia

The aim of the study was to compare the quality of life in patients after treatment of deep vein thrombosis with regional catheter thrombolysis using alteplase and urokinase, and to compare the results with clinical examination data. **Material and methods. The assessment of quality of life and data from a control objective examination were conducted in 32 patients with deep vein thrombosis, divided into two statistically homogeneous groups of 16 individuals each. Alteplase was used for thrombolysis in the first group, while urokinase was used in the second group. The quality of life in patients was evaluated using two questionnaires: SF-36 and CIVIQ-20. The severity of venous disease was determined based on the clinical assessment of venous return impairment. **Results.** In the first group, the physical component of health according to the SF-36 questionnaire was 56 (49.5; 56.3), the psychological component was 54 (50; 68.8), while in the second group it was 34 (33; 34) and 38 (31.3; 45) respectively. The overall health assessment according to the CIVIQ-20 questionnaire was 20 (10.8; 30) in the first group and 40 (32.8; 43.8) in the second group. In the clinical examination, venous return impairment was absent or mild in 75% of patients in the first group, and equally distributed between mild and severe in 50% of patients in the second group. **Conclusion.** Alteplase thrombolysis has a more positive impact on the quality of life in patients compared to urokinase.**

Key words: deep vein thrombosis; quality of life; alteplase; urokinase.

For citation: Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Grigoryan A.Yu., Sukovatykh M.B., Pashkov V.M. Quality of life in patients after treatment of deep vein thrombosis with regional catheter thrombolysis. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):376–380.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-376-380>

For correspondence: Boris S. Sukovatykh — e-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.03.2023

Основными показателями эффективностями работы здравоохранения и качества оказания медицинской помощи до настоящего времени остаются снижение смертности и увеличение продолжительности жизни па-

циентов [1]. По мере того как в экономически развитых странах увеличилась продолжительность жизни, для оценки эффективности лечения того или иного заболевания было введено понятие последующего качества жиз-

ни пациентов [2]. Результаты лечения больных обычно оцениваются медицинскими работниками на основании динамики клинической картины заболевания, дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. Однако они не создают полную картину влияния заболевания на жизнь больного, так как болезнь влияет не только на соматическое состояние человека, но и на его социальное поведение, эмоциональные реакции, изменение его места и роли в социальной жизни. Определение здоровья эволюционировало от понятия физического здоровья (отсутствие болезни и физических дефектов) к понятию социального и душевного благополучия [3].

Качество жизни является многомерным и включает физическое, психологическое, социальное и духовное благополучие, основанное на субъективном восприятии пациента [4]. Этот показатель является интегральным, отражающим степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению. По качеству жизни пациента можно судить об эффективности и удовлетворенности пациента проведенным лечением [5].

Одним из-за заболеваний, существенно влияющим на качество жизни больного, является тромбоз глубоких вен, который не только ограничивает физическую активность человека, но и значительно нарушает его социальное благополучие. Проведенные ранее исследования показали значительное снижение качества жизни после стандартного консервативного лечения больных с тромбозом глубоких вен [6].

В последние годы в России начали для лечения тромбозов глубоких вен использовать эндоваскулярные технологии, из которых наибольшее распространение получил регионарный катетерный тромболитизис. Результаты контрольных исследований показали его превосходство перед традиционной консервативной терапией [7]. Для катетерного тромболитизиса применяются 2 вида фибринолитических препаратов: фибриннеспецифические (урокиназа, стрептокиназа) и фибринспецифические (алтеплаза и ретеплаза). Однако до настоящего времени не установлено влияние эндоваскулярного лечения на качество жизни больных в зависимости от вида фибринолитического препарата.

Для изучения качества жизни применяются многочисленные опросники больных, адаптированные к тому или иному заболеванию. Ряд исследователей подчеркивают, что для объективной оценки целесообразно применять 2 опросника, один из которых не является специфическим для данного заболевания и оценивает влияние всей соматической патологии человека на его жизнь, а второй — специфический, показывающий влияние лишь одного заболевания на основные параметры жизни больного [8].

Кроме этого, целесообразно сравнить качество жизни, основанное на субъективной оценке больного, с результатами объективного исследования, проведенного медицинскими работниками.

Цель исследования: сравнить качество жизни больных после лечения тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболитизисом — алтеплазой и урокиназой — и сопоставить полученные результаты с данными клинического обследования.

Материал и методы

В исследовании приняли добровольное участие 32 больных с тромбозами глубоких вен в верхних и нижних конечностях, которым в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения Орловской областной клинической больницы за период 2018–2022 гг. проведено эндоваскулярное лечение при помощи регионарного катетерного тромболитизиса. Методика проведения катетерного тромболитизиса подробно описана нами в предшествующей работе [9]. По виду примененного для лечения фибринолитического препарата больные были разделены на 2 равные группы по 16 человек в каждой.

В 1-й группе в тромбированные вены вводился фибринспецифический тканевой активатор плазменогена алтеплаза, а во второй фибриннеспецифический — урокиназа.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среди лиц, включенных в исследование, по гендерным характеристикам незначительно преобладали женщины. Большинство пациентов были среднего и пожилого возраста. Около 70% пациентов имели общие соматические заболевания, из которых преобладала сердечно-сосудистая патология. Наиболее часто тромбоцитический процесс поражал глубокие вены левой ноги из-за анатомической предрасположенности — компрессии левой подвздошной вены правой подвздошной артерией, что затрудняло венозный отток. Из глубоких вен верхней конечности поражались вены правой доминирующей руки, так как наиболее частой причиной их тромбоза является гиперабдукционный синдром — сдавление подключичной вены малой грудной мышцей при резком отведении руки во время физической нагрузки.

Качество жизни пациентов изучали путем анкетного опроса через 1 год после эндоваскулярного лечения с помощью 2 опросников. Первый опросник — SF-36 — предназначен для общей субъективной оценки состояния своего здоровья и его влияния на физическое и психологическое функционирование больного. 36 ответов больного сгруппированы в 8 шкал, 4 первых отражают физическое состояние, а 4 вторых — психологическое. Обобщают ответы пациента 2 интегральных показателя: физический и психологический компонент здоровья. Качество жизни оценивают по каждой шкале от 0 до 100 баллов, чем выше балл, тем лучше здоровье.

Второй опросник — CIVIQ-20 — предметно-ориентированный и предназначен для оценки влияния способа лечения тромбоза глубоких вен на физическое и психологическое состояние больного. 20 ответов пациента сгруппированы в 4 шкалы, которые оценивают болевой синдром, физическую, психологическую и социальную

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных

Характеристика		1-я группа (n = 16)		2-я группа (n = 16)		Всего (n = 32)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол	мужской	9	56,2	6	37,5	15	46,9
	женский	7	43,8	10	62,5	17	53,1
Возраст, годы	молодой (до 44 лет)	7	43,8	3	18,8	10	31,2
	средний (45–59 лет)	5	31,2	9	56,2	14	43,8
	пожилой (60–75 лет)	4	25	4	25	8	25
Пораженная конечность	левая нижняя	10	62,5	9	56,2	19	59,4
	правая нижняя	5	31,2	4	25	9	28,1
	правая верхняя	1	6,3	3	18,8	4	12,5
Вид тромбоза	подключично-подмышечный	1	6,3	3	18,8	4	12,5
	бедренно-подколенный	3	18,8	3	18,8	6	18,7
	подвздошно-бедренный	12	75	10	62,5	22	68,8
Соматическая патология	гипертоническая болезнь	11	68,8	10	62,5	21	65,6
	ишемическая болезнь сердца	10	62,5	8	50	18	56,2
	сахарный диабет	3	18,8	3	18,8	6	18,8
	ожирение (индекс массы тела больше 30 кг/м ²)	3	18,8	2	12,5	5	15,6
	хроническая обструктивная болезнь легких	1	6,3	2	12,5	3	9,4
	атеросклероз артерии нижних конечностей	1	6,3	1	6,3	2	6,3

функции пациента. Суммарный уровень баллов по каждой шкале колеблется от 20 (полное здоровье) до 100 (максимальное снижение качества жизни). После этого выставляется общая оценка влияния лечения на качество жизни больного. Кроме этого, проведена клиническая оценка тяжести нарушения венозного возврата по клинической шкале оценки тяжести венозного заболевания (Venous Clinical Severity Score, VCSS), рекомендованной Российскими национальными клиническими рекомендациями [10]. Шкала оценивает тяжесть нарушения венозного оттока от 0 до 3 баллов по 10 параметрам: боль в конечности, варикозные вены, венозный отек, пигментация кожи, воспаление, индурация, наличие язвы, продолжительность ее существования, размеры язвы, потребность в компрессионной терапии. Суммарный уровень баллов от 0 до 10 свидетельствует о легкой степени хронической венозной недостаточности, от 11 до 20 — о средней, от 21 до 30 — о тяжелой степени нарушений.

Статистический анализ был выполнен с использованием программ Microsoft Excel 2010 и Statistica v. 13.0, полученные данные выражали в виде медианы, 25-й и 75-й перцентили (Me (25; 75)). U-критерий Манна–Уитни применяли для определения статистически достоверных различий между сопоставляемыми группами. Критический уровень значимости статистических различий принимали равным 0,05.

Результаты

Показатели качества жизни больных по опроснику SF-36 представлены в табл. 2.

Качество жизни больных 1-й группы по всем показателям статистически достоверно превосходило показатели 2-й группы: PF — на 35; RP — на 87,5; BP —

на 37; GH — на 17; VT — на 40; SF — на 36,5; RE — на 100; MH — на 32; PH — на 12; MN — на 16 баллов.

Оценка качества жизни больных по опроснику CIVIQ-20 представлена в табл. 3.

У пациентов 1-й группы болевой синдром был менее выражен, чем у пациентов 2-й группы, в 1,9 раза. Физическая активность пациентов этой группы превосходила в 2,2; психологическая активность в 2,1; социальная активность в 1,7 раза пациентов 2-й группы. При этом общая оценка качества жизни больных 1-й группы была в 2 раза лучше, чем у пациентов 2-й группы.

Степень тяжести тромбоза глубоких вен представлена в табл. 4.

По клинической оценке тромболитическая терапия считается эффективной, если отсутствует или имеется легкая степень нарушения венозной гемодинамики. Общая эффективность тромболитизиса в обеих группах составила 62,5%. У 12 (37,5%) пациентов отмечены средне-тяжелые нарушения венозного возврата, которые могут в будущем привести к развитию посттромботической болезни. В 1-й группе эффективность тромболитизиса составила 75%, а во 2-й группе — 50%. Поведение тромболитизиса алтеплазой позволило повысить эффективность лечения на 25% ($p < 0,05$).

Обсуждение

Изучение качества жизни больных с тромбозами глубоких вен после проведенного регионарного катетерного тромболитизиса с помощью опросника SF-36 показало неудовлетворенность своим физическим, психологическим состоянием у половины больных 1-й и у двух третей 2-й группы. Опрос показал, что большинство пациентов хотели бы улучшить свое качество жизни.

Таблица 2

Результаты опросника SF-36

Шкала SF-36	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)	U-критерий Манна–Уитни (уровень p)
PF (физическое функционирование)	80 (70; 100)	45 (32,5; 80)	0,011
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием)	87,5 (50; 100)	0 (0; 0)	0,0003
BP (интенсивность боли)	89 (78,5; 100)	52 (41; 52)	0,0001
GH (общее состояние здоровья)	57 (40; 62)	40 (20; 40)	0,012
VT (жизненная активность)	60 (60; 85)	40 (38,8; 40)	0,000001
SF (социальное функционирование)	100 (90,6; 100)	62,5 (46,9; 62,5)	0,00002
RE (ролевое функционирование), обусловленное эмоциональным состоянием	100 (100; 100)	0 (0; 100)	0,002
MH (психическое здоровье)	72 (70; 80)	40 (32; 48)	0,000003
Физический компонент здоровья (PhysicalHealth — PH) PH	56 (49,5; 56,3)	34 (33; 34)	0,0001
Психологический компонент здоровья (MentalHealth — MH) MH	54 (50; 68,8)	38 (31,3; 45)	0,000007

Таблица 3

Результаты опросника CIVIQ-20

Шкала CIVIQ- 20	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 16)	p
Болевая	4,9 (2,8; 17,2)	95 (7,4; 9,5)	0,002
Физическая	4,7 (2,5; 6,8)	10,2 (7,7; 11,4)	0,001
Психологическая	5,6 (3,2; 8,7)	12,1 (11,2; 13,3)	0,001
Социальная	4,8 (2,3; 6,3)	8,2(6,5; 9,4)	0,001
Общая оценка	20 (10,8; 30)	40 (32,8; 43,8)	0,003

Таблица 4

Степень тяжести тромбоза глубоких вен

Степень тяжести	1-я группа (n = 16)		2-я группа (n = 16)		Всего (n = 32)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отсутствует	8	50	5	31,3	13	40,6
Легкая	4	25	3	18,7	7	21,9
Средняя	2	12,5	5	31,3	7	21,9
Тяжелая	2	12,5	3	18,7	5	15,6

Иные результаты получены при опросе больных с помощью опросника CIVIQ-20. Больные первой группы оказались полностью удовлетворенными проведенным лечением и считают, что перенесенное заболевание не повлияло негативным образом на их физическое, психологическое и социальное состояние.

Респонденты второй группы отметили снижение качества жизни после перенесенного тромбоза глубоких вен, но считают динамику течения заболевания положительной.

При сопоставлении данных клинического обследования больных, выполненного медицинскими работниками, с данными субъективной оценки самими пациентами результатов лечения, можно констатировать, что оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 не позволяет достоверно определить влияние перенесен-

ного тромбоза на качество жизни пациентов. Результаты оценки качества жизни больных с помощью опросника CIVIQ-20 сопоставимы с результатами клинического обследования больных.

Выводы

Показатели качества жизни пациентов, которым проведен тромболитический при помощи алтеплазы, достоверно превышают показатели больных, пролеченных урокиназой. Субъективная оценка качества жизни с помощью опросника CIVIQ-20 совпадает с результатами объективного клинического обследования больных и может применяться в широкой клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Курского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний производителей медицинского назначения авторы не получали.

Одобрение комитета по этике. Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета получено 05.03.2018 г., протокол № 2.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:7–10. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V. The fight against cardiovascular diseases: problems and ways to solve them at the present stage. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2015;5:7–10. (In Russian)].
2. Нагибина Ю.В., Захарова Л.А. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца и качество жизни. *Российский кардиологический журнал*. 2017;3:155–159. [Nagibina Yu.V., Zakharova L.A. Medical and social features of patients with coronary heart disease and quality of life. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3:155–159. (In Russian)].
3. Alborz A. The nature of quality of life: a conceptual model to inform assessment. *J. Policy Pract. Intellect. Disabil*. 2017;14(1):15–30.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М: Олма Медиагрупп, 2007:313. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Moscow: *Olma Media Group*, 2007:313. (In Russian)].
5. Tessier P., Blanchin M., Sebille V. Does the relationship between health-related quality of life and subjective well-being change over time? An exploratory study among breast cancer patients *Soc. Sci. Med*. 2017;174:96–103.
6. Суковатых Б.С., Суковатых М.Б., Перьков С.О. результаты лечения тромбозов глубоких вен нижних конечностей оральными антикоагулянтами. *Анналы хирургии*. 2017;22(5):278–283. [Sukovatykh B.S., Sukovatykh M.B., Perkov S.O. results of treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities with oral anticoagulants. *Annals of Surgery*. 2017;22(5):278–283. (In Russian)].
7. Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Азаров А.М., Суковатых М.Б., Хачатрян А.Р., Лапинас А.А. Эффективность регионарного катетерного тромболитика при лечении поздних тотально-субтотальных тромбозов глубоких вен. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(1):7–11. [Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Muradyan V.F., Azarov A.M., Sukovatykh M.B., Khachatryan A.R., Lapinas A.A. Efficacy of regional peripheral thrombolysis in the treatment of late total-subtotal deep vein thrombosis. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2020;179(1):7–11. (In Russian)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-lm
8. Rouette J. Integrating health-related quality of life findings randomized clinical trials into practice: an international study of oncologists' perspectives. *Qual. Life Res*. 2015;24 (6):1317–1325.
9. Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Азаров А.М., Суковатых М.Б., Лапинас А.А. Результаты лечения поздних проксимальных тромбозов глубоких вен регионарным катетерным тромболитиком. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;1:61–66. [Sukovatykh B.S., Sereditskiy A.V., Muradyan V.F., Azarov A.M., Sukovatykh M.B., Lapinas A.A. Results of treatment of late proximal deep vein thrombosis by regional catheter thrombolysis. *Hi-rurgia. The magazine named after N.I. Pirogov*. 2023;1:61–66. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia 202301161
10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4):4–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology*. 2015;9(4):4–52. (In Russian)].

Поступила 10.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Суковатых Борис Семенович (Sukovatykh Boris S.) — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии КГМУ, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Середицкий Алексей Викторович (Sereditsky Alexey V.) — канд. мед. наук, зав. отделением эндоваскулярной хирургии, Орловская областная больница, <https://orcid.org/0000-0003-3303-1308>

Григорьян Арсен Юрьевич (Grigoryan Arsen Yu.) — канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КГМУ, <https://orcid.org/0000-0002-5039-5384>

Суковатых Михаил Борисович (Sukovatykh Mikhail B.) — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии КГМУ, <https://orcid.org/0000-0003-1907-4395>

Пашков Вячеслав Михайлович (Pashkov Vyacheslav M.) — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии КГМУ

Широков Е.А.

ДЛИТЕЛЬНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА

Филиал ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве Минобороны России, 107392, Москва, Россия

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, занимают ведущее место среди причин смерти в большинстве стран мира. Антитромбоцитарная терапия является одним из эффективных и наиболее перспективных методов профилактики инсульта. Длительное применение тромбоцитарных антиагрегантов различных фармацевтических групп у больных высокого риска стало повседневной клинической практикой. В результате практического применения современных лекарственных стратегий увеличивается продолжительность жизни больных, выживших после инсульта. Увеличивается средний возраст пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Большинство больных, получающих антиагреганты, старше 70 лет. Количество пациентов, непрерывно получающих антиагреганты в течение 10 и более лет, составляет уже сотни тысяч. В последние годы клинические рекомендации расширили показания для назначения тромбоцитарных антиагрегантов разных фармацевтических групп. В неврологии разрешены клопидогрел, тикагрелор, цилостазол. Однако выбор оптимальной схемы лечения у больных с цереброваскулярной патологией нередко вызывает затруднение у врачей. Стандартные схемы лечения больных с высоким риском инсульта основаны на применении препаратов ацетилсалициловой кислоты. В некоторых случаях больные получают комбинацию антиагрегантов: ацетилсалициловая кислота и дипиридамол. Автор анализирует результаты 30-летнего применения ацетилсалициловой кислоты у больного с высоким риском тромбозов и кровотечений. За этот период больной перенес транзиторную ишемическую атаку, ишемический инсульт, геморроидальные кровотечения и внутричерепное кровоизлияние. В статье на клиническом примере обсуждаются оптимальные решения в выборе антитромботической стратегии у больных с высоким риском инсульта. На основе анализа действующих клинических рекомендаций и научных исследований сформулированы принципы длительной антитромбоцитарной терапии для больных старших возрастных групп при необходимости длительного лечения. Определены основные направления дифференцированной антитромботической терапии в зависимости от предполагаемого патогенетического подтипа ишемического инсульта, риска кровотечений, возраста и предполагаемой продолжительности лечения.

Ключевые слова: инсульт; профилактика инсульта; тромбоцитарные антиагреганты; ацетилсалициловая кислота; клопидогрел; тикагрелор; цилостазол; дипиридамол.

Для цитирования: Широков Е.А. Длительная антитромбоцитарная терапия у больных с высоким риском инсульта. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):381–386. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-381-386>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — e-mail: evg-747747@yandex.ru

Shirokov E.A.

LONG-TERM ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF STROKE

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

Diseases associated with atherosclerosis occupy a leading place among the causes of death in most countries of the world. Antiplatelet therapy is one of the most effective and promising methods of stroke prevention. Long-term use of platelet antiplatelet agents of various pharmaceutical groups in high-risk patients has become a daily clinical practice. As a result of the practical application of modern drug strategies, the life expectancy of stroke survivors is increasing. The average age of patients with cardiovascular pathology is increasing. The majority of patients receiving antiplatelet agents are over 70 years old. The number of patients continuously receiving antiplatelet agents for 10 years or more is already hundreds of thousands. In recent years, clinical guidelines have expanded the indications for the appointment of platelet antiplatelet agents of different pharmaceutical groups. In neurology, clopidogrel, ticagrelor, cilostazol are allowed. However, the choice of the optimal treatment regimen in patients with cerebrovascular pathology often causes difficulty for doctors. Standard treatment regimens for patients at high risk of stroke are based on the use of acetylsalicylic acid preparations. In some cases, patients receive a combination of antiplatelet agents: aspirin and dipyridamole. The author analyzes the results of 30 years of acetylsalicylic acid use in a patient with a high risk of thrombosis and bleeding. During this period, the patient suffers a transient ischemic attack, ischemic stroke, hemorrhoidal bleeding and intracranial hemorrhage. The article discusses optimal solutions in choosing an antithrombotic strategy in patients with high risk of stroke on a clinical example. Based on the analysis of current clinical recommendations and scientific research, the article formulates the principles of long-term antiplatelet therapy for patients of older age groups with the need for long-term treatment. The main directions of differentiated antithrombotic therapy have been determined depending on the suspected pathogenetic subtype of ischemic stroke, the risk of bleeding, age and the expected duration of treatment.

Key words: stroke; stroke prevention; platelet antiplatelet agents; acetylsalicylic acid; clopidogrel; ticagrelor; cilostazol; dipyridamole.

For citation: Shirokov E.A. Long-term antiplatelet therapy in patients with high risk of stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2023; 101(7–8):381–386. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-381-386>

For correspondence: Evgeny A. Shirokov — e-mail: evg-747747@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом (ASCVD), — самая частая причина смерти в большинстве стран мира [1]. В Российской Федерации болезни системы кровообращения составляют не менее четверти в структуре общей заболеваемости, а доля больных с цереброваскулярной патологией увеличивается [2]. Современные клинические рекомендации (КР) по ведению больных с ASCVD определяют три основные лекарственные стратегии, оказывающие существенное влияние на состояние пациентов и исходы заболеваний: антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую [3]. Длительное применение тромбоцитарных антиагрегантов (ТА) наиболее эффективный путь предупреждения опасных осложнений ASCVD (инсульта, инфаркта миокарда, артериальных и венозных тромбозов периферических сосудов) [3, 4]. Показания к назначению ТА для предупреждения первого сосудистого события определяются 10-летним риском сердечно-сосудистых осложнений, их вероятность принято определять с помощью шкалы SCORE, которая учитывает влияние на состояние здоровья пациента наиболее значимых факторов сердечно-сосудистого риска (ФР) [5]. Российская Федерация относится к странам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, где около 50% мужчин и более 40% женщин старше 50 лет могут быть отнесены к группе высокого и очень высокого риска. Все эти пациенты, в соответствии с действующими КР, имеют формальные показания к назначению ТА [3, 6, 7]. Около 500 000 человек в РФ ежегодно переносят ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) [2]. Средний возраст больных, которые переносят первый инсульт, — 64–67 лет. Продолжительность жизни пациентов, перенесших инсульт, неуклонно увеличивается и у половины больных превышает 8 лет [1, 2, 8]. Следовательно, перспектива непрерывного и продолжительного лечения ТА у пациентов, не переносивших сосудистых событий, может достигать 15–20 и более лет, а у больных, перенесших ИИ, часто превышает 10 лет. Следовательно, нередко длительную антитромбоцитарную терапию (АТТ) получают больные, достигшие 70 и 80 лет, что существенно меняет баланс эффективности и безопасности лекарств, оказывающих влияние на тромбообразование. Особенности АТТ при продолжительном лечении требуют дальнейшего изучения. Это связано с незначительным количеством качественных исследований, которые могли бы выполняться 10 и более лет, отсутствием надежных данных о преимуществах и недостатках ТА разных фармацевтических групп при длительном применении. Требуют дальнейшего анализа вопросы резистентности и потери эффективности ТА, индивидуализации антитромботической стратегии у пожилых и очень пожилых больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Длительная антитромбоцитарная терапия у больного с высоким риском инсульта на клиническом примере.

Пациент С., 50 лет, в июне 1992 г. находился на медицинском освидетельствовании в военном госпитале

в связи с увольнением из Вооруженных Сил по достижении предельного возраста службы. Диагноз: «Гипертоническая болезнь II ст. Атеросклероз артерий головного мозга, дисциркуляторная энцефалопатия с рассеянной мелкоочаговой симптоматикой. Гиперхолестеринемия». Факторы сердечно-сосудистого риска: курение сигарет, малоподвижный образ жизни, избыточная масса тела, дислипидемия, артериальная гипертензия. Кроме повышения уровня сывороточного холестерина (7,6 ммоль/л) и высокого уровня гемоглобина крови (178 г/л), существенных отклонений лабораторных тестов обнаружено не было. ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси сердца влево. Пациенту даны рекомендации по изменению образа жизни и назначена лекарственная терапия в соответствии с принятыми 30 лет назад стандартами: ацетилсалициловая кислота (АСК) 250 мг в сутки и нифедипин по 10 мг в сутки.

Рассмотрим эволюцию антитромботической стратегии с 1992 по 2021 г., опираясь на медицинские документы, содержащие результаты ежегодного медицинского обследования пациента. В 1996 г. больной переносит ТИА (госпитализация на 5 дней). Пересмотрена антигипертензивная терапия в сторону увеличения доз нифедипина, назначен гипотиазид. Антитромботическая стратегия не меняется — АСК 250 мг в сутки (по ½ таблетки АСК по 500 мг). В 2003 г. — повторные геморроидальные кровотечения — доза АСК снижена до 50 мг (пациент получает кишечнорастворимую форму АСК). В 2009 г. больной переносит ИИ с хорошим восстановлением функций — доза АСК увеличена до 150 мг в сутки (буферная форма ацетилсалициловой кислоты). Дополнительно назначен розувастатин 10 мг. В январе 2021 г. больной госпитализирован по поводу хронической субдуральной гематомы с левосторонним гемипарезом и нарушениями сознания. Лечение консервативное с частичным восстановлением функций (по шкале Рэнкина — 2 балла). АТТ отменена с аргументацией высокого риска повторного внутримозгового кровоизлияния. В сентябре 2021 г. больной госпитализирован с клинической картиной стволового ИИ, тромбоза основной артерии. Смерть наступила на вторые сутки заболевания в возрасте больного 78 лет.

Краткий анализ АТТ у больного с высоким сердечно-сосудистым риском приводит к следующим выводам:

- в целом превентивная терапия с использованием основных лекарственных стратегий оказалась эффективной и обеспечила пациенту продолжительную жизнь, несмотря на повторные сосудистые события;
- длительное применение препаратов АСК, вероятно, способствовало развитию геморрагических осложнений, в том числе внутримозгового кровоизлияния;
- АТТ носила формальный и монотонный характер, а изменения суточных доз и лекарственных форм АСК не предупреждали геморрагические осложнения; отказ от АТТ у больного с очень высоким сердечно-сосудистым риском свидетельствовал об от-

существовании альтернативных решений в представлении врача о дальнейшем ведении больного.

Формально такая лечебная стратегия полностью соответствует действующим КР, согласно которым препараты АСК следует назначать в рамках первичной и вторичной профилактики инсульта в дозе 75–325 мг в сутки, а ТИА или ИИ на фоне АТТ не является основанием для коррекции дозы или выбора другого препарата [3, 6, 7]. Необходимость АТТ у больных с высоким сердечно-сосудистым риском поддерживается результатами исследований высокой степени доказательности. Обобщение опыта лечения более 200 000 пациентов с высоким риском тромботических событий показало, что применение ТА снижает риск ИИ на четверть, что вполне оправдывает цели превентивного лечения [9]. Препаратом первой линии в профилактических программах была и остается ацетилсалициловая кислота, которую с этой целью получают 90–93% пациентов [10].

«Старые» и «новые» антиагреганты в сосудистой неврологии

Способность ацетилсалициловой кислоты подавлять агрегацию тромбоцитов известна более 70 лет. Однако в реальной клинической практике АСК для предупреждения тромбозов стали применять только в конце XX века [11]. Известно, что АСК ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, которая принимает участие в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе тромбоксана А₂ — одного из наиболее активных активаторов агрегации тромбоцитов. В высоких дозах (более 500 мг в сутки) АСК проявляет противовоспалительное действие, подобно другим нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС). Низкие дозы (50–325 мг) практически не оказывают противовоспалительное действие, но эффективно подавляют агрегацию тромбоцитов. Вероятность кровотечений и других нежелательных явлений (гастроэнтеропатии, «аспириновая астма», аллергические реакции) при применении «кардиологических» доз (75–150 мг в сутки) существенно снижается [11]. Вероятность кровотечений при назначении препаратов АСК увеличивается вместе с продолжительностью лечения. Длительное применение высокой дозы АСК (250 мг в сутки) у пациента С. могло привести к развитию геморрагических кровотечений. Альтернативой ацетилсалициловой кислоте мог стать только дипиридамолом (Д) — исторически первый ТА, рекомендованный для применения в неврологии.

Д подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию и обладает умеренным сосудорасширяющим эффектом. Механизм действия Д связан с подавлением обратного захвата аденозина (ингибитора реактивности тромбоцитов) клетками эндотелия и ингибированием фосфодиэстеразы тромбоцитов. Д препятствует высвобождению из тромбоцитов тромбоксана А₂, аденозиндифосфата (АДФ) и серотонина. Д не превосходит АСК по своей антиагрегантной активности, действует несколько часов и требует высоких суточных доз (до 400 мг). В КР упоминается комбинация АСК и Д для

лечения больных с высоким риском ИИ [6, 7]. Возможно, для пациента С. комбинация АСК + Д оказалась бы приемлемой после перенесенного ИИ в 2009 г. Хотя эффективность этой комбинации несколько превосходит монотерапию препаратами АСК, многочисленные побочные эффекты больших доз Д препятствуют такому выбору, особенно если предполагается продолжительное лечение. Самая частая причина отказа от Д связана с устойчивыми головными болями, которые испытывают не менее 30% больных. Тахикардия, нарушения ритма сердца, диспепсия и коронарный синдром — другие довольно частые нежелательные последствия больших доз Д [12].

Циклостазол (Ц) — близкий к Д по механизму действия препарат, синтезированный японскими исследователями около 15 лет назад — обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, превосходя в этом отношении АСК и Д. Он предупреждает формирование артериальных тромбов и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает сосудорасширяющими свойствами. Метаанализ 20 рандомизированных исследований показал, что лечение Ц более 6 мес. снижает относительный риск ИИ на 32% в сравнении с плацебо и на 20% в сравнении с АСК [13]. Суточные дозы Ц ниже (100–200 мг), а профиль безопасности существенно превосходит Д. Ц мог бы рассматриваться в качестве альтернативы АСК, но этот препарат появился в европейских и американских КР только в 2014 г.

Хорошо известные в кардиологии и относительно новые в неврологии ингибиторы пуриновых рецепторов тромбоцитов (клопидогрел (К), тикагрелор (Т)) включены в новые КР, но результаты их длительного применения в неврологии неизвестны [3, 11, 14].

Около 15 лет назад К первым из группы ингибиторов пуриновых рецепторов стал применяться для лечения больных с ТИА и малыми ИИ и в программах вторичной профилактики инсульта [15–20]. Фармакодинамика К зависит от дозировки, скорости всасывания в кишечнике и активности ферментов (цитохромов), принимающих участие в преобразованиях действующего вещества [11]. Рекомендованная терапевтическая доза К — 75 мг в сутки. Нагрузочные дозы могут достигать 600 мг. Сравнение эффективности и безопасности ТА разных фармакологических групп показывает, что К имеет некоторые преимущества перед АСК (снижение относительного риска повторного ИИ на 8,7%). Незначительное преимущество К перед АСК по эффективности дополняется лучшим профилем безопасности в отношении всех кровотечений [16, 17]. Следовательно, у больного С. при недостаточной эффективности АСК и склонности к кровотечениям К можно было рассматривать в качестве альтернативы проводимому лечению. Единственным обстоятельством, уменьшающим надежность К как основы антиагрегантной стратегии, является высокая частота случаев резистентности к этому препарату. У 20–25% пациентов, принимающих К, обнаруживается высокая остаточная активность тромбоцитов. В большинстве случаев это связано с полиморфизмом генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в биохимических преобразова-

ниях К [11, 14]. Тикагрелор относится к препаратам прямого обратимого действия. Более простой каскад биотрансформации Т создает условия для достижения надежного подавления агрегации тромбоцитов. Терапевтические дозы Т обычно составляют 90 мг в раз в день, что позволяет поддерживать надежное подавление агрегации тромбоцитов. Новые КР позволяют рассматривать Т как вариант АТТ у неврологических больных. Однако опыта длительного применения Т в сосудистой неврологии нет. Увеличение вероятности всех кровотечений, в том числе внутричерепных, существенно сдерживает возможности длительного применения Т в рамках вторичной профилактики ИИ. Замена К на Т у больных с высоким риском ИИ в случае недостаточной эффективности К, вероятно, не улучшит исходы заболевания. Результаты исследования CHANCE-2 показали, что назначение Т пациентам с недостаточной активностью цитохромов CYP2C19 имеет незначительные преимущества перед К [20]. Возможности применения редуцированных доз Т под контролем агрегации тромбоцитов в неврологии совершенно не изучены.

Индивидуальный выбор антитромбоцитарной терапии

Известно, что эффективность АТТ выше, если применяется комбинация ТА с различными механизмами действия [21, 22]. В последние годы двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) все чаще применяется для предупреждения повторных сосудистых событий после ТИА или малого ИИ. Возможность ДАТ (АСК + К) закреплена в новых клинических рекомендациях [3]. Установлено, что кратковременная ДАТ (АСК + К) в течение 3 нед. после появления первых симптомов острой церебральной ишемии снижает вероятность повторного ИИ примерно на 30% по сравнению с монотерапией АСК. Как правило, в ранней вторичной профилактике ИИ применяются нагрузочные дозы АСК и К (325 и 600 мг соответственно). Последующее лечение проводится стандартными «кардиологическими» дозами АСК и К с последующим выбором длительной монотерапии. Интенсивность лечения в первые часы заболевания ускоряет наступление профилактического эффекта, что принципиально важно для больных с ТИА. Комбинация АСК и Т демонстрирует хорошую эффективность, но существенно увеличивает риск кровотечений [21–24]. Важно, что интенсивная АТТ у больных с цереброваскулярной патологией сопровождается возрастающими со временем рисками внутричерепных кровоизлияний. Это связано с ишемическими повреждениями тканей головного мозга, амилоидной, гипертонической и метаболической микроангиопатией. Гетерогенные патологические изменения микроциркуляторного русла головного мозга принято объединять понятием «болезнь мелких артерий» (БМА). БМА — наиболее частое ограничение интенсивности АТТ в неврологии. Любая комбинированная АТТ для больных с ишемическими цереброваскулярными синдромами более опасна, чем для пациентов с коронарной патологией. Метаанализ эффективности и безопасности различных

вариантов комбинированной АТТ (АСК + К, АСК + Д, АСК + Т) в сравнении с монотерапией (АСК, К) показал, что ДАТ снижает риск тромботических событий примерно на 20% и увеличивает риск кровотечений в 2 раза [17, 25]. Хотя в абсолютных цифрах число внутричерепных кровоизлияний у больных, получающих ДАТ, существенно меньше повторных тромботических событий, возможные фатальные исходы таких осложнений не позволяют планировать лечение на продолжительное время.

Длительная монотерапия одним из ТА, разрешенных КР для применения в неврологии, является основой антитромботической стратегии у больных с высоким риском ИИ. Доступность лекарственных форм, широкий выбор дозировок выводит препараты АСК на первое место среди других ТА. Многочисленные исследования демонстрируют высокую эффективность АСК у больных, перенесших ИИ [25]. Однако в последние годы как эффективность, так и безопасность АСК при длительном применении подвергается сомнению [10, 26, 27]. По данным Р. Rothwell (2016), эффективность АСК у больных после ИИ довольно быстро снижается. В первые 6 нед. после ИИ у больных, получавших АСК, всех сосудистых событий было в 3 раза меньше, чем в группе плацебо. Но уже через 12 нед. эффективность АСК была близка к группе сравнения. Повседневная клиническая практика противоречит столь радикальному взгляду на ценность АСК как основы современной АТТ. Пациенты, перенесшие ИИ или инфаркт миокарда, много лет получают АСК, и результаты лечения обычно позволяют утверждать, что препарат сохраняет эффективность. Но не следует забывать, что у таких больных мы наблюдаем интегральный результат всех лечебных стратегий (гиполипидемической, антигипертензивной, изменения образа жизни и др.). Какова доля АСК в итоге комплексной превентивной терапии, нам неизвестно.

Вторая сторона проблемы связана с особенностями АТТ у больных пожилого и старческого возраста. В рамках вторичной профилактики более 5 лет наблюдали 13 509 больных, перенесших ишемические сосудистые события. Больше половины из них были старше 75 лет. Все пациенты получали АСК в различных дозах — от 75 до 325 мг в сутки [10]. В возрастной группе < 65 ежегодный риск кровотечений едва превышал 2%, в группе 75–84 года этот показатель уже превышал 5%, в после 85 — достигал 7% (20% фатальные кровотечения). Таким образом, для больных старше 75 лет баланс эффективности и безопасности при длительном применении АСК явно склоняется в сторону высокого риска кровотечений. К сожалению, не существует подобных данных в отношении К, Ц и Т. Но немногочисленные прямые сравнения АСК и К, АСК и Ц показывают, что при сопоставимой эффективности по критериям безопасности К и Ц имеют преимущество [17, 20, 28]. Относительно новым и малоизученным аспектом АТТ следует считать особенности лечения пациентов старше 80 лет, доля которых среди выживших после ИИ или ТИА постоянно увеличивается. Обобщение эпидемиологических и клинических данных о пациентах 80+ свидетельствует

о наличии у таких больных факторов, которые следует учитывать при выборе антитромботической стратегии. Наиболее важные из них: нарушения функции печени, почек, кишечника, изменения гормонального статуса, замедление метаболизма и склонность к кровотечениям. На фоне нарушений функций органов и систем у пациентов старше 80 лет отмечается дальнейшее уменьшение резервов системы гемостаза как в сторону тромбообразования, так и в сторону кровотечений [29]. Не будет преувеличением утверждать, что у больных старше 80 лет лечение ТА уменьшает риски тромбозов и увеличивает риски кровотечений, но вероятность осложнений увеличивается с каждым годом лечения. Можно предполагать, что снижение биодоступности ТА у пожилых пациентов приводит к увеличению случаев резистентности к лекарствам. В медицинском сообществе нет общепринятой позиции по поводу целесообразности лабораторных тестов для оценки агрегации тромбоцитов. Однако для оценки эффективности и безопасности лечения у пожилых пациентов применение таких диагностических тест-систем следует считать целесообразным. Не будут лишними лабораторные данные, отражающие состояние плазменных факторов гемостаза, функции почек и печени. Вероятно, такие препараты, как К и Т, для пожилых и очень пожилых больных требуют индивидуального дозирования, отличного от рекомендованной терапевтической дозы. Некоторые преимущества в длительных превентивных программах лечения получает Ц, обладающий лучшим профилем безопасности и ангиопротективным эффектом. Ингибиторы протонной помпы существенно снижают риск наиболее частых гастроинтестинальных кровотечений у пожилых больных [29, 30]. При этом модифицировать антитромботические эффекты ТА могут полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 [4]. В любом случае, отказ от АТТ даже в связи с кровотечением является грубой ошибкой, влекущей за собой сосудистые катастрофы [30]. Но антитромботическая стратегия у больных старше 80 лет не может быть формальной и монотонной в течение многих лет. Возраст — один из главных факторов, требующих пересмотра и индивидуализации антитромботической стратегии.

Для выбора оптимальной продолжительной АТТ необходимо учитывать этиологию и патогенез цереброваскулярного синдрома. КР 2021 г. впервые вводят элементы дифференцированной терапии в зависимости от предполагаемого подтипа некардиоэмболического ИИ [3, 31, 32]. Для вторичной профилактики ИИ у больных с признаками стенозирования внутримозговых артерий возможен выбор ТА разных фармакологических групп (АСК, К, Т, Ц) и их сочетания. Для предупреждения лакунарного ИИ предпочтительнее Ц [3, 27, 31, 32]. КР подчеркивают возможность индивидуального выбора АТТ с учетом возраста, особенностей течения цереброваскулярного заболевания, рисков кровотечений и других обстоятельств.

Заключение

АТТ является одним из наиболее эффективных и перспективных методов предупреждения ИИ и других со-

судистых событий. В последние годы в превентивных программах используются различные ТА и их сочетания. Современные КР допускают назначение препаратов АСК, К, Д, Т и Ц для предупреждения и лечения острых и хронических цереброваскулярных синдромов. Однако в реальной клинической практике в большинстве случаев пациенты принимают АСК. Врачи редко используют альтернативные подходы к АТТ у больных с различными факторами сердечно-сосудистого риска. Это связано с недостаточной информированностью о преимуществах и недостатках современных ТА в сосудистой неврологии. Эффективность и безопасность ТА определяется множеством факторов, среди которых большое значение имеют возраст пациента, характер цереброваскулярных нарушений, фармакодинамика и механизм действия лекарств. Чрезвычайно актуальной представляется проблема оптимального выбора ТА для длительного лечения. Анализ результатов последних исследований показал, что продолжительная АТТ связана с прогрессивным увеличением риска кровотечений и снижением эффективности лечения. Особой проблемой является выбор антитромботической стратегии у больных пожилого и очень пожилого возраста. Различные аспекты длительного применения ТА в старших возрастных группах пациентов с цереброваскулярной патологией требуют дальнейшего изучения. Представляется очевидным, что такие больные требуют индивидуальной схемы лечения с коррекцией дозы и лабораторным контролем эффективности лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li L., Scott C., Rothwell P. Trends in Stroke Incidence in High-Income Countries in the 21st Century Population-Based Study and Systematic Review. *Stroke*. 2020;51:1372–1380. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
- Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб./Росстат. М., 2019:170. [Healthcare in Russia. 2019: Stat.sb./ M., 2019:170. (In Russian)].
- Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Индивидуализация антиагрегантной терапии у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;5:70–74. [Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Individualization of antiplatelet therapy in patients with cerebrovascular diseases. *Clinical pharmacology and therapy*. 2011;5:70–74. (In Russian)].
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439–2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309
- Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / под ред. проф. Л.В.Стаховской. М., 2017:208. [Clinical recommendations for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks / edited by prof. L.V. Stakhovskaya. M., 2017:208. (In Russian)].
- Сумароков А.Б., Широков Е.А., Бурячковская Л.И. Антитромботическая терапия в профилактике ишемического некардиоэмболического инсульта. Основные положения современных рекомендаций. Москва, 2015:34. [Sumarokov A.B., Shirokov E.A., Buryachkovskaya L.I. Antiplatelet therapy in the prevention of

- ischemic noncardioembolic stroke. The main provisions of modern recommendations. Moscow, 2015:34. (In Russian)].
8. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянкин В.Е. с соавт. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России. *Медицинские науки. Патологическая анатомия*. 2019;2(50):112–131. [Machinsky P.A., Plotnikova N.A., Ulyankin V.E. et al. Comparative characteristics of the incidence of ischemic and hemorrhagic stroke in Russia. Medical sciences. *Pathological anatomy*. 2019;2(50):112–131. (In Russian)]. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-11
 9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71–86.
 10. Li L., Geraghty O., Mehta Z. et al. Age-specific risk, severity, time-course, and outcome of bleeding on long-timing antiplatelet treatment based cohort study. *Lancet*. 2017;29;390(10093):490–499.
 11. Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Сумароков А. Б., Доценко Ю.В. Значение особенностей действия антиагрегантов для выбора терапии сосудистого больного. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017;4(72):6–13. [Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V., Sumarokov A. B., Dotsenko Yu. V. The significance of the features of the action of antiplatelet agents for the choice of therapy of a vascular patient. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2017;4(72):6–13. (In Russian)]. DOI:10.25555/THR.2017.4.0803
 12. Diener H.C., Sacco R., Yusuf S.; PROFESS Study Group. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS). *Cerebrovasc. Dis*. 2007;23:368–80.
 13. McHutchison C., Blair G.W., MRCPP; Appleton J.P. et al. Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51:2374–2385. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029454
 14. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В. с соавт. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении? *Атеротромбоз*. 2017;2:70–78. [Lomakin N.V., Sumarokov A.B., Dotsenko Yu.V. et al. Individual approach to the use of antiplatelet therapy. What to rely on in the decision? *Atherothrombosis*. 2017;2:70–78. (In Russian)].
 15. Kennedy J., Ryckborst K., et al. for the FASTER investigators: Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to prevent Early Recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:961–969.
 16. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329–1339.
 17. Greving J.P., Diener H., Reitsma J.B. et al. Antiplatelet Therapy After Noncardioembolic Stroke. *Stroke*. 2019;50(7):1812–1818. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024497
 18. Li Z., Wang Y., Zhao X. et al. Treatment effect of clopidogrel plus aspirin within 12 hours of acute minor stroke or transient ischemic attack. *J. Am. Heart Assoc*. 2016;5:e003038. DOI: 10.1161/JAHA.115.003038
 19. Широков Е.А., Симоненко В.Б., Овчинников Ю.В. Транзиторные ишемические атаки и малые инсульты: современные терапевтические стратегии. *Лечащий врач*. 2020;5:7–11. [Shirokov E.A., Simonenko V.B., Ovchinnikov Yu.V. Transient ischemic attacks and small strokes: modern therapeutic strategies. *Lechasyi vrach*. 2020;5:7–11. (In Russian)].
 20. Wang Y., Meng A., Wang A. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in CYP2C19 Loss-of Function Carriers with Stroke or TIA. *N. Engl. J. Med*. 2021. DOI: 10/1056/NEJMoa2111749. Online ahead of print.
 21. Uchiyama S., Amarenco P. et al. TIA as acute cerebrovascular syndrome. *Front Neurol Neurosci*. 2014;33:135–146.
 22. Johnston S.C., Amarenco P., Denison H. et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:207–217.
 23. Shaban A., Monlezun D.J., Rincon N. et al. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Research and Treatment*. 2016;2016:8915764. DOI: 10/1155/2016/8915764
 24. Balint A., Tornios D., Alaoui O. et al. Network Meta-Analysis of Ticagrelor for Stroke prevention in patients at High Risk for Cardiovascular or Cerebrovascular Events. *Stroke*. 2021;52(9):2809–2816.
 25. Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C. et al. Indication for early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000;31:1240–1249.
 26. Rothwell P., Algra A., Chen Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet*. 2016;388(10042):365–375. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30468-8
 27. Uchiyama S., Toyoda K., Omae K. et al. Dual Antiplatelet Therapy Using Cilostazol in Patients With Stroke and Intracranial Arterial Stenosis. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(20):19. DOI: 10.1161/JAHA.121.022575
 28. Zurrú M., Orzuza C. Epidemiological Aspects of Stroke in Very Old Patients. *Cardiovascular and Haematological Disorders-Drug Targets*. 2011;11(1):3–5.
 29. Niu P.P., Guo Z.N., Jin H. et al. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6:e009013. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009013
 30. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. Published Online. 2019. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30840-2
 31. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;279:1265–1272.
 32. Waters M., Hoh B., Lynn N. et al. Factors associated with recurrent stroke in the medical group of the SAMMPRIS trial. *JAMA Neurol*. 2016;73(3):308–315. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4315

Поступила 03.03.2023

Информация об авторе/Information about author

Широков Евгений Алексеевич (Shirokov Evgeny A.) — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0002-8717-7372>

Гуркина А.А.¹, Стуклов Н.И.^{1,2}, Кислый Н.Д.¹, Гимадиев Р.Р.^{1,3}, Стрельников А.А.⁴

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 125284, Москва, Россия

³ООО Лаборатория «Евротест», 129110, Москва, Россия

⁴ГБУ Социально-реабилитационный центр ветеранов им. В.Г. Михайлова Департамента труда и социальной защиты населения, 129110, Москва, Россия

Если хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается анемическим синдромом, дефицитом железа (ДЖ), развивается толерантность к лечению, снижается эффективность препаратов, составляющих основу лечения ХСН, и ухудшается прогноз. **Цель.** Оценить возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания в зависимости от характеристик обмена железа, эритропоэза и уровня воспаления у пациентов с ХСН и анемией. **Материал и методы.** В исследование включили 68 пациентов с диагнозом ХСН для описания характеристики анемии (общая группа). Далее 56 пациентов, подписавших согласие на исследование, разделены на две группы: 30 больных (группа лечения) со стандартной терапией ХСН и препаратами железа, 26 (группа сравнения) — только со стандартной терапией ХСН. Использовали сукросомальное железо (СИ) по 60 мг в день перорально в течение 3 мес., после чего проводили оценку результатов лечения в обеих группах. **Результаты.** Выделили следующие варианты анемии при ХСН: абсолютный ДЖ (АДЖ) — 43%, функциональный ДЖ (ФДЖ) — 19%, анемия без ДЖ — 38%. В группе лечения выявили увеличение гемоглобина (Hb, $p < 0,002$), гематокрита (Ht, $p < 0,001$), среднего объема эритроцита (MCV, $p < 0,002$) и ферритина сыворотки (ФС, $p < 0,05$), в группе сравнения — только Ht, $p < 0,01$, наибольший прирост Hb выявлен у больных с ФС < 30 мкг/л ($p < 0,002$). **Заключение.** Анемия при ХСН соответствует признакам анемии хронической болезни (АХБ) с ДЖ, при этом ДЖ выявлен у 62% больных. Использование СИ достоверно повышает эритроцитарные показатели и ФС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; анемия; железodefицитные синдромы; дефицит железа; ферритин; эритропоэтин; гепцидин; сукросомальное железо.

Для цитирования: Гуркина А.А., Стуклов Н.И., Кислый Н.Д., Гимадиев Р.Р., Стрельников А.А. Новые возможности патогенетической коррекции анемии при хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8): 387–394. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>

Для корреспонденции: Стуклов Николай Игоревич — e-mail: stuklovn@gmail.com

Gurkina A.A.¹, Stuklov N.I.^{1,2}, Kislyj N.D.¹, Gimadiev R.R.^{1,3}, Strel'nikov A.A.⁴

NEW POSSIBILITIES OF PATHOGENETIC CORRECTION OF ANEMIA IN CHRONIC HEART FAILURE

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), 117198, Moscow, Russia.

²P. Herten Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia, 125284, Moscow, Russia

³Eurotest LLC, 129110, Moscow, Russia

⁴V.G. Mikhailov Veterans Social Rehabilitation Center of the Department of Labor and Social Protection of the Population, 129110, Moscow, Russia

If chronic heart failure (CHF) is accompanied by anemic syndrome and iron deficiency (ID) tolerance to treatment develops, the effectiveness of drugs that form the basis of CHF treatment decreases, and the prognosis worsens. **Aim.** To evaluate the possibilities of using iron preparations with hepcidin-independent absorption mechanism depending on the characteristics of iron metabolism, erythropoiesis and the level of inflammation in patients with CHF and anemia. **Material and methods.** The study included 68 patients diagnosed with CHF to describe the characteristics of anemia (General group). Further, 56 patients who signed consent to the study were divided into two groups: 30 patients (Treatment Group) with standard CHF therapy and iron preparations, and 26 (Comparison Group) with standard CHF therapy only. Sucrosomial iron (SI) was used 60 mg per day orally for three months. **Results.** Variants of anemia in CHF: absolute ID (AID) — 43%, functional ID (FID) — 19%, anemia without ID — 38%. In the treatment group, an increase in hemoglobin (Hb, $p < 0.002$), hematocrit (Ht, $p < 0.001$), mean corpuscular volume (MCV, $p < 0.002$) and serum ferritin (SF, $p < 0.05$), in the Comparison group only Ht, $p < 0.01$, and the greatest increase in Hb was detected in patients with SF < 30 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.002$). **Conclusion.** Anemia in CHF corresponds to the signs of anemia of chronic disease (ACD) with J, while J was detected in 62% of patients. The use of SI significantly increases erythrocyte counts and SF.

Key words: chronic heart failure; anemia; iron deficiency syndromes; iron deficiency; ferritin; erythropoietin; hepcidin; sucrosomial iron.

For citation: Gurkina A.A., Stuklov N.I., Kislyj N.D., Gimadiev R.R., Strel'nikov A.A. New possibilities of pathogenetic correction of anemia in chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):387–394.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-387-394>

For correspondence: Nikolay I. Stuklov — e-mail: stuklovn@gmail.com

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

Анемия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является серьезной проблемой, по данным различных публикаций, она составляет 7–79% [1, 2]. Распространенность этой патологии увеличивается с повышением функционального класса (ФК) ХСН: от 8–33% при I–II классах, до 19–80% при III–IV классах [3, 4]. В ряде работ дефицит железа (ДЖ) как основная причина анемии определен у 21% пациентов, дефицит других факторов составил 8%, иные причины выявлены у 13% больных, причем лидирующие позиции отданы анемии хронической болезни (АХБ) — 58% [5, 6]. По другим данным, анемия расценивалась как железодефицитная (ЖДА) у 24–40% пациентов, как B_{12} -дефицитная у 4–7%, и у 46–69% она соответствовала критериям АХБ [7]. Из вышеперечисленного можно сделать вывод, что наиболее значение в развитии анемии при ХСН отводится воспалению и фактору ДЖ.

Анемия усугубляет тяжесть течения ХСН, снижает эффективность базисной терапии, ухудшает прогноз, повышает частоту госпитализаций, увеличивает смертность больных [8]. На фоне анемии у пациентов с ХСН отмечается снижение работоспособности миокарда, усугубляется развитие его ишемии [7, 8].

Определяющую роль негативного влияния анемии на течение ХСН многие авторы связывают именно с ДЖ. На фоне ДЖ развивается дисфункция митохондрий и, как следствие, происходит нарушение активности энергетического обмена, нарушается кислород-связывающая функция гемсодержащего белка миоглобина, что в свою очередь приводит к прогрессированию неэффективности работы сердечной мышцы [8, 9]. Существует доказанная связь между анемией, ДЖ и снижением сердечного выброса, гипертрофией и дилатацией левого желудочка, наоборот, нормальный уровень железа ассоциируется с повышением выносливости и аэробной способности [7–9]. По другим данным, неблагоприятный прогноз, связанный с ДЖ, определялся даже вне зависимости от наличия анемии [10]. ДЖ доказанно влияет на увеличение смертности у пациентов с ХСН. Из указанных данных следует, что ДЖ влечет за собой менее благоприятный прогноз, чем анемия [7–11]. На сегодняшний момент известно, что анемия в сочетании с ДЖ — это крайне негативное состояние для пациента с ХСН.

Нарушения кровотока и развитие ДЖ у больных ХСН обусловлены сочетанием нескольких основных механизмов:

- формированием абсолютного ДЖ (АДЖ), что может быть следствием скрытых кровотечений и мальабсорбции;
- развитием функционального ДЖ (ФДЖ), которое происходит на фоне воспаления и перераспределения железа из крови в депо под воздействием гепцидина;
- нарушением эритропоэза, которое связано с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина (ЭПО) при воздействии провоспалительных цитокинов, характерное для АХБ [7, 12].

Указанные железодефицитные синдромы (ЖДС) характеризуются гипо-/нормохромной/микро-/нормоцитарной анемией с низкими показателями сывороточного железа (СЖ) и коэффициентом насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 20% [3, 7]. Для АДЖ помимо указанных признаков критериями являются ферритин сыворотки (ФС) менее 100 мкг/л, повышение общей железосвязывающей способности (ОЖСС), уровня растворимых рецепторов к трансферрину (РРТ), трансферрина (ТР), эндогенного эритропоэтина (ЭПО), причем ФС менее 30 мкг/л (соответствующий классической ЖДА) при ХСН классифицируется как тяжелый АДЖ (тАДЖ). ФДЖ определяют при ФС 100–300 мкг/л, низком содержании ТР, повышенном содержании С-реактивного белка (СРБ) и гепцидина, неадекватно низких показателях ЭПО. Такие нарушения характеризуют типичную картину АХБ, причем часто она может протекать как изолированное нарушение эритропоэза без ДЖ [3, 7, 13–16].

В настоящее время коррекция ДЖ является самой распространенной опцией в лечении анемии у больных ХСН, при этом обычно используется парентеральное введение препаратов железа. При адекватном проведении ферротерапии с использованием карбоксимальтозата железа получены результаты, характеризующиеся увеличением пикового потребления кислорода, функциональной адаптации пациентов, уменьшением ФК ХСН [17, 18]. В отечественных клинических рекомендациях по лечению анемии при ХСН парентеральные формы железа должны применяться при лечении анемии, связанной с АДЖ и ФДЖ [18]. Основным требованием к проведению внутривенных инфузий железа является необходимость обязательного исследования ФС и применения только в условиях стационара, что ограничивает его рутинное использование.

При лечении классическими пероральными препаратами железа (ПЖ) также получены данные об увеличении содержания СЖ и концентрации гемоглобина (Hb), увеличении фракции выброса миокарда левого желудочка, росте толерантности к физическим нагрузкам, хотя они неоднозначны [19]. Есть исследования, показывающие, что использование ПЖ приводит к значимому подъему показателей Hb, СЖ, НТЖ и ФС, но не оказывает значимых изменений на течение и прогноз ХСН [20].

В связи с указанными проблемами представляет большой интерес новая пероральная форма сукросомального железа (SI). Она обладает нечувствительностью к уровню воспаления и количеству гепцидина в крови, что связано с особым механизмом абсорбции, подобным всасыванию жирорастворимых витаминов. Связываясь со специфическими М-клетками, препарат проникает в лимфатические протоки на всем протяжении тонкой кишки, что обеспечивает высокую биодоступность, позволяет значимо повышать уровень СЖ даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки. Имея высокую тропность к трансферрину (в составе содержится пиррофосфат трехвалентного железа), молекулы металла полностью связываются с ним, обеспечивая полноцен-

ную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов. Помимо высокой эффективности, SI является более безопасным, так как не проникает и не накапливается в эритроцитах, используется в небольших дозах (60 мг в день, что является оптимальной дозой по многим опубликованным исследованиям) перорально в течение 3 мес. и поэтому не вызывает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [7].

Несмотря на наличие клинических рекомендаций и ряда медицинских исследований, до сих пор не решен вопрос об оптимальном подходе к коррекции ДЖ у больных ХСН, возможности использования инновационного метода лечения с применением SI.

Цель

Оценить возможности использования препаратов железа с гепцидин-независимым механизмом всасывания в зависимости от характеристик обмена железа, эритропоэза и уровня воспаления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией.

Материал и методы

В исследование включили 68 пациентов (общая группа) с диагнозом ХСН и анемией, находившихся в стационаре или обратившихся амбулаторно по поводу декомпенсации ХСН. Медиана возраста составила 78,5 (67–83) года, из них 37 (54%) пациентов женского пола и 31 (46%) — мужского пола, большинство представлено больными IIА стадией ХСН (57%) II ФК ХСН (85%).

Исследование проводили на базе городской клинической больницы им. С.С. Юдина г. Москвы во 2-м и 4-м кардиологическом, в 3-м терапевтическом и в 1-м поликлиническом отделении. В ходе исследования проведен ряд анализов в лаборатории ООО «Евротест».

Диагноз ХСН устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ от 2020 г. [18].

1. Стадии ХСН устанавливали по отечественной классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско.

2. ФК ХСН определяли согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

3. Для оценки наличия сердечной недостаточности применяли концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP).

Диагноз анемии устанавливали согласно критериям ВОЗ по уровню гемоглобина у мужчин менее 130 г/л, у женщин — менее 120 г/л.

Критерии включения: пациенты, не получающие препараты железа до исследования в течение 3 мес.

Критерии исключения: тяжелая и острая анемия; доказанные причины анемии (заболевания желудочно-кишечного тракта, кровотечения, мальабсорбция и т.д.); системные воспалительные, онкологические, аутоиммунные, инфекционные заболевания; заболевания почек, хроническая болезнь почек III и более стадии; заболевания крови; пациенты с III стадией ХСН, IV ФК ХСН по NYHA.

Оценку параметров анемии проводили в общей группе больных до начала лечения ХСН. Для получения основных характеристик анемии использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови: Hb, количество эритроцитов (RBC), гематокрит (Ht), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средний объем эритроцитов (MCV), скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для оценки нарушения обмена железа изучили биохимические показатели: ФС, СЖ, ТР, РРТ, ОЖСС. Активность эритропоэза оценивали по показателю ЭПО. Степень системного воспаления и его влияние на обмен железа определяли по содержанию СРБ и гепцидина.

С целью выявления отличий в характеристиках анемии разделили общую группу на пациентов с АДЖ (ФС < 100 мкг/л), ФДЖ (ФС 100–300 мкг/л и НТЖ < 20%) и остальных больных (анемия без ДЖ). Отдельно рассмотрели разницу в показателях тАДЖ (ФС < 30 мкг/л) и нтяжелого АДЖ (нтАДЖ, ФС 30–100 мкг/л).

Для оценки результатов лечения анемии с использованием препаратов железа использовали 56 больных, результаты которых удалось отследить через 3 мес. Их разделили на две группы: 30 больных — группа лечения (критерием отбора в группу было наличие добровольного информированного согласия) — часть общей группы, которая получала стандартную терапию ХСН в сочетании с препаратами железа, и 26 пациентов — группа сравнения — часть общей группы, которая получала только стандартную терапию ХСН. Для исследования зависимости прироста эритроцитарных показателей от уровня ФС, группу лечения разделили на пациентов с тАДЖ и нтАДЖ.

В качестве препаратов железа использовали новую пероральную форму SI, обладающую гепцидин-независимым механизмом всасывания с высокой биодоступностью и оптимальной переносимостью. Назначали по 30 мг элементарного железа 2 раза в день в течение 3 мес.

Для терапии ХСН использовали единые стандарты вне зависимости от возраста и пола. Базисная терапия ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы (с дополнительным назначением ивабрадина по показаниям), нитраты, диуретики, дигоксин, а также амиодарон при наличии желудочковых аритмий, пероральные антикоагулянты (при фибрилляции предсердий, внутрисердечном тромбозе), гепарин или низкомолекулярные гепарины (при венозных тромбозах), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (при постинфарктном кардиосклерозе и фракции выброса < 35%) и т.д. [18].

Результаты оценивали с помощью сравнения исследуемых показателей до и через 3 мес. после начала лечения между группой лечения и группой сравнения. Эти группы были не сопоставимы по уровню возраста, RBC, СЖ, НТЖ, СРБ, гепцидину, но равнозначны по Hb, MCH, MCV, СОЭ, ФС, ОЖСС, в дальнейшем, через 3 мес., динамику сравнивали по всем параметрам.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics-20. По-

лученные результаты представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$; $M \pm SD$. Для оценки использованы критерий непараметрический Вилкоксона и Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Шапиро–Уилка, критерий Стьюдента при доказанном параметрическом распределении, критерий Фридмана для установления степени различия между тремя зависимыми выборками. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Эритроцитарные показатели общей группы представлены в табл. 1, из которой следует, что анемия у данной категории больных в целом представляет собой нормохромную, нормоцитарную анемию легкой степени.

Показатели обмена железа, эритропоэза и маркеры воспаления общей группы, указанные в табл. 2, демонстрируют медиану НТЖ менее 20%, что соответствует ДЖ, нормальные показатели СЖ, ФС, РРТ и низкие зна-

Таблица 1

Медиана эритроцитарных показателей общей группы ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$

Показатели	Референсные значения	Медиана
Hb (г/л)	М: 126–174, Ж: 117–161	110 (102–117)
RBC ($\times 10^{12}/л$)	М: 3,9–5,8, Ж: 3,7–5,2	3,7 (3,5–4)
MCH (пг)	27–31	28 (24–30)
MCV (фл)	81–102	86 (80–110)

Примечание: Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов.

чения ТР, что нехарактерно для ДЖ. Показатели ЭПО свидетельствуют о неадекватном эритропоэзе при данной анемии, высокие показатели СРБ и гепцидина о наличии системного воспаления и депонировании железа.

Характеристики эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и воспаления в зависимости от варианта ДЖ (АДЖ, ФДЖ и анемия без ДЖ) представлены в табл. 3. Из таблицы следует, что частота вы-

Таблица 2

Медиана показателей обмена железа, эритропоэза и воспаления в общей группе ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q_1-Q_3)$

Показатели	Референсные значения	Медиана
ФС (нг/мл)	Мужчины, 20–60 лет: 30–400 нг/мл Женщины, 17–60 лет: 13–150 нг/мл	167 (74–351)
СЖ (мкмоль/л)	5,83–34,5	8 (4–10)
ТР (г/л)	2,0–3,6 г/л	1,9 (1,6–2,4)
РРТ (мг/л)	М: 2,2–5,0, Ж: 1,9–4,4	3,8 (2,4–5,2)
НТЖ (%)	20–55%	17 (10–29)
ОЖСС (мкмоль/л)	45–76	41 (33–52)
ЭПО (мМЕ/мл)	4,3–29,0	15 (8–23)
СРБ (мг/л)	< 5	16 (5–45)
Гепцидин (нг/л)	< (60–85)	172 (75–484)

Примечание: НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; РРТ — растворимые рецепторы трансферрина; СЖ — сывороточное железо; СРБ — С реактивный белок; ТР — трансферрин; ФС — ферритин сыворотки; ЭПО — эритропоэтин.

Таблица 3

Средние показатели возраста и медиана эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и маркеров воспаления в общей группе больных относительно уровня ФС и НТЖ ($n = 68$), данные представлены в виде $Me (Q1-Q3)$; $M \pm SD$

Показатели	АДЖ ($n = 29$)	ФДЖ ($n = 13$)	Анемия без ДЖ ($n = 26$)	p I–III
Возраст (годы)	72 \pm 14	78 \pm 9	74 \pm 15	0,5
NT-proBNP (пг/мл)	174 (88–1968)	807 (790–1607)	531 (283–657)	0,3
Hb (г/л)	111 (100–116)	101 (98–111)	114 (103–116)	0,5
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,7 (3,5–3,9)	3,5 (3,3–4,1)	3,6 (3,3–3,9)	0,7
MCH (пг)	28,4 (28–30,8)	27,8 (25,6–30,5)	28,8 (27,5–31)	0,09
MCV (фл)	86,4 (85–91)	81 (77,4–102)	87 (82–92)	0,9
СЖ (мкмоль/л)	15 (9–20)	12 (7–16)	12,7 (9–20)	0,4
ТР (г/л)	2,7 (2,1–3,1)	2,8 (1,9–3)	2,6 (2,2–2,3)	0,001
РРТ (мг/л)	3,8 (2,7–4,6)	6,6 (5–8,2)	2,4 (2–3,8)	0,007
НТЖ (%)	19 (13–26)	12 (12–14)	22 (22–24)	0,001
ОЖСС (мкмоль/л)	57 (45–65)	64 (37–67)	49 (48–51)	0,003
ЭПО (мМЕ/мл)	19 (10–23)	23 (22–24)	10 (9,9–11,2)	0,008
СРБ (мг/л)	3,7 (0,8–11,3)	11,1 (1,7–83,5)	4,3 (2,1–14,9)	0,01
Гепцидин (нг/л)	172 (139–228)	203 (202–204)	553 (364–641)	0,7

Примечание: в таблицах 3, 4, 5: АДЖ — абсолютный дефицит железа; Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; NT-proBNP — концевой натрийуретический пептид; НТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; РРТ — растворимые рецепторы трансферрина; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов; СЖ — сывороточное железо; СРБ — С реактивный белок; ТР — трансферрин; ФДЖ — функциональный дефицит железа; ФС — ферритин сыворотки; ЭПО — эритропоэтин.

явления АДЖ составляет 43%, ФДЖ — 19%, анемии без ДЖ — 38%. Получена достоверная разница по параметрам ТР, РРТ, НТЖ, ОЖСС, ЭПО и СРБ, что отражает существенные различия в метаболизме железа в указанных группах. Причем в группе АДЖ были получены минимальные признаки влияния воспаления (минимальные показатели СРБ и гепцидина), в группе ФДЖ — данные о высокой потребности в железе и активации кроветворения (минимальное значение НТЖ, максимальные показатели ТР, РРТ, ОЖСС, ЭПО). В группе анемии без ДЖ зафиксирован минимум ЭПО и максимум гепцидина, что характеризует эту группу как типичную АХБ.

Как видно из табл. 4, между группами с АДЖ и ФДЖ не получено статистической разницы по всем изученным параметрам. А анемия без ДЖ по всем исследованным показателям статистически значимо отличается от состояний с ДЖ, что позволяет думать о другом патогенезе данного типа анемии.

В табл. 5 приведены сравнительные данные между тАДЖ и нтАДЖ, эритроцитарные показатели и параметры обмена железа, активности кроветворения и маркеры воспаления. По данным табл. 5 тАДЖ характеризует-

ся выраженной гипохромией и микроцитозом эритроцитов, значимым повышением ТР, РРТ, ОЖСС, ЭПО и более низкими показателями НТЖ и СРБ в отличие от группы с нтАДЖ. Полученные данные характеризуют тАДЖ как практически классическую ЖДА, однако клиническая эффективность классических препаратов железа в этой группе в связи с высоким уровнем гепцидина все равно вызывает сомнения.

Учитывая подавляющее количество АДЖ и ФДЖ в общей группе больных (62%), отсутствие вариантов, полностью соответствующих истинной ЖДА, предполагаемую низкую эффективность классических препаратов железа, в качестве следующего этапа провели исследование эффективности новой сукросомальной формы железа.

Изучили динамику эритроцитарных показателей и обмена железа в группе лечения и группе сравнения (табл. 6 и 7). В группе лечения отмечается достоверный прирост Нб, Нт, MCV и ФС, а в группе сравнения — только Нт, причем дельта прироста Нб в группе лечения составила 16,6 г/л (прирост Нб при эффективном лечении анемии должен быть более 10 г/л через месяц после начала лечения ЖДА [9]).

Таблица 4

Второй этап статистического анализа. Апостериорные сравнения между группами АДЖ, ФДЖ, без ДЖ с использованием критерия Манна–Уитни для множественных межгрупповых сравнений для непараметрических данных с формированием нового критического уровня значимости $p < 0,017$

Показатели	АДЖ–ФДЖ	ФДЖ без ДЖ	АДЖ без ДЖ
ТР (г/л)	0,5	0,02	< 0,001
РРТ (мг/л)	0,04	0,001	0,1
НТЖ (%)	0,09	< 0,001	0,01
ОЖСС (мкмоль/л)	0,9	0,009	0,002
ЭПО (мМЕ/мл)	0,03	0,003	0,1
СРБ (мг/л)	0,07	0,8	0,003

Таблица 5

Средние показатели возраста и медиана эритроцитарных показателей, обмена железа, эритропоэза и маркеров воспаления в общей группе больных с АДЖ относительно уровня ФС ($n = 29$), данные представлены в виде Me (Q1–Q3); M ± SD

Показатели	тАДЖ ($n = 12$)	нтАДЖ ($n = 17$)	p
Возраст (годы)	80 ± 9	65 ± 16	0,01
NT-proBNP (нг/мл)	1968 (70–2360)	174 (100–1098)	0,5
Нб (г/л)	111 (85–118)	115 (102–116)	0,9
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,7 (3,4–3,9)	3,6 (3,5–4)	0,7
MCH (пг)	27 (25–28)	30,8 (29–31,3)	0,001
MCV (фл)	83 (78–86)	87 (86–92)	0,008
СЖ (мкмоль/л)	20 (12–22)	15 (9–17)	0,4
ТР (г/л)	3 (2,7–3,3)	2,1 (1,9–3)	0,01
РРТ (мг/л)	4,4 (2,8–8,5)	3,5 (2,2–4,1)	0,06
НТЖ (%)	14 (7–34)	20 (16–26)	0,1
ОЖСС (мкмоль/л)	63 (57–67)	45 (41–61)	0,006
ЭПО (мМЕ/мл)	26 (19–112)	11 (8–23)	0,005
СРБ (мг/л)	2 (0,5–4)	5 (2–20)	0,03
Гепцидин (нг/л)	155 (110–224)	219 (142–360)	0,1

Таблица 6

Результаты эритроцитарных показателей в группе лечения ($n = 30$), данные представлены в виде $M \pm SD$, Me (Q1–Q3)

Параметры	До коррекции	Через 3 мес.	p
Hb (г/л)	105,9 ± 17,9	122,5 ± 19,9	0,002
Ht (%)	31,9 ± 4,6	37,6 ± 5,7	0,001
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,6 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,06
MCH (пг)	28,4 ± 2,7	29,7 ± 2,8	0,4
MCV (фл)	87,1 ± 7,3	90,8 ± 8,8	0,002
СОЭ (мм/час)	32,3 ± 15,1	28,4 ± 14,6	0,3
СЖ (мкмоль/л)	8 (7–10)	14 (10–18)	0,07
ФС (нг/мл)	106 (40–181)	117 (78–168)	0,05
ОЖСС (мкмоль/л)	49 (41–64)	50 (40–68)	0,5
НТЖ%	18 (11–22)	19 (12–24)	0,09
СРБ (мг/л)	4,7 (2,5–37)	4,6 (1,7–17)	0,06
Гепцидин (нг/л)	219 (149–553)	238 (169–558)	0,1

Примечание: в табл. 6, 7: p — уровень значимости по сравнению с исходным; Ht — гематокрит; Hb — гемоглобин; RBC — количество эритроцитов; НТЖ — насыщение трансферрина железом; ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки; СЖ — сывороточное железо; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С реактивный белок; ФС — ферритин сыворотки; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцитов.

Таблица 7

Результаты эритроцитарных показателей в группе сравнения ($n = 26$), данные представлены в виде $M \pm SD$, Me (Q1–Q3)

Параметры	До коррекции	Через 3 мес.	p
Hb (г/л)	110 ± 3	115 ± 5	0,06
Ht (%)	34 ± 5	37,1 ± 2,7	0,01
RBC ($\times 10^{12}/л$)	3,8 ± 0,3	4,6 ± 1,4	0,09
MCH (пг)	29 ± 3,3	29,7 ± 1	0,5
MCV (фл)	92 ± 6	93 ± 7,1	0,9
СОЭ (мм/ч)	33,7 ± 15	25,3 ± 13	0,8
СЖ (мкмоль/л)	13 (8–15)	9 (6–11)	0,8
ФС (нг/мл)	74 (27–128)	55 (24–98)	0,2
ОЖСС (мкмоль/л)	61 (45–67)	57 (43–67)	0,3
НТЖ%	25 (13–31)	29 (22–30)	0,06
СРБ (мг/л)	11 (1,7–30)	13 (0,4–33)	0,3
Гепцидин (нг/л)	228 (203–230)	228 (218–311)	0,1

Таблица 8

Зависимость прироста Hb от первоначального ФС ($n = 56$)

Показатели		ФС < 30 мкг/л	ФС 30–100 мкг/л	ФС > 100 мкг/л
Группа лечения ($n = 30$)	Количество больных	6	8	16
	Hb до лечения (г/л)	96 ± 28	113 ± 8	106 ± 13
	Hb через 3 мес. (г/л)	139 ± 21	119 ± 16	119 ± 20
	p	0,002	0,1	0,2
Группа сравнения ($n = 26$)	Количество больных	7	7	12
	Hb до лечения (г/л)	108 ± 20	109 ± 9	113 ± 11
	Hb через 3 мес. (г/л)	127 ± 2	118 ± 14	119 ± 16
	p	0,1	0,2	0,1

Примечание: p — уровень значимости по сравнению с исходным; Hb — гемоглобин; ФС — ферритин сыворотки. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Следующим этапом работы было сравнение эффективности ферротерапии в зависимости от уровня ФС (табл. 8). Виден достоверный прирост Hb только там, где имеет место тАДЖ, причем общая дельта прироста при ФС < 30 мкг/л составила 43 г/л, что подтверждает полученные ранее теоретические данные. При ФС более 30 мкг/л у больных в общей группе лечения и у всех пациентов из группы сравнения не получено достоверного прироста Hb.

Обсуждение

При обследовании общей группы больных выявлена анемия легкой степени с эритроцитарными индексами, показателями ФС и ЭПО, находящимися в рамках референсных значений, низкой медианой НТЖ, высокими значениями гепцидина и СРБ, что характеризует анемию при ХСН в целом как АХБ, протекающую с нарушением и обмена железа, и эритропоэза.

Количество больных с ДЖ составило 62%, с анемией без ДЖ — 38%. Причем анемия с АДЖ и ФДЖ характеризуются значимыми нарушениями обмена железа, схожими по степени его нарушения, и требуют одинакового лечения. Анемии без ДЖ представляют собой типичную АХБ. Таким образом, более половины больных анемией и ХСН нуждаются в назначении ПЖ.

Полученные данные позволяют выделить отдельную группу больных с ФС менее 30 мкг/л по признакам, наиболее схожим с ЖДА. Другие же формы ЖДС при ФС более 30 мкг/л соответствуют критериям АХБ с или без ДЖ (крайне высокие показатели не только гепцидина, но и СРБ, сниженное содержание ЭПО).

Стандартное лечение ХСН вне зависимости от назначения препаратов железа приводит к росту Ht. При использовании СИ в качестве патогенетической терапии анемии, связанной с высокими показателями гепцидина, в группе лечения, несмотря на отсутствие признаков классической ЖДА, получен значимый прирост не только эритроцитарных показателей, но и ФС, что позволяет рекомендовать данный метод для использования у больных с анемией и ХСН при АДЖ и ФДЖ. Более выраженный прирост Hb (на 43 г/л) получен у больных с тяжелым АДЖ, то есть в группе, где патогенез анемии максимально связан с ДЖ, что позволяет все-таки считать определение ФС до начала лечения важнейшим показателем, позволяющим прогнозировать будущий ответ на коррекцию анемии.

Выводы

1. Анемия при ХСН по общим параметрам является АХБ с ДЖ.

2. При АДЖ и ФДЖ характеристики анемии по всем исследованным показателям соответствуют друг другу, при анемии без ДЖ речь идет о другом патогенезе этого состояния.

3. ПЖ показаны 62% больных с АДЖ и ФДЖ в этой когорте.

4. Использование новых современных ПЖ, таких как СИ, позволило получить более значимый результат

по коррекции анемии и ДЖ, чем без использования таковых. При тАДЖ дельта увеличения Hb составила 43 г/л даже несмотря на высокие показатели гепцидина в этой категории больных.

5. СИ в дозе 1 капсула (30 мг элементарного железа) 2 раза в день в течение 3 мес. способствует эффективному лечению анемии и коррекции ДЖ у больных с ХСН и может быть рекомендовано для использования в широкой клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захидова К.Х. Выбор оптимальной терапии при коррекции анемического синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2018;58(1):25–31. DOI 10.18087/cardio.2018.1.10076. [Zahidova K.K. The choice of optimal therapy for the correction of anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2018;58(1):25–31. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10076
2. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):31–36. [Tkachenko E.I., Borovkova N.Y., Buyanova M.V. Anemia in chronic heart failure: a look at the pathogenesis and ways of correction. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):31–36. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36
3. Anand I.S., Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138.1:80–98. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
4. Вагутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиологический журнал*. 2019;59(4S):4–20. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., Venzheha V.V. Anaemia and iron deficiency in chronic heart failure patients. *Kardiologiya*. 2019;59(4S):4–20. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2638
5. Silverberg D.S., Wexler D., Schwartz D. Is correction of iron deficiency a new addition to the treatment of the heart failure? *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16.6:14056–14074. DOI: 10.3390/ijms160614056
6. Ezekowitz J.A., O'Meara E., McDonald M.A. et al. Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(11):1342–1433. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.08.022
7. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. Рацион. *Фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–60. [Stuklov N.I. Iron deficiency and anemia in patients with chronic heart failure. *Ration. Pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(5):651–60. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660
8. Рукавицын О.А. Анемии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:250. [Rukavitsyn O.A. Anemia. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media. 2016: 250. (In Russian)]. ISBN 978-5-9704-4475-7
9. Pozzo J., Fournier P., Delmas C. et al. Absolute iron deficiency without anaemia in patients with chronic systolic heart failure is associated with poorer functional capacity. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2017;110(2):99–105. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.06.003
10. Wong C.C., Ng A.C., Kritharides L., Sindone A.P. Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ*. 2016;25(3):209–16. DOI:10.1016/j.hlc.2015.06.827
11. Ponikowski P., Kirwan B.A., Anker S.D. et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266):1895–1904. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
12. Lewis G.D., Semigran M.J., Givertz M.M. Oral iron therapy for heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for oral iron repletion effects on oxygen uptake in heart failure. *Circ. Heart Fail*. 2016;9(5):e000345. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.000345
13. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Полтаранина В.А., Барбараш О.Л., Рафф С.А., Космачева Е.Д., Эрлих А.Д. Комор-

- бидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(7):87–94. [Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., Poltaranina V.A., Barbarash O.L., Raff S.A., Kosmacheva E.D., Erlich A.D. Comorbidity in myocardial infarction complicated by acute heart failure. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(7):87–94. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3427
14. Акимова А.В., Невская А.В., Милащенко А.И. Особенности анемии хронических заболеваний в терапевтическом стационаре. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018;15(1):5–11. [Akimova A.V., Nevskaya A.V., Milashchenko A.I. Features of anemia of chronic diseases in a therapeutic hospital. *Bulletin of the Ural medical academic science*. 2018;15(1):5–11. (In Russian)]. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-1-5-11
 15. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic diseases: some aspects of pathogenesis and ways of correction. *Oncohematology*. 2016;11(1):37–46. (In Russian)]. DOI 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46
 16. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Гитель Э.П., Беленков Ю.Н. Гепсидин и его связь с воспалением у пожилых и пожилых пациентов с анемией хронического заболевания, связанного с ХСН. *Кардиология*. 2018;(S2):4–11. [Solomakhina N.I., Nakhodnova E.S., Gitel E.P., Belenkov Y.N. Hepcidin and its relationship with inflammation in old and older patients with anemia of chronic disease associated with CHF. *Kardiologiya*. 2018;(S2):4–11. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2457
 17. Anker S.D., Kirwan B.A., van Veldhuisen D.J. et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(1):125–133. DOI: 10.1002/ejhf.823
 18. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 19. Зыков М.В., Кашгалап В.В., Быкова И.С. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):59–65. [Zykov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S. Association of multimorbidity with the risk of developing cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology Bulletin*. 2018;13(2):59–65. (In Russian)]. DOI 10.17116/Cardiobulletin201813259
 20. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.В. Шлякто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018:816. [Shlyakhto E.V. Cardiology. National leadership. Short edition. Ed. E. V. Shlyakhto. 2nd ed., revised. and additional. M.: GEOTAR-Media. 2018:816. (In Russian)]. ISBN: 978-5-9704-4387-3

Поступила 07.06.2023

Информированное согласие

Информация и соблюдение этических норм — пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Информация об авторах/Information about the authors

Гуркина Анна Андреевна (Gurkina Anna A.) — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>

Стуклов Николай Игоревич (Stuklov Nikolaj I.) — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, руководитель курса гематологии, главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала НМИЦ радиологии, <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>
Кислый Николай Дмитриевич (Kislyj Nikolaj D.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>

Гимадиев Ринат Рашитович (Gimadiev Rinat R.) — заведующий клинико-диагностической лабораторией ООО «Евротест»; ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН, <https://orcid.org/0000-0002-9567-3317>

Стрельников Александр Андреевич (Strel'nikov Aleksandr A.) — врач — терапевт-гериатр медико-социального отделения ГБУ Социально-реабилитационный центр ветеранов им. В.Г. Михайлова ДТСЗН г. Москвы, <https://orcid.org/0009-0004-8647-2320>

В помощь практическому врачу

© САМОРОДСКАЯ И.В., КЛЮЧНИКОВ И.В., 2023

Самородская И.В.¹, Ключников И.В.^{2,3}

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ХРОНИЧЕСКИХ И ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2013–2021 ГОДАХ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 121552, Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

На уровень смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) влияет значительное число факторов. **Цель.** Оценка динамики и варибельности стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от хронических (ХИБС) и острых форм ишемической болезни сердца (ОФИБС) в регионах Российской Федерации (РФ) в 2013–2021 гг. **Материал и методы.** Данные Росстата за 2013–2021 гг. о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в 82 регионах РФ на основе краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР). СКС рассчитывались на основе европейского стандарта на 100 тыс. населения. **Результаты.** С 2013 по 2019 г. в большинстве регионов отмечена неустойчивая тенденция к снижению СКС от ХИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и других ОФИБС (коды МКБ — 120.0, 120.1–9) и увеличение СКС в 2020 и 2021 гг. Наибольшее снижение СКС зарегистрировано от других ОФИБС ($40,2 \pm 37,9$ в 2013 и $20,5 \pm 26,8$ в 2021 г. на 100 тыс. населения). Коэффициент вариации между региональными СКС от других ОФИБС составил 120%, от ИМ — 45%, а от ХИБС — 37%. Статистически значимые различия между 2021 и 2013 г. выявлены по СКС от ХИБС ($225,3 \pm 76,5$ и $207,4 \pm 76,9$), других ОФИБС, но не от ИМ ($38,2 \pm 18,1$ и $30,7 \pm 14$). В целом суммарно СКС от всех форм ИБС в 2021 г. превысили показатели 2013 г. в 19 регионах. Варибельность и динамика региональных СКС от разных форм ИБС могут быть обусловлены как возможностями и качеством профилактических и лечебных мероприятий, так и разными подходами к определению причины смерти. **Выводы.** В большинстве регионов отмечается неустойчивая динамика к снижению СКС от разных форм ИБС, полученные результаты требуют уточнения критериев ИБС как первоначальной причины смерти.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда; стандартизованный коэффициент смертности; первоначальная причина смерти.

Для цитирования: Самородская И.В., Ключников И.В. Динамика показателей смертности от хронических и острых форм ишемической болезни сердца в регионах Российской Федерации в 2013–2021 годах. *Клиническая медицина.* 2023;101(7–8): 395–403. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-395-403>

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна — e-mail: samor2000@yandex.ru

Samorodskaya I.V.¹, Klyuchnikov I.V.^{2,3}

DYNAMICS OF MORTALITY RATES FROM CHRONIC AND ACUTE CORONARY HEART DISEASE IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2013–2021

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, 101990, Moscow, Russia

²Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, 121552, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia 125993, Moscow, Russia

The level of mortality from ischemic heart disease (IHD) is influenced by a significant number of factors. **Objective.** Assessment of the dynamics and variability of standardized mortality rates (SMR) from chronic IHD and acute forms of ischemic heart disease (AIHD) in the regions of the Russian Federation (RF) in 2013–2021. **Material and methods.** Data from Rosstat for 2013–2021 on the average annual population and number of deaths in one-year age groups in 82 regions of the RF based on the “Brief Nomenclature of Causes of Death of Rosstat” (BNCDR). SMRs were calculated based on the European standard per 100,000 population. **Results.** From 2013 to 2019, most regions showed an unstable trend towards a decrease in SMRs from chronic IHD, myocardial infarction (MI), and other AIHD (ICD codes — 120.0, 120.1–9), and an increase in SMRs in 2020 and 2021. The greatest decrease in SMRs was registered for other AIHD (40.2 ± 37.9 in 2013 and 20.5 ± 26.8 in 2021 per 100,000 of population). The coefficient of variation between regional SMRs for other AIHD was 120%, for MI — 45%, and for chronic IHD — 37%. Statistically significant differences between 2021 and 2013 were found for SMRs from chronic IHD (225.3 ± 76.5 and 207.4 ± 76.9), other AIHD, but not for MI (38.2 ± 18.1 and 30.7 ± 14). Overall, the SMRs from all forms of IHD in 2021 exceeded the indicators of 2013 in 19 regions. The variability and dynamics of regional SMRs from different forms of IHD may be due to both the possibilities and quality of preventive and therapeutic measures, as well as different approaches to determining the cause of death. **Conclusions.** Most regions show unstable dynamics towards a decrease in SMRs from different forms of IHD, and the obtained results require clarification of the criteria for IHD as the underlying cause of death.

Key words: ischemic heart disease; myocardial infarction; standardized mortality rate; underlying cause of death.

For citation: Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V. Dynamics of mortality rates from chronic and acute forms of coronary heart disease in the regions of the Russian Federation in 2013–2021. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):395–403.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-395-403>

For correspondence: Irina V. Samorodskaya — e-mail: samor2000@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.03.2023

Ведущей проблемой современной медицины является лидирующее положение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как причины смертности в популяции. За последние 4 десятилетия во многих странах мира отмечается снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). К 2000 г. уровень смертности от ИБС и инсульта с поправкой на возраст снизился примерно до одной трети от исходного уровня 1960-х годов во всех промышленно развитых странах. Это снижение связывают с резким снижением табакокурения, улучшением контроля артериальной гипертензии, широким использованием статинов, применением тромболитика и стентирования при остром коронарном синдроме [1]. В опубликованной в 2019 г. статье отмечалось, что в России, США и Украине зафиксировано наибольшее абсолютное число смертей среди стран, предоставивших данные с 2005 по 2015 г. [2]. С целью сохранения и продления жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2019 г. в РФ инициирован федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Для первичной профилактики ССЗ запланированы следующие основные мероприятия: информирование населения, своевременное выявление факторов риска ИБС и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), диспансерное наблюдение с использованием дистанционного мониторинга, достижение целевых уровней факторов риска ССЗ (АД, липидов крови и др.). Важнейшим разделом работы является лечение неотложных состояний в кардиологии и снижение летальности от различных форм острого коронарного синдрома (ОКС), и здесь большое внимание уделено созданию и развитию первичных сосудистых отделений (ПСО) и региональных сосудистых центров (РСЦ). Для оптимизации вторичной профилактики ССЗ предусматривается развитие и внедрение в широкую клиническую практику современных диагностических технологий (нагрузочные тесты, определение натрийуретического пептида), предусмотрено кодирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) в качестве основного заболевания (I50), планируется лечение ХСН и аритмий в кардиологических отделениях, создание кабинетов и центров лечения ХСН, реваскуляризация у больных ХИБС, профилактика внезапной смерти у больных ХСН и желудочковой тахикардией (ЖТ) (имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД)), реабилитация, доступность современных лекарственных средств, мониторинг выполнения клинических рекомендаций.

Кроме того, для определения смертности от конкретных заболеваний очень важным является применение

точных критериев и формулировок диагнозов, которые могут становиться первичной причиной смерти.

Исходя из вышесказанного, целью работы является оценка динамики и вариабельности стандартизованных коэффициентов смертности (СКС) от хронических (ХИБС) и острых форм ишемической болезни сердца (ОФИБС) в регионах Российской Федерации (РФ) в 2013–2021 гг.

Материал и методы

В исследовании использованы данные Росстата за 2017–2021 гг. о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в 82 регионах РФ (без автономных округов, входящих в состав региона) на основе краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР).

На основании данных, полученных по запросу ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России из Росстата за 2019–2021 гг. о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах в соответствии с краткой номенклатурой причин смерти Росстата (КНПСР), к ХИБС относятся следующие наименования (табл. 1).

Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 г. № 201666114). Для расчетов СКС использован европейский стандарт (European Standard Population). Для каждой «причины» и каждой из 4 групп причин определены среднерегionalное значение (M), стандартное отклонение (σ). Сравнение среднерегionalных значений СКС проведено с помощью программы SPSS. Для описания результатов исследования использованы абсолютные числа (n) и относительные значения (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты

В табл. 2 представлена динамика среднерегionalных значений СКС от совокупности острых и хронических форм ИБС в РФ за 2013–2021 гг. С 2013 по 2019 г. отмечалось снижение показателя среднерегionalных значений СКС от ИБС с $303,7 \pm 80,5$ до $227,1 \pm 72,3$. В 2020 и 2021 гг. отмечается рост среднерегionalных значений СКС (до $255,9 \pm 80,7$ в 2020 и $258,7 \pm 83,2$ в 2021 г.), что совпадает по времени с возникновением

Таблица 1

Соответствие кодов МКБ-10, относящихся к ХИБС, учетным строкам КНПСР

Наименование причины, учитываемой отдельной строкой по КНПСР	Код МКБ
Острый инфаркт миокарда (ИМ)	I21.0–9
Повторный ИМ	I22.0–9
Другие ОФИБС	I20.0 Нестабильная стенокардия
	I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом
	I20.8 Другие формы стенокардии
	I20.9 Стенокардия неуточненная
	I24.0 Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда
	I24.1 Синдром Дресслера
	I24.8 Другие формы острой ишемической болезни сердца (коронарная недостаточность)
	I24.9 Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная
	Атеросклеротическая болезнь сердца
Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	I25.0
Хроническая ишемическая болезнь сердца, неуточненная	I25.9
Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	I25.2 Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
	I25.3 Аневризма сердца
	I25.4 Аневризма коронарной артерии и расслоение
	I25.5 Ишемическая кардиомиопатия
	I25.6 Бессимптомная ишемия миокарда
	I25.8 Другие формы хронической ишемической болезни сердца

Примечание: согласно КНПСР все коды группы I20 (стенокардия [грудная жаба]) объединены в строку учета с другими формами острой ИБС (вместе с кодами I24.1–9), однако согласно правилам МКБ стенокардия не должна указываться в МСС в качестве первоначальной причины смерти (ППС).

Таблица 2

Динамика среднерегionalных значений СКС от ИБС 2013–2021 гг.

Год	М ± σ	Минимум*	Максимум	Отношение макс/мин
2013	303,7 ± 80,5	61,3	499,2 Республика Тыва	8,1
2014	280,3 ± 72,8	104,4	466,1 Псковская область	4,5
2015	272,8 ± 81,1	85,0	525,6 Республика Крым	6,2
2016	257,4 ± 78,2	72,4	486,7 Республика Крым	6,7
2017	235,7 ± 70,2	65,6	463,6 Псковская область	7,1
2018	233,5 ± 71,6	53,8	463,8 Псковская область	8,6
2019	227,1 ± 72,3	50,2	460,1 Псковская область	9,2
2020	255,9 ± 80,7	51,8	546,2 Псковская область	10,5
2021	258,7 ± 83,2	61,8	540,3 Псковская область	8,7

* — все годы — Республика Ингушетия.

и развитием пандемии COVID-19. Несмотря на рост СКС в 2020 и 2021 гг., снижение СКС в 2021 г. по сравнению с 2013 г. статистически значимо ($p = 0,013$ с поправкой на множественные сравнения).

В табл. 3 представлен процентный вклад среднерегionalных показателей ИБС в смертность от всех причин. Как видно из таблицы, в среднем доля смертей от ИБС снижалась на протяжении всего рассматриваемого периода, в том числе в 2020 и 2021 гг., несмотря на рост

среднерегionalных значений СКС (табл. 2). Обращает внимание Сахалинская область, где доля ИБС в смертности от всех причин минимальна в 2020 и 2021 гг. и в которой за период 2013 по 2021 г. произошло снижение СКС с 428,8 на 100 тыс. населения до 89 на 100 тыс. (меньше СКС в 2021 г. был только в Кабардино-Балкарской Республике и Республике Ингушетия). Ивановская область также входит в группу регионов с минимальными показателями смертности (СКС варьировал

от минимума 116 на 100 тыс. населения в 2018 г. до максимума 145,9 на 100 тыс. населения в 2021 г.) и минимальным вкладом ИБС в смертность от всех причин (*max* 11,9% в 2015 и *min* 10,4% в 2021 г.). В Псковской области отмечалась очень небольшая динамика как по СКС (минимум 452,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. и максимум 546,2 на 100 тыс. населения в 2020 г.), так и по процентному вкладу ИБС в смертность от всех причин (*max* 43,3 в 2020 и *min* 34,8% в 2013 г.). В Белгородской области отмечено значительное снижение как СКС, так и доли ИБС в смертность от всех причин.

В табл. 4 представлена динамика среднерегionalных значений СКС от хронических форм ИБС и их вклада в смертность от всех форм ИБС 2013–2021 гг., а также указаны минимальные и максимальные значения СКС по регионам. Общая тенденция по среднерегionalным значениям СКС от ХИБС аналогична динамике среднерегionalной СКС от совокупности всех форм ИБС. С 2013 до 2019 г. отмечается снижение среднерегionalных значений СКС и затем подъем этих показателей в 2020 г. ($204,3 \pm 75,4$) и 2021 г. ($207,4 \pm 76,9$). Статистически значимые различия в средних величинах СКС от ХИБС выявлены только между 2013 и 2017 г. ($p = 0,014$ с поправкой на множественные сравнения), 2013 и 2018 г. (0,008) и 2013 и 2019 г. (0,01). Наименьший показатель среднерегionalной СКС наблюдался в 2019 г. ($176,8 \pm 65,3$). Кроме того, нужно отметить, что с 2013 по 2021 г. отмечалась небольшая, но постоянная тенденция к увеличению среднего процента СКС от ХИБС с $73,7 \pm 13,6\%$ до $79,5 \pm 12,1\%$. Хочется также подчеркнуть, что региональные различия по проценту СКС от ХИБС могут достигать трехкратных значений. Например, в 2018 г. минимум (30,3%) был в Республике Ингушетия, а максимум (92,6%) — в Республике Дагестан.

В табл. 6 и 5 представлена динамика среднерегionalных значений СКС от ИМ и от «других ОФИБС» и их вклада в смертность от ИБС в 2013–2021 гг. Так, в табл. 4 показано постепенное снижение среднерегionalного

СКС от ИМ с $38,2 \pm 18,1$ в 2013 г. до $30,7 \pm 14,0$ в 2021 г., однако при сравнении среднерегionalных СКС попарно по годам статистически значимых различий не выявлено. Менее выраженное снижение отмечается по среднему проценту СКС от ИМ с $12,9 \pm 5,8\%$ до $12,4 \pm 6,0\%$, хотя в 2016 г. цифры достигли $14,4 \pm 5,7\%$ и были более 14 еще 2 года. В табл. 5 более ярко представлена динамика среднего показателя снижения среднерегionalной СКС от других ОФИБС, хотя отмечаются очень выраженные среднерегionalные колебания: $40,2 \pm 37,9$ в 2013 г. и $20,5 \pm 26,8$ в 2021 г. Средний процент СКС от «других ОФИБС» также демонстрирует существенное снижение с 2013 по 2021 г. ($13,4 \pm 11,3\%$ и $8,2 \pm 10,2\%$ соответственно). Статистически значимые различия в средних величинах СКС от других ОФИБС по сравнению с 2013 г. выявлены в 2015 ($p < 0,001$ с поправкой на множественные сравнения), в 2016 ($p = 0,01$), а также в 2017, 2018, 2019, 2020 и 2021 гг. ($p < 0,001$).

В целом в регионах РФ отмечена тенденция к снижению СКС от ХИБС, ИМ и других ОФИБС, при этом ежегодное последовательное год от года снижение данного показателя не было выявлено ни в одном регионе (в большинстве регионов показатели имели неустойчивую тенденцию — со снижением и некоторым увеличением). Наиболее выраженное уменьшение показателей от всех 3 форм ИБС отмечено в Сахалинской области: в 2013 г. СКС от ИБС составил 428,8 на 100 тыс. населения, а в 2021 г. — 89,0 на 100 тыс. населения (снижение в 4,8 раза), от ХИБС — 285,8 и 46,7 (снижение в 6 раз); от ИМ — 56,4 и 41,3; от других острых форм ИБС — 86,5 и 1,0 (снижение в 86 раз). Единственный регион, в котором зарегистрирована почти ежегодная тенденция к увеличению СКС от ИБС в целом, но не от других острых форм ИБС — Псковская область. В 3 регионах (Кемеровская, Липецкая и Новосибирская область), несмотря на некоторое снижение СКС от ХИБС, ИМ и других острых форм ИБС в течение 2013–2019 гг., показатели 2021 г. превысили показатели 2013 г. В целом (суммарно) по ИБС СКС в 2021 г. превысили показатели 2013 г. в 19 регио-

Таблица 3

Вклад (%) ИБС в смертность от всех причин

Год	Среднерегionalный СКС от ИБС как % от всех причин ($M \pm \sigma$)	Минимум (%)	Максимум (%)	Отношение макс/мин
2013	$26,6 \pm 6,0$	10,4	43,8	4,2
2014	$24,9 \pm 5,6$	11,7	39,2	3,4
2015	$24,6 \pm 6,3$	11,9	46,4	3,9
2016	$23,9 \pm 6,2$	11,4	43,7	3,8
2017	$23,5 \pm 7,0$	9,4	43,1	4,6
2018	$22,9 \pm 5,9$	8,9	40,3	4,5
2019	$22,9 \pm 6,1$	6,6	41,1	6,2
2020	$22,1 \pm 6,1$	7,7	43,3	5,6
2021	$19,7 \pm 5,4$	6,4	38	5,9

Таблица 4

Динамика среднерегиональных значений СКС от хронических форм ИБС и их вклада в смертность от ИБС 2013–2021 гг.

Год	Среднее СКС М ± σ	Минимум*	Максимум	Регион	Средний % от ИБС	Минимум (%)	Регион	Максимум (%)	Регион
2013	225,3 ± 76,5	29,1	427,0	Пензенская область	73,7 ± 13,6%	33,9	Магаданская область	93,2	Пензенская область, Республика Дагестан
2014	205,9 ± 67,9	45,9	388,3	Псковская область	73,3 ± 14,2%	28,6	Магаданская область	92,7	Республика Дагестан
2015	205,2 ± 78,1	29,9	494,6	Республика Крым	74,6 ± 13,9%	30,1	Магаданская область	94,1	Республика Крым
2016	197,4 ± 76,5	16,0	455,7	Республика Крым	75,6 ± 14,0%	22,2	Республика Ингушетия	93,6	Республика Крым
2017	183,9 ± 68,5	6,7	419,8	Республика Крым	76,8 ± 13,7%	10,2	Республика Ингушетия	94,2	Республика Дагестан, Республика Крым
2018	181,8 ± 66,6	16,3	408,6	Псковская область	77,0 ± 12,7%	30,3	Республика Ингушетия	92,6	Республика Дагестан
2019	176,8 ± 65,3	12,1	408,4	Псковская область	77,2 ± 12,9%	24,2	Республика Ингушетия	93,2	Республика Крым
2020	204,3 ± 75,4	24,7	487,4	Псковская область	79,2 ± 12,2%	36,1	Красноярский край	95,8	Чукотский АО
2021	207,4 ± 76,9	22,4	472,8	Псковская область	79,5 ± 12,1%	36,3	Республика Ингушетия	93,4	Пензенская область

* — минимум во все года — Республика Ингушетия.

нах (Владимирская*, Волгоградская*, Еврейская автономная*, Ивановская, Калининградская*, Камчатская*, Кемеровская, Костромская, Липецкая, Новосибирская, Псковская, Саратовская*, Свердловская*, Томская области, Красноярский* и Пермский* края, Республики Калмыкия* и Татарстан*, Санкт-Петербург*), при этом в 12 из них отмечено снижение СКС от ИМ (регионы, в которых отмечалось снижение СКС от ИМ, отмечены*). Превышение СКС от ИМ в 2021 г. по сравнению с 2013 г. отмечено в 18 регионах, в 11 из них при росте СКС от ИМ не зарегистрировано роста СКС от ИБС в целом (Забайкальский край, Кировская, Курганская, Курская, Орловская, Ростовская, Смоленская, Тверская, Ярославская области, Республики Коми и Северная Осетия — Алания). Обращает внимание, что коэффициент вариации между СКС от других ОФИБС, учитывая показатели всех лет анализа, составил 120%, от ИМ — 45%, а от ХИБС — 37%. Из всех 3 подгрупп именно от других ОФИБС отмечалось наибольшее снижение СКС. Так, СКС от других ОФИБС в 2021 г. был меньше, чем в 2013 г., более чем в 5 раз в 10 регионах, в то время как отношение максимального и минимального СКС от ИМ в регионе не превышало 2. Например, снижение СКС в Амурской области от других ОФИБС в 2021 г. было меньше, чем в 2013 г., в 13 раз (31,2 и 1,2 на 100 тыс. населения), от ИМ — 43,0 и 40,4, а от ХИБС — 294,9 и 217 на 100 тыс. населения в 2013 и 2021 гг. В Чувашской Республике СКС от других ОФИБС в 2021 г. был меньше, чем в 2013 г., в 25 раз (26,1 и 1,1 на 100 тыс. населения), от ИМ — 33,4 и 24,7, а от ХИБС — 134,3 и 133,7 на 100 тыс. населения в 2013 и 2021 гг.

Обсуждение

Мы посчитали интересным рассмотреть особенности динамики СКС в среднем по стране и по регионам РФ отдельно при острых и хронических формах ИБС. Большое внимание в последние годы было уделено лечению ОКС, ИМ и осложнений этих острых состояний. Активно создавались ПСО и РСЦ, деятельность которых была направлена в первую очередь на лечение больных ИБС с острыми формами. При этом нельзя не отметить, что успешное лечение ОКС приводит к увеличению количества больных не только с ХИБС, но и с ХСН и нарушениями ритма сердца (НРС) на фоне ИБС с достаточно тяжелыми клиническими проявлениями и увеличением риска больших сердечно-сосудистых осложнений (БССО). В то же время именно вклад таких смертей, связанных с ХСН, хирургическим и эндоваскулярным лечением ИБС или фатальными аритмиями, существующая система учета не позволяет определить. Но именно такая информация важна для оптимизации медицинской и социальной помощи и может помочь в снижении смертности.

Благодаря исследованиям, начатым во Фремингеме с конца 1940-х годов, стало понятно значение факторов риска (ФР) (артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и проч.) для развития атеросклероза в целом и коронарного атеросклероза в частности. Появилась важнейшая концепция о необходимости коррекции ФР, проведении специальных профилактических мероприятий для коррекции возникновения и развития ИБС. Эти мероприятия, как известно, включают изменение образа жизни и использование медикаментозных средств для коррекции факторов риска атеросклероза. Внедрение

Таблица 5

Динамика среднерегиональных значений СКС (на 100 тыс. населения) от ИМ и вклада в смертность от ИБС 2013–2021 гг.

Год	Средне-региональные значения СКС	Минимум	Максимум	Средний % от ИБС	Минимум (%)	Максимум (%)				
2013	38,2 ± 18,1	7,85	Республика Ингушетия	112,89	Магаданская область	12,9 ± 5,8	3,9	Белгородская область	39,6	Магаданская область
2014	37,5 ± 17,0	7,39	Республика Ингушетия	103,81	Магаданская область	13,5 ± 5,7	4,4	Белгородская область, Республика Ингушетия	42,2	Магаданская область
2015	36,5 ± 16,8	5,10	Республика Ингушетия	107,90	Магаданская область	13,7 ± 5,7	4,6	Республика Крым	39,4	Магаданская область
2016	35,8 ± 15,5	7,71	Республика Дагестан	90,23	Магаданская область	14,4 ± 5,7	4,4	Республика Дагестан	36,2	Магаданская область
2017	32,4 ± 12,9	5,54	Республика Ингушетия	78,73	Приморский край	14,2 ± 5,5	4,0	Республика Дагестан	37,0	Сахалинская область
2018	31,8 ± 13,4	7,45	Республика Дагестан	79,28	Магаданская область	14,0 ± 5,4	4,5	Республика Дагестан	38,0	Сахалинская область
2019	30,8 ± 14,5	6,41	Республика Ингушетия	100,71	Магаданская область	13,9 ± 5,9	5,4	Республика Дагестан	42,8	Сахалинская область
2020	31,8 ± 15,4	6,95	Республика Дагестан	78,09	Магаданская область	12,8 ± 6,0	2,5	Чукотский АО	43,1	Сахалинская область
2021	30,7 ± 14,0	5,54	Республика Дагестан	74,06	Томская область	12,4 ± 6,0	3,6	Республика Дагестан	46,4	Сахалинская область

Таблица 6

Динамика среднерегиональных значений СКС (на 100 тыс. населения) от «других ОФИБС» и вклада в смертность от ИБС 2013–2021 гг.

Год	Среднее СКС	Минимум	Максимум	Средний % от ИБС	Минимум (%)	Максимум (%)				
2013	40,2 ± 37,9	4,0	Пензенская область	183,3	Республика Тыва	13,4 ± 11,3	0,9	Пензенская область	42,3	Красноярский край
2014	36,9 ± 36,8	3,0	Тамбовская область	172,3	Республика Тыва	13,1 ± 12,3	0,9	Пензенская область	48,9	Республика Ингушетия
2015	31,0 ± 31,9	2,4	Тульская область	144,4	Красноярский край	11,8 ± 11,9	0,7	Пензенская область	58,8	Республика Ингушетия
2016	24,1 ± 26,6	1,1	Республика Мордовия	144,3	Красноярский край	10,1 ± 11,5	0,5	Кировская область	63,7	Республика Ингушетия
2017	19,3 ± 23,7	0,5	Амурская область	144,1	Красноярский край	9,0 ± 12,2	0,3	Амурская область, Астраханская область	81,4	Республика Ингушетия
2018	19,9 ± 26,1	0,2	Сахалинская область	163,0	Красноярский край	8,9 ± 11,2	0,1	Сахалинская область	55,5	Республика Ингушетия
2019	19,5 ± 26,2	0,7	Астраханская область	169,2	Красноярский край	8,9 ± 11,4	0,3	Астраханская область	63,0	Республика Ингушетия
2020	19,8 ± 27,5	0,6	Еврейская АО	170,4	Красноярский край	8,0 ± 10,0	0,1	Еврейская АО	48,1	Красноярский край
2021	20,5 ± 26,8	0,0	Кировская область	166,0	Красноярский край	8,2 ± 10,2	0,0	Кировская область	52,2	Республика Ингушетия

системы тотальной коррекции АГ и гиперхолестеринемии привело в течение 20 лет к снижению летальности от ССЗ в США более чем в 2 раза. Этот подход является крайне важным для снижения смертности от ССЗ и в настоящее время. В современных руководствах по кардиологии и реабилитации подчеркивается, что для пациентов с ИБС и другими атеросклеротическими заболеваниями крайне актуальными являются междисциплинарные программы кардиореабилитации и вторичной профилактики, основанные на модификации образа жизни, контроле ФР, физических тренировках, психологической поддержке, оптимизации медикаментозной терапии и образовании пациента, что очень важно начинать как можно раньше после выявления заболевания, после обострения болезни или после хирургической коррекции. [3]. К сожалению, в клинической практике до-

циплинарные программы кардиореабилитации и вторичной профилактики, основанные на модификации образа жизни, контроле ФР, физических тренировках, психологической поддержке, оптимизации медикаментозной терапии и образовании пациента, что очень важно начинать как можно раньше после выявления заболевания, после обострения болезни или после хирургической коррекции. [3]. К сожалению, в клинической практике до-

статочно часто приходится сталкиваться с низким уровнем приверженности пациентов к приему препаратов для коррекции ФР атеросклероза, ИБС, особенно часто это связано с использованием статинов, да и с другими фармакологическими средствами, которые пациенты относят к «химии, которая плохо влияет на печень». Кроме того, в среднеотдаленном периоде после реваскуляризации миокарда или после перенесенного обострения ИБС пациенты отказываются частично или полностью от проведения регулярных профилактических мероприятий на фоне общего хорошего самочувствия. Все это не может не вызывать тревогу в связи с усугублением риска развития осложнений, прогрессирования заболевания и увеличения смертности.

Минимальные значения СКС от ИБС по регионам РФ наблюдались за указанный период в Республике Ингушетия, максимальные — в Псковской области и в Республике Крым. Очевидно, что различия в СКС между различными регионами РФ зависят не только и не столько от возможностей по оказанию медицинской помощи, так как имеется отличие на порядок, например в 2020 г. 51,8 в Республике Ингушетия и 546,2 — в Псковской области, но и от других чисто территориальных факторов, например от возрастных особенностей населения, площади региона и такого фактора, как подходы к кодированию первоначальной причины смерти (ППС).

Если говорить про особенности выявления и лечения ОКС, то в Российском регистре острого коронарного синдрома (ОКС) соотношение больных с ОКС и подъемом сегмента *ST* (ОКСп*ST*) и больных с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*) на момент поступления в стационар составило 39,6 и 52,8% (7,6% — другие диагнозы) и было максимально сопоставимо по данному параметру с результатами регистра EHS ACS I (42,3 и 51,2%; 6,5% — другие диагнозы). [4]. Госпитальная летальность среди пациентов с ОКСбп*ST* ниже, чем при ОКСп*ST*, однако не имеет различий уже через полгода наблюдения — 13 и 12% соответственно по группам [5]. В отдаленном периоде смертность после ОКСбп*ST* становится выше, чем после ОКСп*ST*, и некоторые авторы говорят о двукратном различии к 4-му году наблюдения [6].

В исследовании из Кемерово представлены результаты, что особенно ценно, и отдаленные, различных тактик (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), коронарное шунтирование (КШ) и консервативная терапия) лечения у больных с ОКСбп*ST* и множественным поражением коронарных артерий. В среднем через $27,6 \pm 3,5$ мес. наблюдения больных смертность в общей выборке пациентов с ОКСбп*ST* при МП составила 12% (увеличение числа смертей на 4% по сравнению с летальностью в госпитальном периоде). Группа консервативной терапии без реваскуляризации миокарда сохранила лидерство по количеству смертельных исходов в отдаленные сроки наблюдения, как и на госпитальном этапе, и по данному показателю принципиально превысила результаты в группах ЧКВ и КШ (33,3% при консервативной терапии, 9,3% после ЧКВ и 8% после КШ). Эндovasкулярный подход к реваскуляризации у пациен-

тов с ОКСбп*ST* при множественном коронарном атеросклерозе имеет ряд объективных ограничений в данной выборке больных (невозможность в большинстве случаев выполнить полную реваскуляризацию миокарда, риск рестеноза и тромбоза стента, риск развития фатальных осложнений при стентировании артерии с большим объемом миокарда в зоне ишемии), что приводит к субоптимальным результатам лечения) [4].

У данной категории больных большое значение для улучшения прогноза в ближайшем и отдаленном периоде может иметь полная реваскуляризация миокарда с использованием открытых кардиохирургических вмешательств, операции коронарного шунтирования. К сожалению, в настоящее время имеются объективные ограничения по расширенному использованию данного вида лечения у больных с ОКСбп*ST* на госпитальном этапе, что требует своих организационных подходов. Так, например, повышение эффективности лечения с использованием операции КШ может зависеть от необходимой маршрутизации больных из сосудистых центров, в которых выполнена коронарография, но нет возможности выполнить открытое кардиохирургическое вмешательство, в кардиохирургические отделения и центры. Это должно касаться больных с множественным поражением коронарного русла и другими негативными прогностическими факторами (сахарный диабет, ишемическая дисфункция миокарда и т.д.). Альтернативой выполнения полной реваскуляризации миокарда является направление такого пациента в плановом порядке в кардиохирургический центр.

Увеличение смертности от ИБС в целом в 2020–2021 гг. нельзя не связать с возникновением пандемии COVID-19 в мире и в РФ, проблемами организации помощи и кодирования причин смерти в этот период [7]. Однако и до пандемии в регионах наблюдалась значительная вариабельность СКС от отдельных форм ИБС, что связано в том числе с системой регистрации случаев смерти, существующими способами организации процесса кодирования причин смерти на основании клинической формулировки диагноза, отсутствием критериев ИБС как ППС. В литературе встречаются мнения о том, что неопределенные и неточные термины МКБ, используемые для диагностики и кодирования, вносят путаницу в политику здравоохранения и способствуют неадекватной медицинской помощи [8]. Это особенно актуально для ИБС. Так, согласно определению ВОЗ и Международного общества кардиологов от 1979 г. ИБС — это повреждение миокарда, обусловленное дисбалансом между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде, который может быть вызван функциональными изменениями, органическим поражением коронарных артерий, а также рядом других причин [9]. В руководстве для патологоанатомов понятие ИБС включает патологические процессы, возникающие вследствие острой или хронической ишемии миокарда, обусловленной спазмом, сужением или обструкцией коронарных артерий при их атеросклерозе [10]. В зарубежных публикациях часто используется не термин ИБС, а болезнь коронарных артерий (coronary artery diseases). В 2019 г. Европейское

общество кардиологов предложило термин [11] «хронические коронарные синдромы», а в 2020 г. [12] — «ишемия, связанная с необструктивным поражением коронарных артерий (ИСНОПКА)». Таким образом, в настоящее время нет единой клинической терминологии, существует некое общее «ощущение», что такое ИБС при жизни, и нет никаких критериев, в каких случаях считать причиной смерти ИБС. Так, например, по мнению экспертов США, такие коды ХИБС, как I25.1, I25.8 (часто используемые в качестве ППС и России, и в США), не дают понимания о причинах смерти с точки зрения организации помощи и снижения смертности и их не следует использовать в качестве ППС [13]. В исследовании, выполненном в Финляндии, авторы сформулировали следующие критерии внезапной смерти, обусловленной ИБС: «наличие в коронарной артерии острого тромба, разрыва или эрозии бляшки, внутривенного кровоизлияния или критического коронарного стеноза (> 75%) в главной коронарной артерии без какой-либо другой причины внезапной сердечной смерти (ВСС) (например, кардиомиопатии, заболевания клапанов, разрыва аорты, тромбоза легочной артерии, инсульта и интоксикации)». Таких рекомендаций для установления ИБС в качестве ППС (в случае внезапной смерти или на фоне сердечной недостаточности) в России нет, и если считать микрососудистую коронарную дисфункцию и любой атеросклероз коронарных артерий ППС, то значит у нас и дальше будет очень высокая смертность от ХИБС.

Безусловно, размытость критериев предполагает достаточно свободную трактовку причины смерти «от ИБС», способствует значительным различиям в показателях смертности от ИБС между странами и регионами. Исходя из вышеизложенного, формализация критериев форм ИБС в качестве ППС имеет большое значение для понимания причин смертей на уровне популяции, оценки эффективности тех или иных программ и организации помощи пациентам, планирования и организации профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение показателей смертности. Возможно, более целесообразно первоначальной (основной) причиной смерти от ХИБС считать случаи: а) прижизненно диагностированной ХИБС, которые сопровождались тяжелой прогрессирующей сердечной недостаточностью, приводящей к постепенному угасанию всех функций и систем организма; б) после планового коронарного шунтирования или стентирования; в) при сочетании обструктивного коронарного атеросклероза с крупным постинфарктным рубцом и/или диффузным фиброзом и ВСС. В то же время случаи аритмической/внезапной смерти (на фоне атеросклероза или микрососудистой дисфункции) без таких критериев относить к острым формам ИБС или к внезапной сердечной смерти. С нашей точки зрения это по крайней мере позволит вести учет таких внезапных (скорее всего аритмических) смертей (в настоящее время такого учета нет, только экспертные мнения). Согласованного экспертного мнения специалистов по этим вопросам нет, и, безусловно, они требуют обсуждения.

Таким образом, есть несколько составляющих, которые влияют на уровень смертности по регионам РФ. Несомненно, на это влияют качество диагностики и выполнения лечебных мероприятий, но кроме того, это несовершенство критериев первичной (основной) причины смерти. Различия в смертности по регионам РФ могут быть в равной степени обусловлены как организацией медицинской и социальной помощи, так и разными подходами к определению критериев ППС.

Для корректного учета смертности от ИБС в качестве ППС и анализа результативности мероприятий по профилактике, диагностике и лечению ИБС, на наш взгляд, требуется как минимум экспертное согласование критериев летального исхода от отдельных форм ИБС:

- хронической ИБС как связанной, так и не связанной с атеросклерозом;
- острой коронарной недостаточности (код I24.8) как причины летального исхода в случае смерти, наступившей до момента обращения за медицинской помощью, и отсутствия результатов обследований, кроме выявления морфологических признаков ИМ в случае проведения патолого-анатомического исследования.

Кроме того, с нашей точки зрения, необходимо:

- согласовать правила выбора кода (I46.1) внезапная сердечная смерть (ВСС), которая согласно клиническим рекомендациям [14] определяется как внезапная смерть, возникшая у субъекта с известным при жизни врожденным или приобретенным потенциально фатальным заболеванием сердца, или патология сердечно-сосудистой системы была выявлена на аутопсии и могла быть причиной смерти, или если очевидные экстракардиальные причины смерти по данным аутопсии не выявлены и нарушение ритма служит наиболее вероятной причиной смерти. В настоящее время данное определение противоречит правилам заполнения МСЗ и нуждается в уточнении;
- из группы ИБС целесообразно выделить случаи смерти, которые произошли на фоне генерализованного (мультифокального) атеросклероза (учитывая значительную распространенность таких случаев в популяции, значительно более высокий риск смерти у таких пациентов и необходимость более частого применения этапных дорогостоящих методов лечения) и определить критерии учета таких случаев в качестве ППС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mensah G.A., Wei G.S., Sorlie P.D., Fine L.J., Rosenberg Y., Kaufmann P.G., Mussolino M.E., Hsu L.L., Addou E., Engelgau M.M., Gordon D. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications. *Circ. Res.* 2017;120(2):366–380. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309115
2. Nowbar A.N., Gitto M., Howard J.P., Francis D.P., Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2019;12(6):e005375. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375

3. Кардиореабилитация и вторичная профилактика. под ред. Д.М. Аронова. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Cardiac rehabilitation and secondary prevention. Edited by D.M. Aronova. Moskva, GEOTAR-Media, 2021. (In Russian)]. DOI: 10.33029/9704-6218-8-CAR-2021-1-464. ISBN 978-5-9704-6218-8
4. Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Неверова Ю.Н., Кочергин Н.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Отдаленные результаты различных подходов к реваскуляризации при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и множественном коронарном атеросклерозе. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):29–34. [Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Neverova Yu.N., Kochergin N.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S. Long-term results of different approaches to revascularization in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and multiple coronary atherosclerosis. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(4):29–34. (In Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201789429-34
5. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur. Heart J.* 2006;27:2285–2293. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
6. Terkelsen C.J., Lassen J.F., Norgaard B.L. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur. Heart J.* 2005;26:18–26. DOI: 10.1016/j.ahajournal.2005.04.052
7. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П., Перхов В.И. Методы и проблемы нозологического анализа смертности в период пандемии COVID-19. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(1):51–58. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Perkhov V.I. Methods and problems of the nosological analysis of mortality in the period of COVID-19 pandemic. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(1):51–58. (In Russian)]. DOI: 10.47093/2713-069X.2021.2.1.51-58
8. Garvey W.T., Mechanick J.I. Proposal for a Scientifically Correct and Medically Actionable Disease Classification System (ICD) for Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(3):484–492. DOI: 10.1002/oby.22727
9. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation*. 1979;59(3):607–609. DOI: 10.1161/01.CIR.59.3.607 <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.CIR.59.3.607>
10. Клевно В.А., Зайратьянц О.В., Забозлаев Ф.Г. и др. Правила формулировки судебно-медицинского и патологоанатомического диагнозов, выбора и кодирования причин смерти по МКБ-10. Руководство для врачей. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2023. [Klevno V.A., Zajrat'yanc O.V., Zabozaev F.G. et al. Rules for the formulation of forensic and pathoanatomical diagnoses, selection and coding of causes of death according to ICD-10. Guide for doctors. Moskva, GEOTAR-Media. 2021. (In Russian)]. ISBN: 5970471127
11. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
12. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Berry C., Escaned J., Maas A.H.E.M., Prescott E., Karam N., Appelman Y., Fraccaro C., Louise Buchanan G., Manzo-Silberman S., Al-Lamee R., Regar E., Lansky A., Abbott J.D., Badimon L., Duncker D.J., Mehran R., Capodanno D., Baumbach A. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur. Heart J.* 2020;41(37):3504–3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
13. Flagg L.A., Anderson R.N. Unsuitable Underlying Causes of Death for Assessing the Quality of Cause-of-death Reporting. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2021;69(14):1–25. PMID: 33541519
14. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2020. [Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russian)].

Поступила 24.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Самородская Ирина Владимировна (Samorodskaya Irina V.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>
Ключников Иван Вячеславович (Kluchnikov Ivan V.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца и мининвазивной коронарной хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8652-9639>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В.

БИЛИАРНЫЙ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

В статье обсуждаются спорные вопросы терминологии билиарного рефлюкс-гастрита, а также факторы, предрасполагающие к его возникновению. Патогенез данного заболевания включает в себя 2 основных компонента: нарушения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, приводящие к дуоденогастральному рефлюксу, и непосредственное повреждающее действие гидрофобных желчных кислот и лизолецитина на защитный барьер слизистой оболочки желудка. Клиническая картина билиарного рефлюкс-гастрита неспецифична и чаще всего соответствует синдрому диспепсии. В диагностике этого заболевания применяются эзофагогастродуоденоскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием, 24-часовая pH-метрия желудка, мониторинг уровня билирубина в желудочном содержимом. Лечение билиарного рефлюкс-гастрита включает в себя назначение урсодезоксихолевой кислоты, прокинетики, антацидов, ингибиторов протонной помпы, цитопротекторов. Учитывая недостаточную изученность и противоречивую освещенность многих аспектов билиарного рефлюкс-гастрита, эта проблема требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: билиарный рефлюкс-гастрит; патогенез; морфологические изменения; диагностика; лечение.

Для цитирования: Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В.

Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):404–409.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409>

Для корреспонденции: Шептулин Аркадий Александрович — e-mail: arkalshep@gmail.com

Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova X.V.**BILIARY REFLUX GASTRITIS: FEATURES OF PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

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

The article discusses the controversial terminology of biliary reflux gastritis and the factors predisposing to its occurrence. Pathogenesis of this disease includes 2 main components: disorders of motility of the stomach and duodenum, leading to duodeno-gastric reflux, and direct damaging effect of hydrophobic bile acids and lysolecithin on the protective barrier of the stomach mucosa. Clinical picture of biliary reflux gastritis is nonspecific and most often corresponds to dyspepsia syndrome. Esophagogastroduodenoscopy with biopsy and subsequent histological examination, 24-hour pH-metry of the stomach, monitoring of bilirubin level in gastric contents are used in diagnostics of this disease. Treatment of biliary reflux gastritis includes prescription of ursodeoxycholic acid, prokinetics, antacids, proton pump inhibitors, cytoprotectors. Given the insufficient study and controversial coverage of many aspects of biliary reflux gastritis, this problem requires further research.

Key words: bile reflux gastritis; pathogenesis; morphological changes; diagnostics; treatment.

For citation: Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova X.V. Biliary reflux gastritis:

features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):404–409.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409>

For correspondence: Arkady A. Sheptulin — e-mail: arkalshep@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.03.2023

Актуальность такого заболевания, как билиарный рефлюкс-гастрит, обуславливается недостаточной изученностью и противоречивой освещенностью многих его аспектов. Можно согласиться с мнением X. Shi и соавт. [1], что отсутствие клинических рекомендаций по ведению пациентов с билиарным рефлюкс-гастритом (guidelines) и «золотого стандарта» его диагностики приводит к упрощенному пониманию клиницистами этой проблемы и даже ее игнорированию.

Противоречия начинаются уже на этапе терминологической трактовки данного заболевания и отнесения его в ту или иную классификационную рубрику хронического гастрита. Так, в очень известном американ-

ском руководстве по гастроэнтерологии (Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease) [2] гастрит, обусловленный рефлюксом желчи, отнесен вместе с другими формами гастрита, обусловленными факторами, имеющими между собой мало общего (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), алкоголь, стресс, влияние ионизирующей радиации и др.), в рубрику «реактивные гастропатии». При этом в качестве синонима последнего термина приведен «острый эрозивный гастрит», хотя данные понятия отражают совершенно разные характеристики гастрита.

В «Сиднейской классификации» гастрита (1990) рефлюкс-гастрит вместе с лекарственным гастритом обозна-

чен как реактивный гастрит и включен в группу «особые формы гастрита» [3]. В «Хьюстонской классификации» гастрита (1994) реактивный рефлюкс-гастрит обозначен как синоним химического гастрита и реактивного гастрита типа С [4]. Л.И. Аруин и соавт. [5] полагают, что понятие «реактивный гастрит» является слишком общим и что термин «рефлюкс-гастрит» следует считать более точным, нежели «химический гастрит» или «гастрит типа С».

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), термин «рефлюкс-гастрит» отсутствует. В последней МКБ-11 в рубрике «специальные формы гастрита» наряду с «аллергическим гастритом», «лимфоцитарным гастритом», «болезнью Менетрие», «эозинофильным гастритом» приводится и «гастрит, обусловленный билиарным рефлюксом» (gastritis due to biliary reflux). В известном Киотском согласительном совещании (2014) в рубрике гастритов, имеющих различные этиологические факторы, наряду с химическим, лекарственным, радиационным и алкогольным гастритом выделен «гастрит, обусловленный дуоденальным рефлюксом» (gastritis due to duodenal reflux) [6]. В последние годы в большинстве работ для обозначения гастрита, вызванного рефлюксом дуоденального содержимого, используется термин «билиарный рефлюкс-гастрит» (bile reflux gastritis, biliary reflux gastritis) [1, 7–10].

В свою очередь, билиарный рефлюкс-гастрит подразделяется на первичный и вторичный. О первичном билиарном рефлюкс-гастрите говорят в тех случаях, когда речь идет о пациентах с сохранным пилорическим сфинктером. Вторичный билиарный рефлюкс-гастрит развивается после оперативных вмешательств на желудке (резекция по Бильрот I и Бильрот II, гастрэктомия, пилоропластика) [8, 10]. В известнейшем руководстве Мерка (Merck Manual), впервые вышедшем в свет в 1899 г. и выдержавшем затем 20 изданий, гастрит, вызванный рефлюксом желчи после операций на желудке, выделен как отдельная форма гастрита («постгастрэктомический гастрит») [11]. Л.И. Аруин и соавт. [5] в случаях развития билиарного рефлюкс-гастрита после операций резекции желудка предлагают использовать термин «истинный билиарный рефлюкс-гастрит», который, однако, по нашему мнению, будет вносить дополнительную путаницу, поскольку предполагает существование «ложного билиарного рефлюкс-гастрита».

Этиологические факторы билиарного рефлюкс-гастрита изучены недостаточно, а имеющиеся данные противоречивы. Так, отмечено, что данное заболевание чаще встречается у женщин молодого возраста, высоких и астеничных субъектов, склонных к гастроптозу, имеющих такие вредные привычки, как курение и употребление алкоголя, способные нарушать функцию пилорического сфинктера и способствовать забросу желчи в желудок [1, 12]. Сравнительная оценка частоты ряда факторов риска данного заболевания, проведенная в группе пациентов с эндоскопически подтвержденным билиарным рефлюкс-гастритом и в контрольной группе

здоровых лиц, напротив, показала, что таковыми являются мужской пол и возраст старше 45 лет (отношение шансов — ОШ = 2,29), возраст старше 45 лет (ОШ = 4,24), наличие сопутствующего метаболического синдрома (ОШ = 3,14) [13].

Возрастные и гендерные характеристики пациентов с билиарным рефлюкс-гастритом зависят и от того, является ли он первичным или вторичным. Так, С.С. Vere и соавт. [14] показали, что в группе пациентов, у которых билиарный рефлюкс-гастрит развился после операций на желудке, преобладали мужчины в возрасте 50–80 лет. В свою очередь, женщины составили основную часть больных, у которых данное заболевание развилось после операции холецистэктомии, способствующей, по некоторым данным, возникновению патологического дуодено-гастрального рефлюкса (ДГР) у 78% больных [15]. Ряд авторов обнаружили у пациентов с первичным билиарным гастритом более частый прием НПВП [13, 16].

Неоднозначно оцениваются взаимоотношения между билиарным рефлюкс-гастритом и инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Ряд авторов указывают на отрицательную связь между обоими заболеваниями [5]. Повышение pH, наблюдающееся при ДГР, разрушающем слизисто-бикарбонатный барьер, снижает выживаемость этих бактерий [1]. С другой стороны, инфекция *H. pylori*, повышая секрецию гастрина, может оказывать тормозящее влияние на перистальтику антрального отдела желудка [10]. Было установлено, что антитела к *H. pylori* обнаруживаются у пациентов с первичным билиарным гастритом и недостаточностью пилорического сфинктера достоверно чаще, чем у больных с нормальной функцией привратника (соответственно в 61,8 и 37,1% случаев) [8]. L. Chen и соавт. [13] показали, что инфекция *H. pylori* является фактором риска развития билиарного рефлюкс-гастрита (ОШ = 2,34). Кроме того, нельзя исключить возможность сочетания друг с другом у одного и того же больного билиарного рефлюкс-гастрита и *H. pylori*-ассоциированного гастрита [10].

Патогенез билиарного рефлюкс-гастрита включает в себя 2 основных компонента. Первый из них связан с наличием нарушений моторики желудка и двенадцатиперстной кишки в виде эпизодов ДГР, обусловленных хирургическими вмешательствами на желудке или же недостаточностью пилорического сфинктера с последующими обратными перистальтическими сокращениями двенадцатиперстной кишки и забросом в желудок ее содержимого [1].

Вторым компонентом служит неблагоприятное влияние желчи на защитные факторы слизистой оболочки желудка. Желчные кислоты снижают синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка, что ведет к нарушению слизиобразования, повышают ее проницаемость и увеличивают обратную диффузию H^+ . Лизолецитин разрушает фосфолипидный слой мембран эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, а ингибирование желчными кислотами (в частности, дезоксихолевой кислотой) синтазы оксида азота приводит к повреждению ДНК и апоптозу эпителиальных клеток [1, 10, 17, 18].

Определенную роль в патогенезе билиарного рефлюкс-гастрита может играть также нарушение функционирования «оси головной мозг – желудочно-кишечный тракт» (brain-gut axis), ведущее в том числе к дискоординации моторики желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных с патологическим ДГР были выявлены более высокие показатели по шкалам депрессии и тревоги по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [1].

Оценка **патоморфологических изменений** слизистой оболочки желудка позволяет определить ряд параметров, характерных для билиарного рефлюкс-гастрита [19–21]. Ключевым среди них является фовеолярная гиперплазия с удлинением и «штопорообразным видом» желудочных ямок. Одновременно с фовеолярной гиперплазией обычно наблюдаются уменьшение содержания муцина в поверхностно расположенных эпителиальных клетках и умеренная ядерная гиперхромия. Фовеолярная гиперплазия может отмечаться при всех типах гастрита, но особенно она выражена при билиарном рефлюкс-гастрите.

Обнаружение межфовеолярных гладкомышечных волокон, отходящих перпендикулярно от мышечной пластинки слизистой оболочки к поверхностному эпителию, представляет собой еще один важный признак билиарного рефлюкс-гастрита. Третьим основным признаком данного заболевания служат дилатация и застой в поверхностных капиллярах слизистой оболочки, отражающие в конечном итоге неспецифическую реакцию сосудов на повреждение эпителия (рис. 1 и 2, см. 3-ю стр. обложки).

Следует отметить, что эти гистологические параметры могут обнаруживаться не у всех больных, а одновременно присутствующая инфекция *H. pylori* способна перекрывать эти гистологические изменения [22]. Два других параметра, применяющиеся в модифицированной сиднейской системе (хроническое воспаление и активность), при их выраженности свидетельствуют против диагноза билиарного рефлюкс-гастрита. Наличие нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки с большой долей вероятности указывает на хеликобактерную инфекцию [23, 24].

Хотя все три упоминавшихся параметра (фовеолярная гиперплазия, гладкомышечные волокна в собственной пластинке, вазодилатация и застой в капиллярах слизистой оболочки) представляют собой наиболее важные гистологические признаки для диагностики билиарного рефлюкс-гастрита, ни один из них не может быть использован в отдельности для характеристики или диагностики данного заболевания, в связи с чем было предпринято несколько попыток включить эти параметры в гистологический индекс (формулу) для повышения точности его распознавания [16, 25].

В качестве примера можно привести индекс, предсказывающий желчный рефлюкс, построенный на основании коэффициента регрессии и получивший название нового билиарного индекса [25]. В нем дополнительно характеризуются следующие параметры: отек собствен-

ной пластинки, кишечная метаплазия, хроническое воспаление и степень обсемененности, которые оцениваются в пределах шкалы от 0 до 3 и получают соответствующий коэффициент умножения. Подсчет нового билиарного индекса производится по формуле: билиарный индекс = (7 × отек собственной пластинки) + (3 × кишечная метаплазия) + (4 × хроническое воспаление) – (6 × *H. pylori*). Пороговое значение баллов выше 14 дает самую высокую комбинированную чувствительность (70%) и специфичность (85%) для желчного рефлюкса. В этих случаях концентрация желчных кислот в желудочном соке выше 100 ммоль/л.

О связи между желчным рефлюксом и кишечной метаплазией сообщалось ранее, но при этом обычно шла речь о больных, перенесших операцию на желудке. Было высказано предположение, что желчный рефлюкс является также фактором, вызывающим развитие кишечной метаплазии и в неоперированном желудке. Механизм этой ассоциации дискуссионный. Наиболее правомерной представляется гипотеза о том, что кишечная метаплазия является компенсаторной реакцией, направленной на защиту слизистой оболочки желудка от повторного повреждения желчью (аналогично тому, как желудочная метаплазия развивается в двенадцатиперстной кишке, подвергающейся высокой кислотной нагрузке, а метаплазия эпителия по желудочному типу возникает в нижних отделах пищевода в ответ на кислотный рефлюкс) [11] (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки).

Повышенный риск развития кишечной метаплазии при билиарном рефлюкс-гастрите был отмечен и другими авторами [26, 27]. При билиарном рефлюкс-гастрите часто также выявляются атрофические изменения слизистой оболочки желудка, которые у оперированных пациентов наиболее выражены в участках, примыкающих к гастроэнтероанастомозу, а у неоперированных больных — в антральном отделе [5].

Клиническая картина билиарного рефлюкс-гастрита освещена в имеющейся литературе очень скупо. У больных отмечаются такие жалобы, как боль, тяжесть и чувство переполнения в эпигастрии, тошнота, рвота желчью, изжога, горький вкус во рту. При этом не было выявлено корреляции между выраженностью жалоб и содержанием желчи в рефлюктате. В то же время у ряда пациентов клинические симптомы могут отсутствовать [1, 10].

Определенный интерес представляет работа А. Lake и соавт. [28], наблюдавших 262 больных, жалобы которых полностью соответствовали «Римским критериям III» функциональной диспепсии. После эзофагогастроэноскопии (ЭГДС) пациентов разделили на 3 группы (по авторской терминологии): больные с билиарной гастропатией (38,2%), небилиарной гастропатией (62,2%) и с отсутствием гастропатии. У пациентов с билиарной гастропатией по сравнению с больными двух других групп абдоминальная боль была более выраженной. Можно только предположить, сколько больных с билиарным рефлюкс-гастритом скрывалось за диагнозом «функциональная диспепсия», поскольку постановка этого диагноза не предусматривает исключения били-

арного рефлюкс-гастрита (в отличие от обязательного исключения *H. pylori*-ассоциированного гастрита в соответствии с концепцией *test and treat*). «Ахиллесовой пятой» данной работы является то, что авторы ставили диагноз билиарной гастропатии лишь на основании выявления в желудке желчи при проведении ЭГДС, хотя обнаружение в желудке желчи при выполнении данного исследования еще не служит доказательством того, что имеющийся гастрит вызван билиарным рефлюксом [10]. Так, ДГР желчи может возникать при проведении ЭГДС без седации и при выраженном рвотном рефлюксе.

Билиарный рефлюкс-гастрит часто сочетается с ГЭРБ, обуславливая нередко ее устойчивость к терапии ингибиторами протонного насоса [10, 29].

Применяющиеся в настоящее время **методы диагностики** билиарного рефлюкс-гастрита включают в себя гепатобилиарную скинтиграфию, суточную внутрижелудочную рН-метрию, мониторинг содержания билирубина в рефлюктате с помощью фотометра *Bilitec 2000*, ЭГДС с биопсией слизистой оболочки желудка.

Гепатобилиарная скинтиграфия с использованием изотопа ^{99m}Tc является неинвазивным методом оценки экскреции желчи в билиарный тракт и далее в двенадцатиперстную кишку. При наличии ДГР желчи изотоп технеция обнаруживается в желудке. Показана высокая чувствительность и специфичность данного метода в диагностике ДГР [30], однако он является дорогостоящим и, кроме того, сопряжен с лучевой нагрузкой [1, 10].

Среди диагностических методов, применяющихся в практике врача-гастроэнтеролога, важную роль в выявлении ДГР играет **суточное мониторирование внутрижелудочного рН**. При проведении рН-метрии здоровым добровольцам ДГР расценивают как физиологический процесс в 0,5–15,5%, а по некоторым данным, в 20–25% случаев [31].

В экспериментальных исследованиях, проведенных В.Т. Ивашкиным [32], установлено, что минимальная величина рН в желудке составляет 0,9, а максимальная — 7,0–8,0 единиц. При этом натошак в различных отделах желудка кислотность неодинакова: в кардиальном отделе желудка здорового человека рН может колебаться от 0,9 до 4,6, в теле желудка — от 0,9 до 2,2, а в антральном отделе — от 1,3 до 7,4 единиц (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки).

ДГР определяют как увеличение рН в теле желудка выше 5,0 (до 8,0) единиц, которое не связано с приемом пищи. ДГР считается умеренным, если длительность всех его эпизодов не превышает 10% времени мониторинга рН желудка (рис. 5, см. 3-ю стр. обложки).

На рис. 6 (см. 3-ю стр. обложки) представлена рН-грамма пациентки, наблюдавшейся с жалобами на тяжесть и дискомфорт в эпигастрии. При проведении суточной рН-метрии с использованием ацидогастромонитора «Гастроскан-ИАМ» в теле желудка выявлена повышенная пристеночная концентрация H^+ и продолжительные выраженные ДГР (преимущественно в ночные и утренние часы).

Для мониторинга частоты и продолжительности патологических ДГР желчи может применяться также **определение уровня билирубина в рефлюктате с помощью фотометра *Bilitec 2000***. Этот метод позволяет определить общее число эпизодов ДГР, а также число эпизодов ДГР продолжительностью более 5 мин [10, 33].

Эндоскопическое исследование у больных с билиарным рефлюкс-гастритом позволяет выявить скопления желчи в желудке, локализация которых зависит от анатомических особенностей желудка, а также от объема и консистенции желчи. Чаще всего желчь определяется в виде озерца в своде и теле желудка между складками (рис. 7, см. 4-ю стр. обложки).

Длительное наличие желчи в желудке приводит к расширению желудочных полей, исчезновению визуализации собирательных венул, что хорошо выявляется при эндоскопическом исследовании, проводимом в белом свете и узком спектре (рис. 8, см. 4-ю стр. обложки).

Правда, такая картина не является патогномоничной для билиарного рефлюкс-гастрита и может наблюдаться при гастрите, ассоциированном с инфекцией *H. pylori*.

Следует иметь в виду, что с учетом непрозрачности желчи и ее способности образовывать вместе с пузырьками газа пену, покрывающую слизистую оболочку желудка (рис. 9, см. 4-ю стр. обложки), можно порой пропустить наличие серьезной органической патологии. Данный факт требует обязательного предварительного отмывания слизистой оболочки желудка от желчи (рис. 10, см. 4-ю стр. обложки).

Эндоскопическое исследование позволяет также аспирировать содержимое желудка с последующим определением в нем содержания билирубина и желчных кислот, что помогает в диагностике билиарного рефлюкс-гастрита [1].

Лечение билиарного рефлюкс-гастрита детально не разработано и часто ограничивается в статьях обзорного плана общими рекомендациями соблюдения диеты, отказа от курения и употребления алкоголя, приема прокинетиков, колестирамина, сукральфата, ингибиторов протонного насоса, урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [1, 17, 34].

L.I. Santarelli и соавт. [35] наблюдали 60 пациентов с билиарным рефлюкс-гастритом, перенесших операцию холецистэктомии и имевших диспепсические жалобы. Больные были разделены на 3 группы: получавших в течение 3 мес. либо сукральфат, либо рабепразол, а также не получавших никакого лечения. В обеих группах на фоне лечения как сукральфатом, так и рабепразолом уменьшилась выраженность жалоб, а также эндоскопических и гистологических признаков ДГР.

H. Chen и соавт. [33] провели сравнительное исследование эффективности применения в течение 8 нед. у больных с билиарным рефлюкс-гастритом, развившимся после операции холецистэктомии, рабепразола в дозе 20 мг утром (30 человек), антацидного препарата гидротальцита по 1,0 г 3 раза в день после еды (29 человек) и комбинации рабепразола и гидротальцита (31 человек). Уменьшение выраженности жалоб (боль в эпи-

гастрит, изжога, ощущение горечи во рту) отмечалось во всех группах больных, получавших указанные препараты, однако наибольшее уменьшение выраженности клинических симптомов было отмечено в группе пациентов, которым была назначена комбинированная терапия. Достоверная положительная динамика, касавшаяся суточного мониторирования уровня билирубина в желудке с помощью фотометра Bilites 2000, выражавшаяся в достоверном уменьшении частоты эпизодов ДГР желчи и числа рефлюксов продолжительностью более 5 мин, наблюдалась только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию.

В литературе имеются работы о высокой эффективности применения при лечении билиарного рефлюкс-гастрита УДХК, устраняющей повреждающее действие гидрофобных желчных кислот и оказывающей цитопротективный эффект в отношении слизистой оболочки желудка. Так, в исследовании М. Ozkaya и соавт. [36] больные с билиарным рефлюкс-гастритом, возникшим после холецистэктомии, получали в течение 6 мес. УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела. Патоморфологические изменения слизистой оболочки желудка (фолеолярная гиперплазия и отек слизистой, а также пролиферация мышечных волокон собственной пластинки) после лечения сохранились, однако их выраженность значительно уменьшилась.

О.Н. Мишушкин и соавт. [7] наблюдали 50 больных с билиарным рефлюкс-гастритом, которые получали в течение 28 дней УДХК в суточной дозе 12,5 мг/кг массы тела. У всех больных были купированы такие симптомы, как тошнота и отрыжка, а боль в животе и изжога сохранились лишь у 4% пациентов. У 76% больных отмечалась положительная динамика при ЭГДС и морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка.

Таким образом, многие вопросы терминологии, этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения билиарного рефлюкс-гастрита продолжают оставаться недостаточно изученными и часто имеют противоречивую трактовку. Представляется, что проведение экспертного совета по этой проблеме с выработкой рекомендаций по ведению таких больных позволило бы улучшить диагностику и результаты лечения данного заболевания, а также выработать план дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shi X., Chen Z., Yang Y., Yan S. Bile reflux gastritis: insights into pathogenesis, relevant factors, carcinomatous risk, diagnosis, and management. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2022;2022:2642551. DOI: 10.1155/2022/2642551
- Lee E.L., Feldman M. Gastritis and other gastropathies. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ed. Feldman M. et al.), 7th edition. 2002;1:810–821.
- Misiewicz J.J., Tytgat G.N.Y., Goodwin C.S. et al. The Sydney system: a new classification of gastritis. 9th Congress of Gastroenterology. *Working party reports. Blackwell-Melburne.* 1990:1–10.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Болезни пищевода, желудка и кишечника. М., МЕДпресс-информ, 2009:176. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Diseases of esophagus, stomach and intestine. MEDpress-inform, 2009:176. (In Russian)].
- Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993:362. [Aruin L.I., Grigoriev P.J., Isakov V.A. Jakovenko E.P. Chronic gastritis, Amsterdam, 1993:362. (In Russian)].
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D., El-Omar E., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Мишушкин О.Н., Зверков И.В., Львова Н.В., Скибина Ю.С., Иневатова В.С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2020;92(8):18–23. [Minushkin O.N., Zverkov I.V., Lvova N.V. Skibina Ju.S., Inevatova V.S. Chronic gastritis: modern state of the problem. *Therapeutic Archive.* 2020;92(8):18–23. (In Russian)]. DOI: 10.26442/0040366.2020.08.000693
- Sakaguchi T., Sugihara T., Ohnita K., Fukuda D., Honda T., Ogihara R. et al. Pyloric incompetence associated with *Helicobacter pylori* infection and correlated to the severity of atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):572. DOI: 10.3390/diagnostics12030572
- Zhuo X.H., Sun J.C., Zhong W.J., Lu Y. Negative correlations between bile reflux gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 2022;57(12):1430–1434. DOI: 10.1080/00365521.2022.2094721
- Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S., Kononov A.V. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(2):186. DOI: 10.3390/diagnostics13020186
- Gastritis and peptic ulcer disease. In: The Merck Manual (Ed. Beers M.H. et al.), 18th Edition. 2006:115–128.
- Li D., Zhang L., Yao W.Z., Zhang D.L., Feng C.C., He Q. et al. The relationship between gastric cancer, its precancerous lesions and bile reflux: A retrospective study. *J. Dig. Dis.* 2020;21(4):222–229. DOI: 10.1111/1751-2980.12858
- Chen L., Zhu G., She L., Ding Y., Yang C., Zhu F. Analysis of risk factors and establishment of a prediction model for endoscopic primary bile reflux: A single-center retrospective study. *Front Med. (Lausanne).* 2021;8:758771. DOI: 10.3389/fmed.2021.758771
- Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V., Mogoanta L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2005;46(4):269–274.
- Mercan E., Duman U., Tihan D., Dilektasli E., Senol K. Cholecystectomy and duodenogastric reflux: interacting effects over the gastric mucosa. *Springerplus.* 2016;5(1):1970. DOI: 10.1186/s40064-016-3641-z
- Sobala G.M., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Reflux gastritis in the intact stomach. *J. Clin. Pathol.* 1990;43(4):303–336. DOI: 10.1136/jcp.43.4.303
- Gastritis. In: Gastroenterology systematisch (Hrsg. Göke B., Begglinger Ch.), 2. Auflage. Bremen. 2007:141–149.
- Shi Y., Wei Y., Zhang T., Zhang J., Wang Y., Ding S. Deoxycholic acid could induce apoptosis and trigger gastric carcinogenesis on gastric epithelial cells by quantitative proteomic analysis. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016;2016:9638963. DOI: 10.1155/2016/9638963
- Dixon M.F., O'Connor H.J., Axon A.T., King R.F., Johnston D. Reflux gastritis: distinct histopathological entity? *J. Clin. Pathol.* 1986;39(5):524–530. DOI: 10.1136/jcp.39.5.524
- Genta R.M. Differential diagnosis of reactive gastropathy. *Semin. Diagn. Pathol.* 2005;22(4):273–283. DOI: 10.1053/j.sem-dp.2006.04.001
- Owen D.A. Gastritis and carditis. *Mod. Pathol.* 2003;16(4):325–341. DOI: 10.1097/01.MP.0000062995.72390.14
- Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig. Liver Dis.* 2021;53(10):1237–1246. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.007
- Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996;20(10):1161–1181. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
- Wolf E.M., Plieschnegger W., Geppert M., Wigglinghaus B., Höss G.M., Eherer A., Schneider N.I., Hauer A., Rehak P., Vieth M., Langner C. Changing prevalence patterns in endoscopic and histological diagnosis of gastritis? Data from a cross-sectional Central

- European multicentre study. *Dig. Liver. Dis.* 2014;46(5):412–418. DOI: 10.1016/j.dld.2013.12.017
25. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P., King R.F., Axon A.T., Dixon M.F. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 1993;46(3):235–240. DOI: 10.1136/jcp.46.3.235
26. Matsuhisa T., Arakawa T., Watanabe T., Tokutomi T., Sakurai K., Okamura S., Chono S., Kamada T., Sugiyama A., Fujimura Y. et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: A multicenter study of 2283 cases. *Dig. Endosc.* 2013;25:519–525. DOI: 10.1111/den.12030
27. He Q., Liu L., Wei J., Jiang J., Rong Z., Chen X. et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: A review. *Cell Death. Discov.* 2022;8:158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1
28. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., Spartz H., Kavuri S. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021;27:400–407. DOI: 10.5056/jnm20102
29. Kunsch S., Neesse A., Linhart T., Nell C., Gress T.M., Ellenrieder V. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Digestion.* 2012;86:315–322. DOI: 10.1159/000342234
30. Chen T.-F., Ydav P.K., Wu R.-J., Yu W.-H., Liu C.-Q., Lin H., Liu Z.-J. Comparative evaluation of intragastric bile acids and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of duodenogastric reflux. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(14):2187–96. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2187
31. Зубарев А.П. Оптимизация диагностики и лечения больных острым холециститом с дуоденогастральным рефлюксом в периоперационном периоде. Автореферат дисс. к.м.н., Ульяновск. 2015:24 с. [Zubarev A.P. Optimization of diagnosis and treatment of patients with acute cholecystitis with duodenogastric reflux in the perioperative period. Synopsis of Diss. Cand. Med. Sciences. Ulyanovsk. 2015:24 p. (In Russian)].
32. Ивашкин В.Т. Значение радиотелеметрического исследования интрагастрального и интрадуоденального pH для оценки эффективности действия антацидов и атропина у больных хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки: Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1970:187 с. [Ivashkin V.T. The significance of radiotelemetric studies of intragastric and intraduodenal pH for evaluating the effectiveness of antacids and atropine in patients with chronic diseases of the stomach and duodenum. *Diss. Cand. Med. Sciences.* L., 1970:187 p. (In Russian)]. Iv
33. Chen H., Li X., Ge Z., Gao Y., Chen X., Cui Y. Rabeprazole combined with hydrotalcite is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy. *Can. J. Gastroenterol.* 2010;24(3):197–201. DOI: 10.1155/2010/846353
34. Тельных Ю.В., Абгаджва Э.З., Коньков М.Ю. Билиарный рефлюкс-гастрит: этиология, патогенез и современные принципы терапии. *Клин. мед.* 2016;94(6):454–457. [Tel'nykh. Yu.V., Abgadzha E.Z., Kon'kov Yu.V. Biliary reflux-gastritis: etiology, pathogenesis and modern principles of treatment. *Clin. Med.* 2016;94(6):454–457. (In Russian)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-454-457
35. Santarelli L., Gabrielli M., Candelli M., Cremonini F., Nista E.K., Cammarota G. et al. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003;15(9):975–979. DOI: 10.1097/00042737-200309000-00006
36. Ozkaya M., Erten A., Sahin I., Engin B., Ciftci A., Cakal E. et al. The effect of ursodeoxycholic acid treatment on epidermal growth factor in patients with bile reflux gastritis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2003;13(4):198–202.

Поступила 06.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Шептулин Аркадий Александрович (Sheptulin Arkady A.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сторонова Ольга Андреевна (Storonova Olga A.) — канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Павлов Павел Владимирович (Pavlov Pavel V.) — канд. мед. наук, заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Тертычный Александр Семенович (Tertychny Alexander S.) — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.А. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Проценко Дмитрий Дмитриевич (Protsenko Dmitry D.) — канд. мед. наук, доцент, заместитель директора по образовательным программам Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Феоктистова Ксения Владимировна (Feoktistova Xenia V.) — врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии УКБ №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1045-0983>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Соловьев А.Е.¹, Пritуло Л.Ф.², Геращенко Э.Ф.², Тончева К.С.²

ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕВОЧЕК

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, Рязань, Россия

²Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Минобрнауки России, 295051, Симферополь, Россия

В отделениях детской хирургии в клиниках г. Рязани и г. Запорожья наблюдали 5 девочек в возрастном диапазоне 12–16 лет с пороками развития мочеполовой системы: удвоение влагалища и матки, аплазия удвоенного влагалища в сочетании с аплазией почки на стороне порока. У 3 детей сочетанный порок был правосторонним, у 2 — левосторонним и сопровождался с гематокольпосом и гематометрой. В диагностике пороков развития мочевой и половой систем у девочек использовали анамнез, осмотр брюшной полости и бимануальный осмотр, ультразвуковое исследование, экскреторную урографию, вагиноскопию, компьютерную томографию. В настоящее время хирургическим путем производят иссечение стенки недоразвитого влагалища для опорожнения его от менструальных выделений. Наложение широкого окна в перегородке между аплазированным и здоровым влагалищем является операцией выбора. Дальнейшие наблюдения осуществляются гинекологами.

Ключевые слова: дети; удвоение матки и влагалища; диагностика; лечение.

Для цитирования: Соловьев А.Е., Пritуло Л.Ф., Геращенко Э.Ф., Тончева К.С. Диагностика и хирургическое лечение врожденной аномалии развития половых органов у девочек. *Клиническая медицина.* 2023;101(7–8):410–412.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-410-412>

Для корреспонденции: Тончева Ксения Сергеевна — e-mail: barbariso4ka0@gmail.com

Solovyev A.E.¹, Pritulo L.F.², Gerashenko E.F.², Toncheva K.S.²

DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE DEVELOPMENT OF THE FEMALE GENITAL ORGANS

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, 390026, Ryazan, Russia

²Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 295051, Simferopol, Russia

In the departments of pediatric surgery in clinics in Ryazan and Zaporizhia, 5 girls aged 12–16 years with malformations of the urinary and genital system were observed: duplication of the vagina and uterus, aplasia of the duplicated vagina in combination with aplasia of the kidney on the side of the malformation. In 3 children, the combined defect was right-sided, in 2 — left-sided, and accompanied by hematoocolpos and hematometra. In the diagnosis of malformations of the urinary and genital system in girls, anamnesis, examination of the abdominal cavity and bimanual examination, ultrasound examination, excretory urography, vaginoscopy, and computed tomography were used. Currently, surgical excision of the underdeveloped vaginal wall is performed to empty it from menstrual discharge. The imposition of a wide window in the septum between the aplastic and healthy vagina is the preferred operation. Further observations are carried out by gynecologists.

Keywords: children; duplication of the uterus and vagina; diagnosis; treatment.

For citation: Solovyev A.E., Pritulo L.F., Gerashenko E.F., Toncheva K.S. Diagnosis and surgical treatment of congenital anomalies of the development of the female genital organs. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(7–8):410–412.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-410-412>

For correspondence: Ksenia S. Toncheva — e-mail: barbariso4ka0@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2023

Полное удвоение матки и влагалища являются редкими врожденными аномалиями развития [1]. Наиболее вероятной в настоящее время считается многофакторная, полигенная природа формирования пороков развития матки и влагалища [2]. Неслияние мюллеровых каналов, обуславливающее раздвоение развития влагалища и матки, может быть полным или частичным, находить-

ся на любом уровне, иметь различную протяженность и степень развития. Виды удвоения могут наблюдаться либо одновременно и во влагалищной и в маточной части, либо только в одной из этих частей [3–5]. Любой вид раздвоенного развития влагалища и матки может сочетаться с аномалиями мочевой системы. Это определяет большое разнообразие возможных вариантов [6–8].

Аплазия одного из удвоенных влагалищ в сочетании с аплазией почки на стороне порока относятся к редкой патологии мочеполовой системы у девочек [9–11].

За 30 лет в клинике детской хирургии наблюдали 5 девочек в возрасте от 12 до 16 лет с пороком развития мочеполовой системы: удвоение влагалища и матки, аплазия удвоенного влагалища в сочетании с аплазией почки на стороне порока. У 3 детей сочетанный порок был правосторонним, у 2 — левосторонним и сопровождался с гематокольпосом и гематометрой. А.Г. Курбанова (1982) считает, что частота случаев удвоения влагалища и матки с аплазией одного влагалища составляет 11,5% к общему числу девочек с пороками развития влагалища и матки. По данным Е.А. Богдановой (2000), удельный вес таких пороков к общему числу детей с пороками развития влагалища и матки может достигать до 27%. Другие авторы [12, 13] считают, что эти показатели завышены. Формальный генез половых органов и сроки их возникновения хорошо известны. Однако каузальный генез до настоящего времени остается совершенно неизвестным [11–13].

Удвоение матки и влагалища с частичной аплазией одного влагалища сопровождается диагностическими ошибками. Гинекологи направляют таких девочек с диагнозом «опухоль брюшной полости?», «перекрут кисты яичника?», «аппендикулярный инфильтрат?». Как правило, данная патология диагностируется после дисменореи или на фоне симптомов «острого живота» [14].

Цель исследования: описать клинические случаи удвоения влагалища и матки, аплазии удвоенного влагалища в сочетании с аплазией почки на стороне порока у девочек 12–16 лет.

Клинический случай

Девочка К., 16 лет, поступила с жалобами на боли внизу живота во время менструации. Из анамнеза известно, что год назад во время менструации стали появляться боли внизу живота. Менструации регулярные. Обследована гинекологом, патологии не обнаружено.

При поступлении состояние удовлетворительное, нормального телосложения. Со стороны органов грудной клетки патологий нет. При пальпации брюшной полости справа над лобком определяется плотное опухолевидное образование.

Наружные половые органы развиты по возрасту. При ректоабдоминальном обследовании в полости малого таза справа обнаружено опухолевидное образование $16 \times 10 \times 8$ см, нижний полюс которого доходит до входа во влагалище. Образование малоподвижное, плотной консистенции. При вагinosкопии — взбухание стенки влагалища справа. На экскреторных урограммах отсутствует функция почки справа.

С предположительным диагнозом «опухоль правого яичника?» ребенок оперирован.

Операция — нижнесрединная лапаротомия. При ревизии органов брюшной полости и полости таза обнаружено удвоение матки и влагалища справа. Справа матка увеличена до 16×8 см, книзу переходит во влагалище

плотноэластической консистенции и размерами 12×8 см. Матка и влагалище представляют собой полости, заполненные сгустками измененной крови. Правый яичник и маточная труба без особенностей. Отсутствуют правые почка и мочеточник. Левая матка, ее придатки и левое влагалище без изменений.

Диагноз «Удвоение матки и влагалища. Аплазия правого влагалища на уровне его нижней трети. Гематокольпос, гематометра. Аплазия правой почки».

Обработана промежность. На зеркалах — влагалище широкое, справа взбухает его стенка. Произведена пункция — получена темная кровь со сгустками. В стенке влагалища 2 разрезами образовано окно, которое ведет в правое (аплазированное) влагалище. Окно размерами 6×5 см.

Кровь и сгустки правого влагалища и матки удалены. Полости промыты фурацилином. Во влагалище и матке справа оставлены 4 хлорвиниловые трубки, которые были фиксированы к стенке влагалища. Левое влагалище также дренировано.

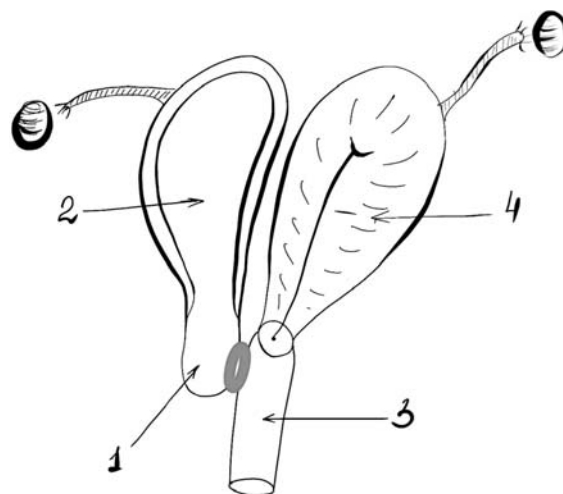
Послеоперационный период протекал гладко, дренажи промывались 2 раза в день фурацилином и удалены через 2 нед. Выписана девочка на 27-е сутки в удовлетворительном состоянии под наблюдение гинеколога.

Осмотрена через 12 мес. Жалоб нет. Менструации безболезненные.

Осмотрена на зеркалах — вход в правое влагалище сократился до размеров $1,5 \times 1,0$ см.

У остальных 4 девочек с аналогичной патологией (у двух аплазия влагалища справа, у двух — слева) в возрасте 14 и 15 лет выполнены операции — иссечение перегородки между влагалищами, создание широкого окна для беспрепятственного оттока менструальной крови из аплазированного влагалища.

Все девочки находятся под наблюдением гинекологов.



Схематическое изображение удвоения влагалища и матки, аплазия удвоенного влагалища. В стенке влагалища 2 разрезами образовано окно, которое ведет в аплазированное влагалище: 1 — аплазированное влагалище; 2 — гипоплазированная матка справа; 3 — нормальное влагалище; 4 — нормальная матка слева

Обсуждение

Из врожденных пороков развития матки и влагалища редко наблюдаются удвоение матки и влагалища с недоразвитием одного из влагалищ.

При отсутствии части влагалища девочку начинают беспокоить боли внизу живота, которые повторяются каждый месяц. Боли появляются не с первой менструацией, а через несколько месяцев. С каждой последующей менструацией боли нарастают и связаны с отсутствием менструальных выделений из одного из влагалищ. Кровь скапливается, увеличивается в размерах гематокольнос и гематометра и сдавливают соседние органы. При гинекологическом осмотре обнаруживают выбухание стенки со стороны аплазированного влагалища.

Хирургическое лечение аплазии удвоенного влагалища прошло этапы: удаление атрезированного влагалища и матки с ликвидацией гематокольпоса и гематометры, надвлагалищной ампутации матки и дренирование аплазированного влагалища. В настоящее время хирургическим путем производят иссечение стенки недоразвитого влагалища для опорожнения его от менструальных выделений.

Заключение

Несмотря на редкость данной патологии, все чаще публикуются работы, описывающие опыт успешного применения вагинорезектоскопии у девушек при врожденных аномалиях влагалища, в том числе не имевших опыта половых контактов [15].

Одновременно с аплазией удвоенного влагалища имеет место и аплазия почки с той же стороны. Гематокольпос и гематометра при аплазии удвоенного влагалища манифестируют клиническую картину: боли в животе во время менструации.

Наложение широкого окна в перегородке между аплазированным и здоровым влагалищем является операцией выбора. Дальнейшие наблюдения осуществляют гинекологами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Строкин, К.Н. Чемезов С.В. Полное удвоение матки и влагалища. *Оренбургский медицинский вестник*. 2017;2(18):37–38. [Strokin K.N. Chemezov S.V. Complete doubling of the uterus and vagina. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. 2017;2(18):37–38. (In Russian)].

2. Acien P., Acien M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum. Reprod. Update*. 2016;22(1):48–69. DOI : 10.1093/humupd/dmv048.
3. Emans S.J., Laufer M.R., Goldstein D.P. Pediatric and Adolescent Gynecology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2011;749.
4. Grimbizis G.F., Campo P.D. Congenital malformation of the female genital tract: the need for a new classification system. *Fertil. Steril*. 2010;94:2:401–407.
5. McQuillan, S.K. Drover, S.R. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: asystematic review. *Int. Urogynecol. Y*. 2014;25:3:299–311.
6. Shulman LP. Mullerian anomalies. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2008;51:1:214–222.
7. Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Окулов А.Б. Аномалия развития женских половых органов: вопросы идентификации и классификации (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010;2:7–15. [Adamyan L.V., Kurilo L.F., Okulov A.B. Anomaly of female genital organs development: issues of identification and classification (literature review). *Prob. Reproductions*. 2010;2:7–15. (In Russian)].
8. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. Москва: МИА 2000. [Bogdanova E.A. Gynecology of children and adolescents. Moscow: MIA, 2000. (In Russian)].
9. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. [Gurkin Y.A. Adolescent gynecology. A guide for physicians. SPb.: IKF "Foliant", 2000. (In Russian)].
10. Маматкулов Б.М., Аvezова Г.С. Врожденные аномалии как причина детской инвалидности. *Наука молодых*. (Eruditio juvenium). 2015;2:110–115. [Mamatkulov B.M., Avezova G.S. Congenital anomalies as a cause of childhood disability. *Science young*. 2015;2:110–115. (In Russian)].
11. Савельева Г.М., Сухих Г.Г. Серов В.Н., Радзинский В.С., Манухин И.Б. Гинекология. Национальное руководство 2-е изд. пер. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Savel'eva G.M., Sukhikh, G.T., Serov V.N., Radzinsky V.S., Manukhin I.B. Gynecology. National guide 2nd ed. lane and additional Moscow: GEOTAR-Media, 2019. (In Russian)].
12. Соловьев А.Е. Лапароскопия в диагностике нарушений формирования пола у детей с гипоспадией. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Рязань, 2017;32–29. [Solovyev A.E. Laparoscopy in the diagnosis of disorders of sex formation in children with hypospadias. Materials of interregional scientific-practical conference. Ryazan, 2017;32–29. (In Russian)].
13. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. 2009;158–184, 217–237. [Uvarova E.V. Pediatric and adolescent gynecology: a guide for doctors. 2009;158–184, 217–237. (In Russian)].
14. Albulescu D.M., Ceaușescu A.E., Sas L.M., Comănescu M.C., Constantin C., Tudorache Ș. The Herlyn–Werner–Wunderlich triad (OHVIRA syndrome) with good pregnancy outcome — two cases and literature review. *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2018;59(4):1253–62.
15. Ludwin A., Ludwin I., Bhagavath B., Martins W.P., Lindheim S.R. Virginity-sparing management of blind hemivagina in obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome. *Fertil. Steril*. 2018;110(5):976–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.007

Поступила 25.03.2023

Информация об авторах/Information about authors

Соловьев Анатолий Егорович (Solovyev Anatoly E.), <https://orcid.org/0000-0001-8785-3628>

Прутцоло Леонид Федорович (Pritulo Leonid F.), <https://orcid.org/0000-0002-2037-0581>

Герашенко Эдем Федорович (Gerashenko Edem F.), <https://orcid.org/0000-0002-2983-5437>

Тончева Ксения Сергеевна (Toncheva Ksenia S.), <https://orcid.org/0000-0001-8311-4203>

Кортиева А.Т.¹, Крушельницкий В.С.^{1,2}, Габриэль С.А.^{1,2}, Дынько В.Ю.^{1,2}, Гучетль А.Я.^{1,2}, Тлехурай Р.М.^{1,2}

ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫЕ ВЕНЫ ТОЩЕЙ КИШКИ КАК РЕДКИЙ ИСТОЧНИК РЕЦИДИВИРУЮЩИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, 350012, Краснодар, Россия

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

Эктопические вариксы — это любые патологически расширенные коллатерали различных областей желудочно-кишечного тракта, развивающиеся вследствие портальной гипертензии. При локализации в пищеварительной системе варикозные вены могут являться причиной около 5% случаев кровотечений, причем трудность их диагностики и лечения способствует высокой (до 40%) летальности. Цель работы — показать редкое клиническое наблюдение рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений из варикозно-расширенных вен тощей кишки. Материал и методы. В данной статье представлен клинический случай рецидивирующих кровотечений из эктопических варикозных вен тощей кишки у пациентки 65 лет. Пациентка поступила в нашу больницу с жалобами на дегтеобразный стул, слабость. Неоднократно выполняла эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и колоноскопию (КС) по месту жительства, патологии не выявлено. Направлена в плановом порядке в хирургическое отделение ГБУЗ «ККБ № 2» для определения тактики лечения. В условиях ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара пациентке были выполнены комплексная эндоскопическая диагностика пищеварительной системы: ЭГДС, КС, видеокапсульное исследование тонкой кишки (ВКЭ), баллонно-ассистированная энтероскопия (БАЭ). Результаты. При выполнении ЭГДС выявлены эрозии препилорической части желудка. Во время колоноскопии обнаружены данные, свидетельствующие о кровотечении из верхних отделов пищеварительной системы. После соответствующей подготовки пациентке выполнено видеокапсульное исследование (ВКЭ). По данным ВКЭ имелись признаки продолжающегося кровотечения. В условиях операционной под эндотрахеальным наркозом пациентке выполнена БАЭ: на всем осмотренном протяжении тонкой кишки (80 см от связки Трейтца) визуализировались множественные синюшные варикозно-расширенные вены, максимально выступающие в просвет на расстояние до 4–5 мм. Пациентке выполнено оперативное вмешательство — резекция пораженного сегмента тонкой кишки. Выводы. Представленные современные методики обследования тонкой кишки — капсульная и баллонно-ассистированная энтероскопия — предоставляют возможность проведения высокоинформативного эндоскопического осмотра, что в значительной мере влияет на своевременность диагностики и раннюю выявляемость заболеваний тонкой кишки.

Ключевые слова: варикозное расширение вен тонкой кишки; тонкокишечное кровотечение; баллонно-ассистированная энтероскопия; видеокапсульная эндоскопия.

Для цитирования: Кортиева А.Т., Крушельницкий В.С., Габриэль С.А., Дынько В.Ю., Гучетль А.Я., Тлехурай Р.М. Варикозно-расширенные вены тощей кишки как редкий источник рецидивирующих кровотечений. *Клиническая медицина*. 2023; 101(7–8):413–415. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-413-415>

Для корреспонденции: Кортиева Алена Таймуразовна — e-mail: kat_endo@mail.ru

Kortieva A.T.¹, Krushelnitskiy V.S.^{1,2}, Gabriel S.A.^{1,2}, Dynko V.Yu.^{1,2}, Guchetl A.Ya.^{1,2}, Tlekhuray R.M.^{1,2}

VARICOSE VEINS OF THE JEJUNUM AS A RARE SOURCE OF RECURRENT BLEEDING

¹Regional Clinical Hospital No. 2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, 350012, Krasnodar, Russia

²Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 350063, Krasnodar, Russia

Ectopic varices are any pathologically dilated collaterals in different areas of the gastrointestinal tract, developing as a result of portal hypertension. When localized in the digestive system, varicose veins can be the cause of approximately 5% of cases of bleeding, with a high (up to 40%) fatality rate due to the difficulty in diagnosing and treating them. The aim of this study is to present a rare clinical observation of recurrent gastrointestinal bleeding from varicose veins of the small intestine. Materials and methods: this article presents a clinical case of recurrent bleeding from ectopic varicose veins of the small intestine in a 65-year-old female patient. The patient was admitted to our hospital with complaints of tarry stools and weakness. She had undergone esophagogastroduodenoscopy (EGD) and colonoscopy (CS) at her place of residence, but no pathology was detected. She was referred to the surgical department of the State Budgetary Healthcare Institution “City Clinical Hospital No. 2” to determine the treatment strategy. In the conditions of the City Clinical Hospital No. 2 in Krasnodar, comprehensive endoscopic diagnostics of the digestive system were performed on the patient, including EGD, CS, video capsule endoscopy (VCE), and balloon-assisted enteroscopy (BAE). Results: erosions of the prepyloric part of the stomach were detected during EGD. Data indicating bleeding from the upper parts of the digestive system were found during colonoscopy. After appropriate preparation, video capsule endoscopy (VCE) was performed on the patient, which revealed signs of ongoing bleeding. Balloon-assisted enteroscopy (BAE) was performed on the patient under endotracheal anesthesia in the operating room. Multiple bluish varicose veins, protruding into the lumen up to a distance of 4–5 mm, were visualized throughout the examined length of the small intestine (80 cm from the Treitz ligament). The patient underwent surgical intervention — resection of the affected segment of the small intestine. Conclusions: the presented modern methods of small bowel examination — capsule endoscopy and balloon-assisted enteroscopy — provide the opportunity for highly informative endoscopic examination, which significantly affects the timeliness of diagnosis and early detection of small bowel diseases.

Key words: varicose veins of the small intestine; small bowel bleeding; balloon-assisted enteroscopy; video capsule endoscopy.

For citation: Kortieva A.T., Krushelnitskiy V.S., Gabriel S.A., Dynko V.Yu., Guchetl A.Ya., Tlekhuray R.M. Varicose veins of the jejunum as a rare source of recurrent bleeding. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):413–415.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-413-415>

For correspondence: Kortieva Alyona Taimurazovna — e-mail: kat_endo@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.03.2023

Термин «эктопический варикоз» означает наличие патологических портокавальных вен в местах, отличных от пищевода и желудка [1–3]. Согласно литературным данным, эктопический варикоз становится источником кровотечения в 5% случаев, высокий процент летальности (40%) связан с трудностями диагностики локализации источника кровотечения и в большинстве случаев — отсутствием оборудования в медицинских учреждениях [4].

Долгое время считали, что причиной эктопических варикозов является наличие у пациентов цирроза печени: из-за постоянного высокого градиента между портокавальными шунтами возникает избыточное давление, приводящее к развитию коллатеральных сосудов. Согласно данным исследователей из Йельского университета, при наблюдении 20 больных с обтурацией селезеночной вены или внепеченочной закупоркой воротной вены ни у одного пациента не выявлена портальная гипертензия [5].

При контрастном исследовании кровеносных сосудов обнаружены расширенные венозные коллатерали вокруг двенадцатиперстной кишки, которые, в свою очередь, создают коллатеральный кровоток к воротной вене [6]. Если эктопические вены расположены непосредственно за луковицей двенадцатиперстной кишки, то при обычном эндоскопическом исследовании их можно рассмотреть, а при расположении вен в глубоких отделах тонкой кишки их можно обнаружить лишь при видеокапсульной энтероскопии (ВКЭ) либо баллонно-ассистированной энтероскопии (БАЭ). Актуальность данной проблемы связана с трудностью диагностики и редкостью патологии [7].

Цель работы — показать редкое клиническое наблюдение желудочно-кишечных кровотечений из варикозно-расширенных вен тощей кишки.

Материал и методы

В августе 2022 г. в ККБ № 2 г. Краснодара поступила пациентка с признаками состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. По месту жительства пациентке неоднократно выполнялись гемотрансфузии, а также эндоскопические исследования верхних и нижних отделов пищеварительного тракта, патологии не выявлено. При поступлении лабораторно: эритроциты $2,8 \times 10^{12}/л$; Hb 95 г/л; лейкоциты $7,7 \times 10^9/л$. По данным эзофагогастроуденоскопии, выполненной в отделении эндоскопии: эритематозная гастропатия с очаговой атрофией слизистой оболочки; недостаточность кардии; эрозии препилорического отдела желудка; единичный варикс пищевода. При колоноскопии обнаружены данные, свидетельствующие о кровотечении из верхних отделов пищеварительной трубки (гематин на стенках всех отделов толстой кишки и осмотренных отделов терминального отдела подвздошной кишки). Ультразвуковое исследо-

вание брюшной полости: признаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы, холецистолитиаза. В связи с низкими показателями «красной» крови пациента по согласованию с заведующим отделением переводится в отделение реанимации. Объективный статус: состояние удовлетворительное, сознание ясное, контакту доступна. Кожные покровы бледные. Живот не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Пациентке проведена гемотрансфузия, лабораторные показатели красной крови продолжали снижаться. Лабораторные данные: Hb 89 г/л, лейкоциты $4,8 \times 10^9/л$, фибриноген 4,4 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 31,3 с, протромбиновое время (ПТВ) 14,5 с, СРБ 7 мг/л.

После соответствующей подготовки пациентке выполнена ВКЭ, по данным которой ориентировочно на уровне средней трети тощей кишки (40 мин работы капсулы от привратника) имелись признаки продолжающегося кровотечения. Ввиду наличия в просвете тонкой кишки свежей крови и сгустков крови достоверно визуализировать источник кровотечения не представилось возможным, однако обратили на себя внимание синюшные участки слизистой оболочки диаметром 3–6 мм (рис. 1, см. 4-ю стр. обложки).

После проведения ВКЭ пациентке проводилась плановая гемотрансфузия, выполнен забор крови для определения уровня гемоглобина. Объективный статус: состояние относительно удовлетворительное, сознание ясное, контакту доступна. Кожные покровы бледные. Живот не вздут, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Лабораторные данные: Hb 95 г/л, лейкоциты $12,51 \times 10^9/л$, тромбоциты 0,4%, фибриноген 2,8 г/л, АЧТВ 32,3 с, ПТВ 11,5 с, нейтрофилы (абсолютное число) $8,24 \times 10^9/л$. Биохимия крови: общий белок 68,9 г/л, общий билирубин 5,4 мкмоль/л, АЛТ 7 ЕД/л, АСТ 19 ЕД/л. После стабилизации состояния было решено выполнить БАЭ для уточнения характера изменений и определения возможности выполнения эндоскопического гемостаза.

В условиях операционной под эндотрахеальным наркозом пациентке проведена БАЭ. При пероральной энтероскопии на всем осмотренном протяжении тонкой кишки (80 см от связки Трейтца) визуализировались множественные синюшные варикозно-расширенные вены, максимально выступающие в просвет на расстояние до 4–5 мм (рис. 2, см. 4-ю стр. обложки).

Принято решение о проведении хирургического лечения — резекции пораженного сегмента тонкой кишки.

Протокол операции. Срединная лапаротомия. При ревизии сразу в области дуоденоюнального перехода и далее на протяжении 2,5 м тонкой кишки в подслизистом слое определяются венозные варикозные узлы местами с кровоизлияниями в стенку кишки во множестве. Далее

кишка не изменена, но заполнена кровью. Произведена мобилизация 2,5 м тонкой кишки, начиная от трейтцевой связки, кишка резецирована и сформирован межкшечный анастомоз конец в конец отдельными узловыми швами атравматической нитью ПДС-00000. Ушито окно в брыжейке. Гемостаз. Дренаж в брюшную полость. Послойный шов раны. Резецированный макропрепарат (рис. 3, см. 4-ю стр. обложки) отправлен на патогистологическое исследование.

Результат гистологического исследования: резецированный участок тонкого кишечника (2,5 м). Заключение: в подслизистом слое тонкой кишки — кавернозно-расширенные сосуды, в просвете которых определяются эритроцитарные и фибрин-эритроцитарные тромбы. Слизистая тонкой кишки не изменена.

По завершении операции пациентка переведена в отделение реанимации для дальнейшего наблюдения, проведена симптоматическая терапия в течение 4 сут, удален дренаж из брюшной полости. Состояние пациентки стабилизировалось: относительно удовлетворительное, сознание ясное, контакту доступна. Лабораторные данные: лейкоциты $12,85 \times 10^9/\text{л}$, Нб 11,5 г/л, средний объем эритроцита 77 фл, ПТВ 16,7 с. Проведена спазмолитическая, анальгезирующая и симптоматическая терапия. После восстановления пассажа по пищеварительной системе, стабилизации состояния и проведения симптоматической терапии пациентка переведена в профильное хирургическое отделение, лабораторные данные на момент перевода: лейкоциты $7,75 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $5 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб 149 г/л, СРБ 17,83 мг/л.

Послеоперационный период протекал без особенностей, линия швов без признаков воспаления, заживление первичным натяжением. Больная в удовлетворительном состоянии с рекомендациями выписывается под наблюдение хирурга по месту жительства.

Заключение

Данные методики обеспечивают стабильный безоперационный доступ в глубокие отделы тонкой кишки, которые ранее были практически недостижимыми для клиницистов. Эти важные методы предоставляют возможность проведения высокоинформативного эндоскопического осмотра, что в значительной мере влияет на своевременность диагностики и раннюю выявляемость заболеваний тонкой кишки. Помимо возможности диагностики заболеваний в плановом порядке, методика баллонно-ассистированной энтероскопии стала незаменимым исследованием для больных с тонкокишечными кровотечениями, так как метод позволяет выявить источник кровотечения, определить тактику ведения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саганов В.П., Дондоков Б.Б., Очилов Ж.Б., Ооржак А.А. Кровотечение из варикозно-расширенных вен тонкой кишки. Разбор клинического случая. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2021;1:25–30. [Saganov V.P., Dondokov B.B., Ochirov Zh.B., Oorzhak A.A. Bleeding from varicose veins of the small intestine. Analysis of a clinical case. *Bulletin of the Buryat State University. Medicine and pharmacy*. 2021;1:25–30. (In Russian)].
2. Кляритская И.Л., Мошко Ю.А., Волков А.В., Максимова Е.В., Шелихова Е.О., Работягова Ю.С., Семенихина Е.В. Современные методы диагностики и лечения варикозных вен пищевода и желудка. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;1:5–17. [Klaritskaya I.L., Moshko Yu.A., Volkov A.V., Maksimova E.V., Shelikhova E.O., Rabotyagova Yu.S., Semenikhina E.V. Modern methods of diagnosis and treatment of varicose veins of the esophagus and stomach. *Crimean Therapeutic Journal*. 2020;1:5–17. (In Russian)].
3. Кривова С.Э., Калашников И.В., Авиллов Г.В. и др. Случай кровотечения из варикозно-расширенных вен нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки. «Эктопический варикоз». *Многопрофильный стационар*. 2019;6(1):74–7. [Krivova S.E., Kalashnikov I.V., Avilov G.V. et al. A case of bleeding from varicose veins of the lower horizontal branch of the duodenum. “Ectopic varicose veins”. *Multidisciplinary hospital*. 2019;6(1):74–7. (In Russian)].
4. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник РАМН*. 2013;1:52–7. [Garbuzenko D.V. Mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic disorders in portal hypertension. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2013;1:52–7. (In Russian)].
5. Yoshida S., Watabe H., Akahane M. et al. Usefulness of multidetector helical CT with multiplanar reconstruction for depicting the duodenal varices with multiple collateral shunt vessels. *Hepatol. Int*. 2010;4(4):775–8.
6. Kakizaki S., Toyoda M., Ichikawa T., Sato K., Takagi H., Arai H. et al. Clinical characteristics and treatment for patients presenting with bleeding duodenal varices. *Dig. Endosc.* 2010;22(4):275–81.
7. Lim L.G., Lee Y.M., Tan L., Chang S., Lim S.G. Percutaneous paraumbilical embolization as an unconventional and successful treatment for bleeding jejunal varices. *World J. Gastroenterol*. 2009;15(30):3823–6.

Поступила 09.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Кортиева Алена Таймуразовна (Kortieva Alyona T.) — врач-эндоскопист 1-й квалификационной категории, ГБУЗ «ККБ № 2», <https://orcid.org/0000-0001-7431-4887>

Крушельницкий Владимир Станиславович (Krushelnitskiy Vladimir S.) — канд. мед. наук, первый заместитель главного врача ГБУЗ «ККБ № 2», врач-эндоскопист высшей категории, <https://orcid.org/0000-0001-7862-8613>

Габриэль Сергей Александрович (Gabriel Sergey A.) — д-р мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ «ККБ № 2», врач-эндоскопист высшей категории, <https://orcid.org/0000-0002-0755-903>

Дынько Виктор Юрьевич (Dynko Viktor Yu.) — канд. мед. наук, врач-эндоскопист высшей категории, заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «ККБ № 2», <https://orcid.org/0000-0001-5594-5739>

Гучетль Александр Якубович (Guchetl Alexander Ya.) — канд. мед. наук, врач-эндоскопист высшей категории, руководитель центра эндоскопических методов диагностики и лечения ГБУЗ «ККБ № 2», <https://orcid.org/0000-0001-8788-0749>

Тлехурай Руслан Махмудович (Tlekhuray Ruslan M.) — канд. мед. наук, врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «ККБ № 2», <https://orcid.org/0000-0001-7381-0221>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Симоненко В.Б.¹, Абашин В.Г.², Крайнюков П.Е.^{2,3}, Дулин П.А.^{1,2}

МЕДИЦИНСКИЙ ПЕРСОНАЛ РУССКОГО ЭКСПЕДИЦИОННОГО КОРПУСА И «РУССКОГО ЛЕГИОНА ЧЕСТИ» ВО ФРАНЦИИ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, 107014, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (РУДН), 117198, Москва, Россия

Представлены данные по боевым действиям Русского экспедиционного корпуса и «Русского легиона чести» во Франции в период Первой мировой войны. Проведено исследование биографических данных военных врачей корпуса, в некоторых случаях прослежены их судьбы. Приведены сведения о госпиталях и лазаретах Российского общества Красного Креста, их работе во Франции. Даны сведения о сестрах милосердия РОКК.

Ключевые слова: Первая мировая война, Русский экспедиционный корпус; «Русский легион чести»; военные врачи; сестры милосердия; лазареты и госпитали.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Крайнюков П.Е., Дулин П.А. Медицинский персонал Русского экспедиционного корпуса и «Русского легиона чести» во Франции. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):416–424.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-416-424>

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

Simonenko V.B.¹, Abashin V.G.², Krynyukov P.E.^{2,3}, Dulin P.A.^{1,2}

MEDICAL STAFF OF THE RUSSIAN EXPEDITIONARY FORCE AND THE HONORARY RUSSIAN LEGION IN FRANCE

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

²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, 107014, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, 117198, Moscow, Russia

The data on the warfare of the Russian Expeditionary Force and the Honorary Russian Legion in France during the First World War are presented. A study of the biographical data of the military doctors of the Force was carried out, and their fates were traced in some cases. Information is given about the hospitals and infirmaries of the Russian Red Cross Society, their work in France. The facts about the sisters of mercy of the RRCS are also provided.

Keywords: World War I; Russian Expeditionary Force; Honorary Russian Legion; military doctors; nurses; infirmaries and hospitals.

For citation: Simonenko V.B., Abashin V.G., Krynyukov P.E., Dulin P.A. Medical staff of the Russian Expeditionary Force and the Honorary Russian Legion in France. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):416–424.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-416-424>

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

Received 17.01.2023

Если Франция и не была стерта с карты Европы, то в первую очередь благодаря мужеству русских солдат.

Фердинанд Фох!

О деятельности Русского экспедиционного корпуса (РЭК) во Франции в период Первой мировой войны и о его судьбе в послевоенные годы известно достаточно много: написаны книги, созданы мемориалы, проводятся научно-практические конференции. Однако только в единичных публикациях представлены некоторые данные о медицинском персонале РЭК. И даже эти данные

не всегда точны и подтверждены официальными источниками.

Целью настоящего исследования было стремление максимально восполнить имеющиеся исторические и биографические пробелы.

Основные моменты из истории РЭК

Русский экспедиционный корпус являлся соединением войсковых частей Русской императорской армии в период Первой мировой войны. Он был сформирован

¹ Верховный главнокомандующий союзников во время Первой мировой войны. Маршал Франции с 06.08.1918 г.

по инициативе России и Франции в рамках помощи союзников по Антанте.

Корпус на момент его создания в 1916 г. состоял из четырех отдельных особых пехотных бригад (двух-полкового состава) общей численностью личного состава в 750 офицеров и 45 000 унтер-офицеров и солдат.

1-я особая пехотная бригада (январь 1916 г., генерал-майор Н.А. Лохвицкий): 1-й и 2-й особые пехотные полки (Шампань, Франция).

2-я особая пехотная бригада (генерал-майор М.К. Дитерихс): 3-й и 4-й особые пехотные полки (Салоники, Македония, Греция).

3-я особая пехотная бригада (август 1916 г.; генерал-майор В.В. Марушевский): 5-й и 6-й особые пехотные полки (Шампань).

4-я особая пехотная бригада (октябрь 1916 г.; генерал-майор М.Н. Леонтьев): 7-й и 8-й особые пехотные полки (Салоники).

Весной 1917 г. во Францию прибыли артиллерийская бригада и инженерно-саперный батальон.

В мае 1917 г. четыре поредевшие после боев бригады свели в две дивизии.

1-я особая пехотная дивизия, начальники генерал-майор Н.А. Лохвицкий, генерал-майор М.И. Занкевич (лагерь Ла-Куртин, Франция).

2-я особая пехотная дивизия, начальник генерал-майор В.П. Тарановский (Македония).

06.09–20.09.1917 г. в лагере Ла-Куртин произошло солдатское восстание с требованием возвращения в Россию. Оно было жестоко подавлено. За отказ воевать за чуждые им интересы и сложить оружие 16.09.1917 г. лагерь Ла-Куртин был расстрелян из орудий и атакован. Несколько

сот солдат было убито, часть арестована и позднее послана в Алжир.

Среди восставших был будущий Маршал Советского Союза дважды Герой Советского Союза министр обороны СССР Родион Яковлевич Малиновский. Он воевал в составе Русского экспедиционного корпуса в качестве пулеметчика с января 1916 г. Получил тяжелые ранения в грудь и руку в Ла-Куртине в сентябре 1917 г. Эти ранения спасли его от ареста.

После Октябрьской революции полки особых пехотных бригад были расформированы. Офицеры и солдаты имели выбор: сражаться в частях Франции, идти работать на предприятия Франции или отправиться в колонии Франции (Северная Африка, Алжир).

Из оставшихся во Франции был создан «Русский легион чести» (первоначально до 300 человек под командованием генерал-лейтенанта Н.А. Лохвицкого и полковника Г.С. Готуа) в составе Марокканской ударной дивизии (включены в 4-й полк марокканских стрелков).

В начале 1919 г. большая часть легиона была отправлена в распоряжение Вооруженных сил Юга России (ВСЮР).

Медицинский персонал Русского экспедиционного корпуса

Сведения о медицинском персонале Русского экспедиционного корпуса минимальны. Некоторые общие сведения о военных врачах можно получить из работ историка С.В. Волкова [1].

1-я особая пехотная бригада

«Лясковский Владимир Игнатьевич. Московский университет. Военный врач (из запаса) Особой бригады во Франции. Остался во Франции. Ум. 1939 в Париже» [1].

Лясковский Владимир Игнатьевич, 1875 г.р. Звание лекаря получил в 1899 г. Выпускник медицинского факультета Императорского Московского университета. На 1904–1910 гг. — вольноопределяющийся, Москва. На 1914 г. — врач приюта Селезневых, Москва. На 1916 г. — надворный советник. Врач приюта Селезневых и дежурный врач Дирекции императорских театров, Москва [2, 3].

«Макеев Виктор Лукич. Военный врач Особой бригады во Франции. В эмиграции там же. Ум. 11 окт. 1966 в Булони (под Парижем). Жена Клавдия Васильевна (ум. 21 окт. 1966 там же)» [1].

Макеев Георгий Лукич, 1888 г.р. Звание лекаря получил в 1913 г. На 1914 г. — младший врач 43-го Охотского пехотного полка. На 1916 г. — врач для усовершенствования при Клиническом военном госпитале, Петроград [2, 3]. Сопредседатель Ассоциации ASCERF. Похоронен в 1966 г. на кладбище в Сент-Илер-ле-Гран (Мурмелон)².



Кладбище Мурмелон-ле-Гран

² Мурмелон — русское военное кладбище, мемориал и православная часовня в г. Сент-Илер-ле-Гран, под Мурмелоном, возле Реймса. Русские называют это место — Мурмелон или Мурмелон-ле-Гран.

«...Вдова доктора Макеева. Похоронена 25 окт. 1966 г. на кладбище при русском храме-памятнике в Мурмане (Марна)». «Русская мысль». Париж, 1966, 25 окт., №2534; 26 ноябр., № 2548 [4].

«Романова Александра Вадимовна, р. 5 мая 1879. Сестра милосердия Особой бригады во Франции. В Добровольческой армии и ВСЮР; старшая сестра госпиталя в Екатеринодаре. В эмиграции во Франции. Ум. 18 нояб. 1961 в Париже» [1].

Романова Александра Вадимовна (05.05.1879–18.11.1961). Старшая сестра милосердия Общины Св. Георгия, Петроград. Участница Русско-японской (1904–1905 гг.) и балканских войн (1912–1913 гг.). Была награждена Георгиевскими крестами и французским «Военным крестом» (Croix de guerre).

В период Первой мировой войны — старшая сестра милосердия 2-го госпиталя Общины Св. Георгия им. ее императорского высочества принцессы Евгении Максимилиановны Ольденбургской. Госпиталь считался одним из лучших хирургических учреждений на фронте. Медицинский персонал госпиталя по штату насчитывал 5 врачей и 16 сестер милосердия.

В 1914–1917 гг. А.В. Романова была направлена в Австро-Венгрию для осмотра лагерей для военнопленных русских воинов.

В сентябре 1916 г. граф Алексей Алексеевич Игнатьев (военный атташе во Франции) обратился в РОКК с просьбой позаботиться о судьбе большого количества русских солдат и офицеров, поступавших на излечение во французские санитарные учреждения. Было решено командировать во Францию 30 опытных желательного говорящих по-французски сестер милосердия для ухода за русскими ранеными.

Уже через месяц 16.10.1916 г. был сформирован и направлен во Францию отряд из 25 сестер. В него вошли 11 сестер петроградской Георгиевской общины, а также сестры милосердия из петроградских Елисаветинской, Свято-Троицкой и Покровской общин, белостокской и варшавской Елисаветинской общин, Петроградского дамского лазаретного комитета, киевской Марининской и Тифлисской общин, четыре сестры московской Никольской общины (Л.В. Мосолова, Н.М. Пожарская, М.К. Палаюлион, М.А. Юрецкая) и две сестры московской Александринской общины (О.В. Крестовская, Т.Н. Савкова). Отряд работал в районе Реймс–Мурмелон (деп. Марн). Руководила отрядом старшая сестра милосердия А.В. Романова [5].

«Савкова. Сестра милосердия. В белых войсках Северного фронта; до 25 авг. 1919 при штабе главнокомандующего войсками Северной области» [1].

Возможно (1 фамилия): из Московской Александринской общины «САВКОВА, Татьяна Николаевна. Военного времени. [Направлена] 3 окт. 14 г., въ воен.-сан. поѣздъ №184 Всероссийскаго Зем. Союза. 20 янв. 15 г., во 2 Сибирскій врач.-пит. отр. Всероссийскаго Зем. Союза» [6].

Об уровне профессиональной подготовки сестер милосердия Александра Вадимовна писала: «Во всех

госпиталях я была лично и убедилась, что постановка госпитального дела как Красного Креста, так и военного стоит у нас несравненно выше, чем во Франции, и контингент сестер милосердия во всех отношениях значительно ниже нашего... С французскими порядками трудно нам, русским людям, свыкаться, и нашим сестрам приходится проявлять много выдержки и такта. О медицинских знаниях говорить не приходится, кроме некоторых исключений, я еще почти не видела *infirmieres* [сестер милосердия], могущих сравниться с нашими сестрами» [7].

В Добровольческой армии А.В. Романова была старшей сестрой военного госпиталя в Екатеринодаре.

В эмиграции во Франции. С 1921 г. А.В. Романова работала в РОКК (старого формирования) в Париже. Она участвовала в создании и работе бесплатной амбулатории, где принимали русские врачи, дома для престарелых в Шелль, около Парижа, и при нем небольшой больницы, санатория для туберкулезных больных в горах департамента Верхней Луары, дома для престарелых в Ницце, общежития для работающих и бывших русских сестер Красного Креста в особняке в Париже. В 1954 г. была избрана почетным председателем РОКК [8].

Александра Вадимовна умерла в Париже и была похоронена на кладбище Сент-Женевьев-де-Буа («Вестник». Париж, 1962, 1 янв., № 98. Авт. некролога капитан Игнатьев; «Часовой». Париж-Брюссель, 1962, №429) [4].

Штаб 1-й особой пехотной бригады до исхода зимы 1916–1917 гг. находился в деревне Люд (в 15 км к югу от Реймса и в 10 км от форта Помпелль). Здесь же был развернут Крестовоздвиженский подвижной лазарет Общины сестер милосердия Красного Креста [9].

Приказ №259 от 25.12.1916 г. § 2: «...Крестовоздвиженский этапно-подвижной лазарет прибыл и развернулся в д. Люде в район вверенной мне бригады и начал принимать раненых и больных... Приказываю считать означенный лазарет в составе бригады с 7/20 сего декабря и направлять в него всех чинов бригады» [10].

Старший врач лазарета Василий Федорович Быков, 1868 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. Коллежский советник [2, 3, 10].

Старшая сестра милосердия Иванова Мария Петровна [6].

«Иванова Мария Петровна, р. 20 авг. 1865. Сестра милосердия Санкт-Петербургской Крестовоздвиженской общины. В эмиграции во Франции. Ум. 3 окт. 1945» [1].

Сестры милосердия: Беликова Мария Кузьминична, Иванова Серафима Ивановна, Кузнецова Галина Григорьевна, Михайлова Ольга Михайловна, Тимофеева Мария Ивановна, Ханькова Наталья Константиновна [6].

1-й особый пехотный полк

«Рейтборже Михаил Иосифович, р. 3 сен. 1880. Врач. В эмиграции во Франции. Ум. 13 мар. 1962» [1].

Рейтборже Михаил Иосифович, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1903 г. На 1914 г. — надворный советник. Младший ординатор военного лазарета и дежурный врач Дирекции императорских театров [2, 3].



На станции помощи в Сен-Тьерри. На газете заголовок об отречении царя. Наиболее вероятная дата снимка 02.03.1917 г. Газету держит надворный советник Рейтборге Михаил Иосифович, старший врач 1-го Марибата (1-я ОПБ)

2-й особый пехотный полк. Данных о врачах нет.

3-я особая пехотная бригада.

5-й особый пехотный полк.

Полковым врачом 5-го пехотного полка в двух источниках указан:

«Веденский, "доктор" 5-го особого пехотного полка» [ВП от 16.07.1916 г.].

«Дмитрий Веденский — был старшим врачом 5-го ОПП».

В РМС (Русском медицинском списке) на 1916 г. указана 1 фамилия «Введенский Дмитрий».

Введенский (Веденский) Дмитрий Алексеевич, 1887 г.р. Звание лекаря получил в 1911 г. [2, 3].



Франция, 1916 г. Д.А. Введенский в чине коллежского ассесора. Награды: знак военного ордена Святого Георгия 4-й ст. (слева) и «Военный крест» (справа). Подполковник французской медицинской службы

Д.А. Введенский — рядовой (пулеметчик) «Русского легиона чести».

В послужном списке упомянуты места службы (сражений): Вилер-Бритонё (28.04.1918 г.), Суассон (28.05.1918 г.), Терни-Сорни (линия Гинденбурга, 02–14.09.1918 г.), Шато-де-ля-Мот (14–17.09.1918 г.), оборона сектора Шалепену (10–30.10.1918 г.), переход из деревни Сольсюр в деревню Меревиль (ноябрь), переход в Германию 19.11.1918 г.

Награды: ордена Св. Владимира 4-й степени; Св. Станислава 3-й степени; Св. Станислава 2-й степени; орден Св. Анны 3-й степени с мечами и бантом; Св. Анны 2-й степени с мечами и бантом; знак Военного ордена Святого Георгия 4-й степени («Солдатский Георгий»; 1919 г.).

Французские награды: орден Почетного легиона, «Военный крест», «Бронзовая звезда», «Позолоченная звезда», «Бронзовая пальмовая ветвь» [11].

«Награждение солдата Почетным легионом — весьма редкое явление во французской армии, и таких случаев за всю войну было лишь несколько...»

Д.М. ou 2/1/1919, J.O. ou 5/1/1919: Солдат ВЕДЕНСКИЙ Дмитрий первого класса Русского легиона, солдат исключительной храбрости и упорства в бою, соединяет в себе редкое хладнокровие с исключительно удачной инициативой. Будучи врачом в Русской армии, записался одним из первых добровольцем в Русский легион...» [16].

После войны Д.А. Введенский вернулся в Россию. Он вернулся не один. Организовал отряд Красного Креста. Под видом санитаров вывез в Россию много русских военнослужащих, в том числе и Р.Я. Малиновского. В последующем они дружили, продолжают дружить и их дети (Малиновский Р.Я., 2016).

На 1925 г. — военный врач, Туркестанская республика [12].

С 1934 г. по 1954 г. Д.А. Введенский заведовал урологической клиникой

Ташкентского медицинского института. Участник Великой Отечественной войны в действующей армии.

6-й особый пехотный полк и Маршевый батальон 3-й особой пехотной бригады. Данных о врачах нет.

2-я особая пехотная бригада

«НАЧАЛЬНИК ГЕНЕРАЛЬНОГО ШТАБА.

По отделу по устройству и службе войск.

30 апреля 1916 года №3390. Петроград.

Копия. Совершенно секретно. Спешно.

Командующему войсками Московского военного округа.

ГОСУДАРЬ ИМПЕРАТОР ВЫСОЧАЙШЕ повелеть соизволил командировать северным путем через Ар-



Дмитрий Введенский. Ташкент. 1935–36 гг.

хангельск на Салоники для действий на Салоникском театре военных действий пехотную бригаду, коей предположено присвоить наименование 2-й Особой пехотной бригады...

Для укомплектования управления бригады Штабом верховного главнокомандующего будут назначены: начальник бригады, начальник штаба бригады и офицер Генерального штаба на должность старшего адъютанта. Бригадный интендант, а также бригадный врач будут назначены и своевременно командированы в Москву главными интендантским и военно-санитарным управлениями, по принадлежности...

...Необходимый медицинский персонал (врачи и фельдшера) подлежат назначению заботами Главного военно-санитарного управления.

...На формирование маршевого батальона будут лишь назначены: Штабом верховного главнокомандующего — командир батальона и ротные командиры и Главным военно-санитарным управлением — соответствующий медицинский персонал (врачи и фельдшера).

...При назначении всех чинов на укомплектование частей 2-й Особой пехотной бригады надлежит отдавать предпочтение желающим.

Подписали: генерал от инфантерии Беляев, генерал-майор Каменский.

Скрепил: и.д. начальника отделения полковник Карханин».

После формирования в 1917 г. **2-й особой пехотной дивизии** в ее составе были упомянуты 3 врача:

«Твердый. Врач штаба 2-й Особой пехотной дивизии. в эмиграции в Греции; после 1 янв. 1919 в Афинах» [1].

«Твердый, р. 1 окт. 1877. Военно-медицинская академия. Статский советник, врач 2-й Особой пехотной дивизии. В Дальневосточной армии; на 12 нояб. 1920 — главный врач 2-го распределительного госпиталя при Никольск-Уссурийском эвакуопункте» [1].

Наиболее вероятно, что речь идет об одном и том же человеке (в РМС указан 1 врач с такой фамилией).

Твердый Михаил Доримедонтович, 01.10.1874 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. Статский советник. Младший делопроизводитель (с 11.07.1908 г.) окружного военно-санитарного управления, Петроград. Награды: ордена Св. Анны 3-й ст.; Св. Станислава 2-й ст. (1909) [2, 3, 13]³.

После Гражданской войны остался в СССР. На 1925 г. — военный врач, Дальневосточный округ [12].

«Масалов. Чиновник военного времени штаба 2-й Особой пехотной дивизии. В Вооруженных силах Юга России; после 1 янв. 1919 убыл из Салоников в Новороссийск» [1].

Масалов Владимир Владимирович, 23.09.1884 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г. Выпускник медицинского факультета Новороссийского императорского университета. На 1914–1916 гг. — вольноопределяющийся, Бобруйск [2, 3]. Написал прошение о добровольном по-

ступлении на военную службу. На 1925 г. — врач лаборатории, г. Винница [12].

«Милькович. Врач 2-й Особой пехотной дивизии. Участник белого движения; после 1 янв. 1919 в отряде гр. Палена» [1].

Личность врача 2-й Особой пехотной дивизии не идентифицирована. В РМС указаны 2 врача: Милькович Георгий Зиновьевич, 1883 г.р. Звание лекаря получил в 1906 г. Милькович Леонид Юлианович, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1907 г. Уточняющих данных нет.

2-я особая пехотная бригада

«Губарев, статский советник, бригадный врач 2-й Особой пехотной бригады (на 30.10.1916)» [14].

«Губарев. Врач. Во ВСЮР и Русской армии хирург-консультант в 10-м хирургическом госпитале Белого Креста до эвакуации Крыма. Эвакуирован на транспорте "Ялта"» [1].

«Губарев Петр Алексеевич, р. 1868. Военно-медицинская академия 1894. Действительный статский советник. В Вооруженных силах Юга России. В эмиграции, к маю 1921 член Общества русских врачей в Константинополе, на 1922 — в Болгарии» [1]. Наиболее вероятно, что речь идет об одном и том же человеке. В РМС указан 1 врач с сопоставимыми биографическими данными.

Губарев Петр Алексеевич, 27.11.1869 г.р. Звание лекаря получил в 1894 г. Доктор медицины. Статский советник. Консультант Виленского константиновского военного госпиталя (с 07.07.1911 г.) и Подольской железной дороги, Вильна. Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени; Св. Станислава 2-й степени (1906) [2, 3, 13].

3-й особый пехотный полк

«Головинский Евгений, младший врач, призванный со льготы (на 10.07.1916)» [ВП от 27.07.1916 г.].

Головинский Евгений Александрович, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1911 г. На 1916 г. — земский врач, м. Ровное, Елисаветград, Херсонская губ. На 1925 г. — заведующий больницей Московско-Курской железной дороги, г. Тула [2, 3, 12].

«Иванов, врач 3-го Особого пехотного полка» [ВП от 27.07.1916 г.]. Идентифицирующих данных нет.

4-й особый пехотный полк.

«Гуарянец. Врач 4-го Особого пехотного полка. В Вооруженных силах Юга России; после 1 янв. 1919 убыл из Салоников в Новороссийск» [1].

На 1925 г. Гуарянец Рубен Самсонович, 1890 г.р. Звание лекаря получил в 1914 г. Военный врач, Кавказский военный округ [12].

«Любимова Маргарита Антоновна, вдова капитана 4-го Особого полка, сестра милосердия бригады во Франции» [1].

«Любимова Маргарита Антоновна (? — 15 апр. 1970, Франция). Вдова капитана 4-го Особого полка. Сестра милосердия Экспедиционного корпуса. Похоронена 21 апр. 1970 г. на Союзном кладбище в Мурмелоне. «Русская мысль». Париж, 1970, 30 апр., № 2788» [4].

³ Есть сведения об его отце Доримедонте Георгиевиче (в эмиграции, в Греции, протоиерей) и старшем брате Леониде Доримедонтовиче (генерал-лейтенанте военно-морского судебного ведомства; в эмиграции, Франция, Париж) [4].

4-я особая пехотная бригада

Возможно, одним из первых врачей 4-й особой пехотной бригады корпуса был Азиз Далгат [17].

Далгат Абдул-Азиз Саламович, 20.10.1873(2) г.р., селение Урахи в Дагестане. Звание лекаря получил в 1897 г., выпускник медицинского факультета Московского университета. Учился в Вюрцбургском университете в Германии. Лекарь 1-го Сунженско-Владикавказского полка (1901 г.) [2, 3].



Азиз Далгат

Азиз Далгат начал Первую мировую войну на Кавказском фронте, но позже попросил перевода на Западный фронт. В 1916 г. он был включен в состав 4-й особой пехотной бригады Русского экспедиционного корпуса.

«Прибывшего 25 сего июня из действующей армии главного врача перевязочного отряда 61-й пехотной дивизии коллежского советника Далгат назначить старшим врачом в 8-й Особый полк» (приказ по 4-й

Особой пехотной бригаде №6 от 30 июня 1916 г.).

11 (24) октября 1916 г. Азиз Далгат был назначен бригадным врачом [18].

Вести о революционных событиях и о расстрелах офицеров в России повлияли на решение Азиза Далгата не возвращаться на Родину. С 01.01.1921 г. все русские офицеры, еще числившиеся на службе, были демобилизованы. Но, как и большинство офицеров, он остался во Франции. В годы эмиграции А. Далгат работал врачом во Франции и в Конго, состоял членом Общества русских врачей имени И.И. Мечникова.

7-й особый пехотный полк

В составе 7-го особого пехотного полка указаны 3 врача. «Векслер. Врач 7-го Особого пехотного полка. После 1 янв. 1919 остался в Салониках (Греция)» [1].

«Егоров. Врач 7-го Особого пехотного полка. В Вооруженных силах Юга России; после 1 янв. 1919 убыл из Салоников в Новороссийск» [1].

«Эйхнер. Врач 7-го Особого пехотного полка. После 1 янв. 1919 покинул Салоники» [1].

Однако только у одного удалось установить достоверные биографические данные.

Векслер Владимир Михайлович, 1884 г.р. Звание лекаря получил в 1914 г. Вольноопределяющийся, Екатеринодар [3].

«Векслер Владимир Михайлович (1884, Новороссийск — 1948, Нови-Сад, Югославия). Врач в дер. Господжинци. Список А. Арсеньева № 2» [4, 15].

Врача с фамилией Эйхнер в РМС нет. Однако есть Эйхлер Витольд Эдуардович, 1874 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. [3].

Не удалось идентифицировать врачей 8-го особого пехотного полка.

«Пучалка. Врач 8-го Особого пехотного полка. В эмиграции в Чехословакии; после 1 янв. 1919 в чехословацкой армии» [1].

«Филиппов. Врач 8-го Особого пехотного полка. После 1 янв. 1919 остался в Салониках (Греция)» [1].

В оказании медицинской помощи военнослужащим Русского экспедиционного корпуса участвовали лечебные формирования Российского общества Красного Креста.

В 1914 г. на Западный фронт был направлен Крестовоздвиженский этапный лазарет Общины сестер милосердия Красного Креста имени Свято-Троицкой Александро-Невской лавры.

02.08.1914 г. Духовный собор лавры представил митрополиту Санкт-Петербургскому и Ладожскому Владимиру доклад, в котором отмечалось: «Желая оказать посильное содействие санитарным нуждам русской армии в настоящей войне против Германии и Австрии, Духовный собор полагает оборудовать на счет лавры подвижной лазарет для раненых воинов на 50 кроватей и содержать таковой впредь до окончания войны. Покровительница РОКК вдовствующая императрица Мария Федоровна поблагодарила братию монастыря и распорядилась присвоить новому медицинскому учреждению наименование "Этапный лазарет имени Александро-Невской Лавры"».

Старшим врачом лазарета был назначен врач Александро-Мариинской больницы и врач общины Константин Карлович Вишневецкий, 1873 г.р., звание лекаря получил в 1899 г.

Персонал лазарета составили медсестры Крестовоздвиженской общины сестер милосердия: старшая сестра милосердия лазарета Сизикова Анна Ивановна, сестры милосердия Андреева Евдокия Даниловна, Ломиковская Ольга Андреевна, Николаева Раиса Николаевна, Осмоловская Мария Николаевна, Пономарева Евгения Кирилловна.

В октябре 1914 г. лазарет отбыл из Петрограда на фронт, где был развернут на передовых позициях русских войск под Варшавой. Будучи размещенным в санитарном поезде Варшавско-Венской железной дороги, лазарет неоднократно подвергался обстрелам германской артиллерии, однако врачи продолжали оказывать помощь раненым.

С лета 1915 г. лечебное заведение размещалось в г. Двинск. В этот период в состав лазарета входили два врача, заведующий хозяйством, 8 сестер милосердия и 45 санитаров.

В сентябре 1916 г. Главное управление РОКК испросило разрешения митрополита Петроградского и Ладожского Питирима о командировании лазарета во Францию для обеспечения находящегося на Западном фронте экспедиционного корпуса Русской армии. После получения разрешения лазарет был переведен в Петроград. В ночь с 22 на 23 сентября 1916 г. он отбыл эшелонами с Николаевского вокзала в Москву, для отправки в Архангельск и затем морем во Францию.

22.12.1916 г. уполномоченный РОКК во Франции А.А. Березников уведомил митрополита Питирима о том, что лазарет из Парижа «отбыл и устроен вблизи русских воинских частей Французского фронта».

«Березников Алексей Александрович, р. 1868. Демидовский лицей 1891. Действительный статский советник, камергер, Черноморский вице-губернатор, уполномоченный РОКК для Франции. В эмиграции там же. Ум. 5 мар. 1934 в Париже» [1].

Последнее упоминание о лазарете в документах Александро-Невской лавры относится к 19.01.1917 г. [19, 20].

В июле 1914 г. в Петрограде было начато формирование **2-го Крестовоздвиженского госпиталя Общины сестер милосердия Красного Креста** на 100 коек. Оборудование учреждения было приобретено на средства Главного управления РОКК.

Старший врач госпиталя (с момента формирования) Белавенец Петр Павлович, 1871 г.р., Поречский уезд, Смоленская губ. Звание лекаря получил в 1897 г. Хирург. Доктор медицины. Участник Русско-японской войны. Коллежский советник. Амбулаторный врач городской Александровской больницы, Петроград. Сотрудник Приюта РОКК на Шипке в 1925 г. На 1938 г. директор Русского инвалидного дома в Княжеве [1, 21].

«Белавенец. Врач. В Вооруженных силах Юга России. Эвакуирован в 1920 из Салоник в Египет на корабле "Гленгорт Кастрл"» [1].

Старший ординатор (с момента формирования) Чистосердов Василий Васильевич, 1876 г.р. Звание лекаря получил в 1900 г. Хирург. Коллежский ассессор. Ассистент городской Обуховской больницы. Данных на 1924 г. нет.

Младший врач (с момента формирования) Ляковский Владимир Игнатьевич, 1873 г.р. С 21.01.1916 г. был назначен старшим ординатором госпиталя. В последующем указан как врач 1-й особой пехотной бригады.

Заведовал аптекой фармацевт Гринвальд Карл Эдуардович (в госпитале со дня формирования).

В начале августа 1914 г. госпиталь был сформирован и 17.08.1914 г. направлен к месту назначения в г. Минск. В составе госпиталя из петроградской Крестовоздвиженской общины в Минск были направлены:

Старшая сестра милосердия Кургузова Гликерия Николаевна.

«Кургузова Гликерия Николаевна, р. 12 сен. 1875. Сестра милосердия. В эмиграции в Китае, Японии, Турции, Болгарии, США, Бельгии, Югославии и Франции. Ум. 6–7 дек. 1938 в Сент-Женевьев-де-Буа» [1].

«...Скончалась в Русском доме в Сент-Женевьев-де-Буа. Похоронена на местном кладбище». «Последние новости. Париж, 1938, 9 дек., № 6465» [4].

Сестры милосердия: Аспит Елена Петровна, Богданова Александра Поликарповна, Брясина Мария Никаноровна, Бунакова Ольга Алексеевна, Белавенец Евгения Александровна, Белова Зоя Павловна, Власова Зинаида Владимировна, Голицына Александра Всеволодовна, Дмитриева Ирина Дмитриевна, Зорина Александра Георгиевна, Иогихес Александра Михайловна, Кашкедрова Евгения Николаевна, Ковалева Елена Константиновна,



Сестра милосердия из состава лазарета Русского экспедиционного корпуса во Франции

Елена Михайловна, р. 1893. В Вооруженных силах Юга России. Эвакуирована в конце янв. 1920 из Новороссиска на корабле "Ганновер"» [1].

«Кошечкина. Сестра милосердия. В белых войсках Северного фронта; до 25 авг. 1919 при штабе Главнокомандующего войсками Северной области» [1].

«Прянишникова Мария Ивановна. Сестра милосердия Крестовоздвиженской общины. В эмиграции во Франции. Ум. 10 дек. 1982»; «Русская мысль. Париж, 1982, 16 дек., № 3443» [1, 4].

«Белавенец Евгения Александровна. В эмиграции в Болгарии; до 25 нояб. 1925 в Приюте РОКК на Шипке» [1].

«Зорина Александра Григорьевна. В эмиграции в Болгарии; до 25 нояб. 1925 в Приюте РОКК на Шипке» [1].

В Минске к госпиталю было прикомандировано 10 врачей и 5 сестер запаса. Позднее, в Люблине, госпиталь был развернут в бывших казармах саперного батальона в 2,5 верстах от города на шоссе, ведущем в г. Красник.

После создания Русского экспедиционного корпуса 2-й Крестовоздвиженский госпиталь был переведен во Францию.



Военный госпиталь в Пек⁴ (Реск). Мадам Капилофф (Копылова Нонна Афанасьевна, 1888–1977 гг.) в центре в компании с ранеными и выздоравливающими [22]

⁴ Пек (Реск) — коммуна в Валлонии, провинция Эно, округ Турне, Бельгия.

Кроме прибывших в его составе сестер милосердия в нем работали жены офицеров РЭК: Копылова Нонна Афанасьевна (жена капитана Копылова Вячеслава Ивановича, интенданта 5-го полка) и Бубнова Ольга Владимировна (жена, скоро вдова, поручика Бубнова, командира 1-й пулеметной роты 5-го ОПП).

В составе Русского легиона упоминаются фамилии еще трех военных врачей и эпизоды их военной жизни [16].

«...Сколько жизней спасли на редкость доблестные доктора Русского легиона Зильберштейн, Клейман и Черепов...». «Но и заплатили все трое дорого за свое мужество и отвагу! Один убит, двое других — тяжело ранены...»: доктор Черепов был ранен, доктор Клейман был убит, доктор Зильберштейн был ранен и попал в плен.

«Доктор Зильберштейн, охваченный общим энтузиазмом, забывши свою миссию человеколюбия и помощи ближнему, схватив винтовку, в расстегнутом мундире, с криком "Ура!" врывается со своими в неприятельский окоп. Его больше не видели...».

«Очевидцы особенно отмечали мужество подпоручика Руднева и доктора Зильберштейна, попавших в плен...» [16].

«2 сентября... Залп немецкой тяжелой артиллерии попадает в командный пункт и убивает командующего легионом французского майора Трамюзэ, офицера связи французской службы лейтенанта Брэнна, доктора Клеймана и трех русских легионеров связи» (Суассон, 1918 г.) [16].

Отсутствие других биографических данных (кроме фамилий) не позволяет идентифицировать личности этих военных врачей.



Отец Андрей Богословский

Отец Андрей Богословский, священник Русского легиона чести — «...старый батюшка [на момент гибели ему было 57 лет]. Георгиевский кавалер, наперстный крест на Георгиевской ленте...» — незадолго до своей гибели в бою 02.09.1918 г.⁵ написал:

«Дети Франции! Когда враг будет побежден, и вы снова сможете собирать цветы на полях, вспомните о нас и принесите нам эти цветы».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опублико-

вана. Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов. Вклад авторов (концепцию и план исследования, в сбор данных, в анализ данных и выводы, в подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. 671 с. [Volkov S.V. White movement. Encyclopedia of the Civil War. St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, 2002. 671 p. (In Russian)].
2. 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 стр. [The Russian medical list published 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)].
3. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916. 1230 стр. [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)].
4. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
5. РГВИА. Ф. 12651. Оп. 2. Д. 554. Л. 48. Дело о командировании во Францию отрядов РОКК. РГВИА. Ф. 12651. Оп. 2. Д. 554. Л. 48. The case of the secondment of the ROKK detachments to France. (In Russian)].
6. Список сестер милосердия Российского общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебные учреждения Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц. Составлен по сведениям, имеющимся в канцелярии Главного управления Российского общества Красного Креста к 1-му августа 1915 года. Петроград. Государственная типография. 1915. [List of sisters of Mercy of the Russian Red Cross Society assigned to care for wounded and sick soldiers in medical institutions of the Red Cross, the military department, public organizations and individuals. Compiled according to the information available in the Office of the Main Directorate of the Russian Red Cross Society by August 1, 1915. Petrograd. State Printing House. 1915. (In Russian)].
7. Козловцева Е.Н. Московские общины сестер милосердия в XIX — начале XX века / Е.Н. Козловцева; Православный Свято-Тихоновский гуманитарный ун-т. Москва: ПСТГУ, 2010:207 с. [Kozlovtsava E.N. Moscow communities of sisters of Mercy in the XIX — early XX century / E.N. Kozlovtsava; Orthodox St. Tikhon Humanitarian University. Moscow: PSTSU, 2010:207 p. (In Russian)].
8. Демидова О.Р. Женщины Русской эмиграции. В кн. Благотворительность в истории России: Новые документы и исследования. СПб.: Нестор-История, 2008:68–92. [Demidova O.R. Women of Russian emigration. In the book. Charity in the history of Russia: New documents and research. St. Petersburg: Nestor-History, 2008:68–92. (In Russian)].
9. РГВИА. Ф. 12764. Оп. 1. 1915–1917 гг. [RGVIA. F. 12764. Op. 1. 1915–1917. (In Russian)].
10. РГВИА. Ф. 15221. Оп. 1. Д. 1. Л. 183. Приказы по 1-й особой пехотной бригаде (январь 1916 г. — январь 1917 г.). [RGVIA. F. 15221. Op. 1. D. 1. L. 183. Orders for the 1st Special Infantry Brigade (Jan. 1916 G. — Jan. 1917). (In Russian)].

⁵ «...О. протоиерей Богословский, несмотря на уговоры, выходит со всеми из окопов и идет под огнем по открытой местности. Без каски, с развевающимися по ветру седыми волосами, высоко подняв крест в правой руке, он благословляет идущих в атаку. Французы-католики, пробегаая мимо православного священника, снимают каски, крестятся, а ближайшие подбегают и целуют наспех наш [православный] крест...» [16].

11. Введенская Н.Д. Дмитрий Алексеевич Введенский. Начало. Художественный исторический альманах «Письма о Ташкенте». [Vvedenskaya N.D. Dmitry Alekseevich Vvedensky. Beginning. Art historical almanac "Letters about Tashkent". (In Russian)].
12. 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)].
13. 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 стр. [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)].
14. ГАРФ. Ф. Р-6399. Штаб 2-й особой пехотной бригады. Салоники. 1 опись, 26 ед. хр. [GARF. F. R-6399. Headquarters of the 2nd Special Infantry Brigade. Thessaloniki. 1 inventory, 26 units of xp. (In Russian)].
15. Арсеньев А.Б. У излучины Дуная: Очерки жизни и деятельности русских в Новом Саду. Алексей Арсеньев. М.: Рус. путь, 1999:53, [1] с.: ил., портр. [Arsenyev A.B. At the bend of the Danube: Essays on the life and activities of Russians in the New Garden. Alexey Arsenyev. M.: Rus. way, 1999:53, [1] p.: ill., portr. (In Russian)].
16. Васильев В. «Русский легион чести». Журнал «Кадетская переписка». 1989;46:82–116. Статья подписана «ПАРИЖ, 1961 г. ЛЕГИОНА ЧЕСТИ Штабс-Капитан В. Васильев». [Vasiliev V. "Russian Legion of Honor". The magazine "Cadet roll call". 1989;46:82–116. The article is signed "PARIS, 1961 LEGION OF HONOR Staff Captain V. Vasiliev". (In Russian)].
17. Далгат Э.М. Дагестанцы в Русском экспедиционном корпусе в Первой мировой войне. Азиз Далгат. Вестник Дагестанского научного центра. 2014;54:88–92. [Dalgat E.M. Dagestanis in the Russian Expeditionary Corps in the First World War. Aziz Dalgat. Bulletin of the Dagestan Scientific Center. 2014;54:88–92. (In Russian)].
18. РГВИА. Ф. 15229. Оп. 1. Д. 1. Л. 10, 52, 52 об., 53–54. [RGVIA. F. 15229. Op. 1. d. 1. l. 10, 52, 52 vol., 53–54. (In Russian)].
19. Шкаровский М.В. Александрo-Невская Лавра в годы Первой мировой войны. Доклад преподавателя Санкт-Петербургской православной духовной академии М.В. Шкаровского на конференции «Анциферовские чтения», прошедшей в Санкт-Петербурге 15 февраля 2015 года. [Shkarovsky M.V. Alexander Nevsky Lavra during the First World War. The report of the teacher of the St. Petersburg Orthodox Theological Academy M.V. Shkarovsky at the conference "Ancifer readings", held in St. Petersburg on February 15, 2015. (In Russian)].
20. Манойленко А., Манойленко Ю. Лазарет имени лавры прошел боевыми дорогами Первой мировой войны. [Manoylenko A., Manoylenko Yu. The Lavra Infirmary passed through the combat roads of the First World War. (In Russian)]. spbvedomosti.ru/news/nasledie/lazaret_imeni_lavry
21. Бондаренко В. Русский некрополь на Шипке [Текст] Вячеслав Бондаренко. Москва: Старая Басманная, 2016:686: ил., портр., факс., цв. ил. [Bondarenko V. Russian necropolis on Shipka [Text] Vyacheslav Bondarenko. Moscow: Staraya Basmannaya, 2016: 686 p.: il., port., fax., color. il. (In Russian)].
22. Корляков А., Горохов Ж. Русский экспедиционный корпус во Франции и в Салониках, 1916–1918 = Le corps expéditionnaire russe en France et à Salonique, 1916–1918. Авт.-сост. Андрей Корляков и Жерар Горохов. Париж: ИМКА-пресс, 2004:653., [2] с.: ил., портр., факс. [Korlyakov A., Gorokhov Zh. The Russian Expeditionary Corps in France and in Thessaloniki, 1916–1918 = Le corps expéditionnaire russe en France et à Salonique, 1916–1918. Author-comp. Andrey Korlyakov and Gerard Gorokhov. Paris: YMCA-press, 2004:653. [2] p.: ill., port., fax. (In Russian)].
23. Малиновский Р.Я. Первая память. М., 2016, изд. Новый хронограф. [Malinovsky R.Ya. The first memory. M., 2016, ed. A new chronograph. (In Russian)].

Поступила 17.01.2023

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

Абашиш Виктор Григорьевич (Abashin Victor G.) — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка Крайнюков Павел Евгеньевич (Kraynyukov Pavel E.) — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Дулин Петр Алексеевич (Dulin Pyotr A.) — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве

Кнопов М.Ш.

ПРОФЕССОР В.С. ЛЕВИТ — ВИДНЫЙ УЧЕНЫЙ И ТАЛАНТЛИВЫЙ ХИРУРГ (к 140-летию со дня рождения)

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

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного хирурга, талантливого организатора военно-полевой хирургии, известного общественного деятеля, прекрасного клинициста, замечательного педагога, заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора, генерал-майора медицинской службы Владимира Семеновича Левита.

Ключевые слова: В.С. Левит; хирургия.

Для цитирования: Кнопов М.Ш. Профессор В.С. Левит — видный ученый и талантливый хирург (к 140-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):425–428. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-425-428>

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

Кнопов M.Sh.

PROFESSOR V.S. LEVIT IS A PROMINENT SCIENTIST AND A TALENTED SURGEON (on the 140th anniversary of his birth)

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

The article presents the life and creative path of a prominent Russian surgeon, a talented organizer of military field surgery, a well-known public figure, an excellent clinician, a wonderful teacher, Honored Scientist of the RSFSR, professor, Major General of the medical service Vladimir Semyonovich Levit.

Keywords: V.S. Levit; surgery.

For citation: Knopov M.S. Professor V.S. Levit is a prominent scientist and a talented surgeon (on the 140th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):425–428. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-425-428>

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

Received 17.01.2023

Многогранная, неутомимая и плодотворная деятельность в мирное время и в годы Великой Отечественной войны выдвинула заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора, генерал-майора медицинской службы Владимира Семеновича Левита в ряды видных хирургов нашей страны.

В.С. Левит родился 4 июля 1883 г. в селе Талалаевка Полтавского уезда Киевской губернии. В 1901 г. окончил гимназию в уездном городе Прилуки, а в 1906 г. — медицинский факультет Харьковского университета, после чего стал работать хирургом в земской больнице г. Ардатов Симбирской губернии. Здесь он начал организовывать хирургическую помощь, постепенно расширяя диапазон оперативных вмешательств главным образом за счет грыжесечений, аппендэктомий и камнесечений. Накопив значительный опыт в практической хирургии, он стал производить большие полостные операции — анастомозы при язвах, резекции при раке желудка и кишечника, операции на желчных путях, почках и др. Он быстро завоевал авторитет среди местного населения своей безотказной работой. Владимир Семенович вкладывал много сил в оснащение больницы. Его стараниями операционная была оборудована необходимым инвентарем, по его инициативе при больнице был открыт рентгеновский кабинет, в то время единственный на всю Симбирскую губернию.

Работая в Ардатовской уездной больнице, В.С. Левит неоднократно бывал в Смоленске, где в то время в губернской больнице работал С.И. Спасокукоцкий. В.С. Левит придавал этим поездкам большое значение, так как совершенствовал там свое хирургическое мастерство под руководством С.И. Спасокукоцкого. Обладая пытливым умом и большой склонностью к научным исследованиям, Владимир Семенович систематизировал свои наблюдения над больными. Результатом этого явился труд «К вопросу о раке желудка и паллиативных операциях при нем», который он защитил в 1914 г. в качестве диссертации на степень доктора медицины. В этом же году его избирают заведующим хирургическим отделением Симбирской губернской больницы. В дальнейшем с 1919 по 1922 г. В.С. Левит — приват-доцент факультетской хирургической клиники Томского университета, руководимой крупным отечественным хирургом В.М. Мышом. В клинике Владимир Семенович читал студентам курс диагностики хирургических заболеваний.

В 1922 г. В.С. Левит был избран профессором и заведующим кафедрой факультетской хирургии Иркутского



Владимир Семенович Левит

университета как активный научный работник и уже известный хирург. Этот период его деятельности был весьма успешным: здесь он заново создал хирургическую клинику с экспериментальным отделением и клинической лабораторией. В клинике ему удалось организовать большой коллектив квалифицированных хирургов, где под его руководством ассистенты и ординаторы выполнили ряд научных работ по лечению облитерирующего энтерита, стенокардии, сердечной астмы, хирургии желудка, болезням щитовидной железы и др. Он был деканом медицинского факультета Иркутского университета, а также организатором и редактором вновь созданного Иркутского медицинского журнала. По инициативе В.С. Левита в 1925 г. состоялся съезд врачей Восточной Сибири, труды которого вышли под его редакцией.

В 1926 г. В.С. Левит был избран заведующим кафедрой госпитальной хирургии 2-го Московского университета (с 1930 г. — 2-й Московский медицинский институт), где проработал до 1953 г. Придавая большое значение подготовке студентов к их будущей врачебной деятельности, он в первую очередь учит их тому, «...что им надо будет в жизни». При нем в клинике был создан ряд лабораторий: биохимическая, микробиологическая и патолого-анатомическая. В клинике был введен четкий порядок, и образцом в этом прежде всего был сам В.С. Левит. Лечебная работа в клинике проводилась с использованием новейших методов: применялись наиболее прогрессивные способы хирургических вмешательств, широко применялось переливание крови, клиника одна из первых начала использовать в лечении антибиотики и сульфамидные препараты. В.С. Левит относился к больным, как к самым близким людям. С 1933 по 1940 г. он по совместительству работал во Всесоюзном институте экспериментальной медицины, занимая должность заведующего клиникой гастроэнтерологии.

Во время боевых действий на реке Халхин-Гол ряд его учеников принимали участие в оказании хирургической помощи раненым воинам, а в период Советско-финляндской войны сам Владимир Семенович неоднократно бывал в госпитале (г. Пушкин), где консультировал тяжело раненых, проводил обходы, учил хирургов непосредственно у операционного стола, организовывал конференции по разным проблемам военно-полевой хирургии.

Во время Великой Отечественной войны В.С. Левит был назначен заместителем главного хирурга Красной Армии. На этом ответственном посту он приложил максимум усилий для создания рациональной и совершенной системы хирургической помощи раненым, а эту рациональность и целесообразность Владимир Семенович видел прежде всего в едином понимании патологии военного времени, едином подходе к принципам лечения, соблюдении преемственности и последовательности в оказании хирургической помощи раненым на разных этапах медицинской эвакуации.

Начальник Главного военно-санитарного управления Красной Армии Е.И. Смирнов отмечал большую роль В.С. Левита на посту заместителя главного хирурга Красной Армии: «Хорошо зная работу и подготовку

больничных врачей, их сильные и слабые стороны, Левит крайне был необходим для координации хирургической работы между госпиталями фронта и тыла страны, к которым имели непосредственное отношение управления МЭП и РЭП, имевшие в своем составе и хирургов-специалистов»¹. В одной из аттестаций он писал: «Генерал-майор медицинской службы В.С. Левит является одним из видных хирургов и ученых нашей страны. Обладает большим опытом практической и научной работы. Тов. Левитом создана школа советских хирургов. Целый ряд его учеников — профессора и доценты — занимают ответственные должности в Красной Армии в период Великой Отечественной войны. В своей учебно-методической работе тов. Левит добился исключительных результатов практической подготовки слушателей по вопросам военно-полевой хирургии. С начала Великой Отечественной войны тов. Левит принимает активное участие в организации хирургической помощи в Красной Армии, проводит во фронтовых и армейских лечебных учреждениях высококвалифицированные консультации и организационную работу. Особенно большую работу провел на 1-м Белорусском фронте, где почти непрерывно находился в период всех крупных наступательных операций 1944–1945 гг., руководил организацией специализированной хирургической помощи»².

После войны В.С. Левит продолжал выполнять обязанности заместителя главного хирурга Советской Армии, и главного хирурга Центрального военного госпиталя им. П.В. Мандрыка. Одновременно он преподавал на кафедре клинической и военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета Центрального института усовершенствования врачей.

В.С. Левит оставил богатое научное наследие. Им опубликовано более 100 научных работ, в том числе «Руководство по частной хирургии» в трех томах (с соавт.), «Учебник частной хирургии» (совместно с С.С. Гирголавым), «Огнестрельные ранения и повреждения конечностей (суставы)» — т. 17 «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», а также монографии «Диагностика хирургических заболеваний», «Краткие очерки истории советской хирургии» и др. Научные труды В.С. Левита можно разделить на три основных направления: работы клинического характера, клинко-экспериментальные и по военно-полевой хирургии.

Работы первого направления отражают разнообразные актуальные проблемы современной хирургии: зоб, заболевания желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы, легких. Следует подчеркнуть, что в своей научно-исследовательской и практической работе В.С. Левит основное внимание уделял изучению клиники и хирургическому лечению рака кардиального отдела желудка. Он впервые в нашей стране в 1928 г. произ-

¹ Смирнов Е.И. Война и военная медицина. М.: Медицина, 1979:196.

² Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации, личное дело В.С. Левита, инвентарный номер 0772817.

вел резекцию кардиальной части желудка, пораженного злокачественной опухолью, и обосновал двухмоментный способ этой операции, что положило начало дальнейшей успешной разработке этой проблемы в СССР.

Владимир Семенович детально изучил моторную и секреторную функции оперированного желудка, уделив этой проблеме немало внимания, особенно в годы, когда он возглавлял клинику гастроэнтерологии Всесоюзного института экспериментальной медицины. В течение ряда лет он со своими сотрудниками занимался исследованием функциональных заболеваний двенадцатиперстной кишки и их роли в хирургической клинике, в результате чего была обоснована точная классификация наблюдавшихся процессов. В хирургической практике В.С. Левит уделял большое внимание проблеме переливания крови. Им впервые была выдвинута концепция о нежелательности переливания крови больным со злокачественными процессами до решения вопроса о возможности оказания радикальной помощи, то есть полного удаления очага поражения. Он был одним из приверженцев применения перидуральной анестезии, которая с успехом применялась в руководимых им клиниках.

В.С. Левита глубоко интересовали и другие проблемы клинической хирургии. Так, он явился первопроходцем в хирургическом лечении двустороннего эхинококкоза легких и диафрагмальной грыжи. Он впервые в СССР произвел успешную операцию по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (1929) и пневмотомию у больного с двусторонним эхинококкозом легких. Прекрасно проведенные оперативные вмешательства при этих заболеваниях вернули трудоспособность многим труженикам нашей страны.

В.С. Левит много внимания уделял изучению краевой патологии Прибайкалья, причем прежде всего он глубоко и всесторонне разрабатывал те проблемы, которые представляли особую актуальность в данный момент. Наглядной иллюстрацией этого явились его исследования по эндемическому зубу. Под руководством Владимира Семеновича была организована экспедиция в поселок Слюдянка на озере Байкал для изучения очага эндемического зоба. Труды научной экспедиции значительно расширили представление о патогенезе этого заболевания и конкретизировали его распространенность в этом регионе. Результатом исследований стал ряд работ, подготовленных сотрудниками экспедиции, а в 1926 г. В.С. Левитом был издан итоговый труд «О зобе в Прибайкалье».

Работы второго направления являются яркой иллюстрацией углубленных клинико-экспериментальных исследований во многих важных областях хирургии, свидетельствующих о большой научной эрудиции автора. В числе работ этого направления следует отметить «Некроз поджелудочной железы, вызываемый экспериментальной ишемией», «Симпатэктомия или ваготомия при бронхиальной астме», «Об экстирпации надпочечника при эпилепсии» и др. Необходимо подчеркнуть, что В.С. Левиту удалось экспериментально и клинически опровергнуть теорию Б. Фишера, рекомендовавшего удаление надпочечников при эпилепсии.

В период работы В.С. Левита во Всесоюзном институте экспериментальной медицины им и его сотрудниками было выполнено большое количество клинико-экспериментальных работ по патологической физиологии и хирургии желудка. Исследования моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки после ваготомии при раке кардиальной части желудка давали возможность правильно оценить операцию денервации желудка.

В.С. Левит был не только видным общим хирургом, но и крупным военно-полевым хирургом. Ему принадлежит разработка таких актуальных проблем, как хирургия огнестрельных переломов бедра и крупных суставов, хирургическое лечение ранений груди, травматический шок и др. Его многочисленные труды по проблемам военно-полевой хирургии оказали существенное влияние на совершенствование организации хирургической помощи разным категориям раненых в годы Великой Отечественной войны.

Наибольшую известность получили работы В.С. Левита по хирургическому лечению огнестрельных переломов суставов. Среди них следует отметить «Огнестрельные ранения и повреждения конечностей (суставы)» — т. 17 в «Опыте советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «Огнестрельные ранения крупных суставов», «Об огнестрельных ранениях суставов и их лечении» и др. Указанные труды способствовали успешной разработке рациональной организации специализированной хирургической помощи раненым в армейских и фронтовых госпиталях. Недостаточно удовлетворительные результаты лечения раненых с огнестрельными повреждениями бедра привели В.С. Левита к выводу о необходимости обратить особое внимание на роль костной раны в возникновении последующих осложнений. В результате этого он впервые в стране предложил метод активной хирургической обработки самой кости при огнестрельных повреждениях.

Владимир Семенович уделял всегда большое внимание таким важным проблемам военно-полевой хирургии, как огнестрельные ранения груди и травматический шок. Он обосновал метод активной аспирации при ранениях грудной клетки, предложив оригинальные способы хирургического лечения огнестрельных ранений груди. Много сил и энергии отдал В.С. Левит разработке учения о травматическом шоке, его разновидностях, о значении реакций центральной нервной системы. Его труды в упомянутых областях общеизвестны и получили всеобщее признание.

Представляет особый интерес в историческом аспекте работа В.С. Левита «Доктрина военно-полевой хирургии в ее историческом развитии», где он дает оригинальную трактовку основных положений доктрины военно-полевой хирургии, без учета которых невозможен прогресс этой важной отрасли медицинской науки. Он писал: «Изменение и улучшение санитарной службы армии оказываются всегда связанными с большими войнами. Рост знаний по военно-полевой хирургии и улучшение санитарной службы армии вообще основывались и основываются на опыте прошедших войн, на том массовом экспе-

рименте, каким является война. Это обстоятельство уже издавна создало особую связь между хирургией и войной. Более совершенная хирургическая помощь в полевых условиях позволяет судить не только о прогрессе военно-полевой хирургии, но и о росте, развитии всей медицинской науки и хирургической практики»³.

Лебединой песней В.С. Левита стала его монография «Краткие очерки истории советской хирургии», где он резюмирует свой огромный жизненный и хирургический опыт, стремясь его передать в первую очередь молодым врачам. В этой книге отчетливо выражено кредо ученого и хирурга, которое он пронес через всю свою сознательную жизнь: «Задачи научного и практического совершенствования врачей требуют неустанного, большого, повседневного труда»⁴.

В.С. Левит пользовался заслуженным авторитетом и широкой известностью в стране. Больные стекались к нему со всех концов нашей необъятной Родины. Здесь следует подчеркнуть особую доброжелательность и человеческую доступность В.С. Левита: никогда ни одному больному он не отказал в помощи, ничью просьбу не оставил без внимания.

Научный авторитет В.С. Левита высоко оценивался медицинской общественностью страны. Его сообщения на разных симпозиумах всегда тепло принимались в аудиториях специалистов. Он неоднократно выступал с программными докладами на съездах и конференциях хирургов, избирался председателем заседаний. Наиболее яркие его выступления содержатся в докладах «Симпатэктомия или ваготомия при бронхиальной астме» (17-й съезд хирургов, 1925 г.), «К хирургии кардиальной части желудка» (20-й съезд хирургов, 1928 г.), в программном докладе «Зоб в СССР» (22-й съезд хирургов, 1932 г.; на съезде демонстрировалась впервые составленная им карта по распространению зоба в СССР), «Послеоперационный шок» (23-й съезд хирургов, 1935 г.), «К вопросу о функции резецированного желудка» (24-й съезд хирургов, 1938 г.), в сообщении о послераневых хронических эмпиемах (25-й съезд хирургов, 1946 г.) и др.

Владимир Семенович достойно представлял отечественную хирургическую науку за рубежом. В 1935 г. он был делегатом 10-го Международного съезда хирургов в Каире, где выступил с докладом о нарушении нервных механизмов при заболеваниях толстого кишечника, а в 1956 г. участвовал в работе 16-го Международного конгресса хирургов в Копенгагене.

В.С. Левит имел большие заслуги в деле подготовки высококвалифицированных врачебных кадров. Клиники, которыми он руководил, в процессе своей научной и клинической деятельности, как правило, превращались в крупные центры по разработке тех или иных проблем хирургии. Он был прекрасным педагогом, его лекции для

студентов и врачей отличались глубиной и разносторонностью и охотно посещались. Под его руководством защищено более 30 диссертаций, в том числе 10 докторских. Из созданной им научной хирургической школы вышло много учеников, среди которых немало заведующих кафедрами и большими хирургическими отделениями: А.И. Макаренко, В.С. Маят, А.С. Ровнов, Н.П. Шасти́н, В.Я. Шлапоберский, Л.Я. Шостак и др. За большую научную работу в области хирургии, подготовку кадров хирургов В.С. Левиту в 1936 г. присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

Работа В.С. Левита как организатора периодических и монографических изданий по хирургии носила многогранный характер. Он был членом редакционной коллегии журналов «Новая хирургия» и «Русская клиника», с 1931 по 1953 г. состоял бессменным редактором журнала «Советская хирургия» («Хирургия»). Он являлся членом редакционного бюро хирургического раздела многолетнего издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», редактором хирургического раздела Большой медицинской энциклопедии и Энциклопедического словаря военной медицины.

В течение многих лет В.С. Левит был председателем и почетным членом Московского общества хирургов, заместителем председателя и почетным членом Всесоюзного общества хирургов, заместителем председателя Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения СССР. Многие хирургические научные общества — Ленинградское, Горьковское, Свердловское, Ивановское, Астраханское, Самаркандское, Днепрпетровское и др. — избрали В.С. Левита своим почетным членом, отдавая должное таланту этого крупного хирурга и прекрасного клинициста. Его разносторонняя и плодотворная деятельность получила высокую оценку. Он был награжден двумя орденами Красного Знамени, орденами Отечественной войны II степени, Красной Звезды и многими медалями.

В.С. Левит умер 29 июня 1961 г.

Врач-гуманист, крупный ученый, известный общественный деятель, скромный человек с самобытными качествами, исключительно внимательный к окружающим — таким остался в памяти современников образ Владимира Семеновича Левита. Его жизненный и творческий путь — блестящий образец самоотверженного и беззаветного служения Родине и избранной специальности. В городской больнице Калуги поставлен памятник военному хирургу с обликом В.С. Левита

Поступила 17.01.2023

Информация об авторе/Information about the author

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

³ Левит В.С. Доктрина военно-полевой хирургии в ее историческом развитии. *Хирургия*. 1941;5:3.

⁴ Левит В.С. Краткие очерки истории советской хирургии. М.: Медгиз, 1960:197.

Симоненко В.Б.¹, Кнопов М.Ш.²

ВКЛАД ШКОЛЫ С.П. ФЕДОРОВА В ОТЕЧЕСТВЕННУЮ ВОЕННО-ПОЛЕВУЮ ХИРУРГИЮ

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве» Минобороны России, 107392, Москва, Россия

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

В статье представлены краткие характеристики военно-полевых хирургов — представителей школы С.П. Федорова, которые в годы Великой Отечественной войны были главными хирургами фронтов и флотов.

Ключевые слова: главные хирурги фронтов и флотов; Великая Отечественная война.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Вклад школы С.П. Федорова в отечественную военно-полевую хирургию. *Клиническая медицина.* 2023;101(7–8):429–432. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-429-432>

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

Simonenko V.B.¹, Knopov M.Sh.²

CONTRIBUTION OF S.P. FEDOROV'S SCHOOL TO THE RUSSIAN MILITARY FIELD SURGERY

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

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

The article presents brief characteristics of military field surgeons — representatives of the S.P. Fedorov school, who during the Great Patriotic War were chief surgeons of the fronts and fleets.

Keywords: chief surgeons of the fronts and fleets; the Great Patriotic War.

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.Sh. Contribution of S.P. Fedorov's school to the Russian military field surgery. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(7–8):429–432. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-429-432>

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

Received 17.01.2023

Отечественная медицина богата оригинальными хирургическими школами, которые внесли огромный вклад в решение организационных и клинических проблем хирургии нашей страны. В ряду крупнейших хирургических школ одно из видных мест занимает школа профессора С.П. Федорова. Сергей Петрович Федоров



С.П. Федоров

(1869–1936) — выдающийся ученый, блестящий хирург-клиницист, талантливый организатор и педагог — щедро передавал разносторонние обширные знания своим многочисленным ученикам: В.Н. Шамову, В.И. Добротворскому, Н.Н. Еланскому, И.С. Колесникову, А.И. Васильеву, И.Д. Житнюку, Д.А. Кузнецкому, Н.И. Кукуджанову, А.А. Казанскому, А.В. Смирнову, Б.В. Пунину, И.М. Тальману, А.А. Чайке и многим другим. Он сумел организовать вокруг себя большой коллектив талантливых хирургов, с помощью которых его школа выдвинулась на уровень мировых достижений как по объему оперативной работы, так и по характеру и объему научно-исследовательской деятельности.

Особое внимание школа С.П. Федорова уделяла разработке проблем хирургии желчных путей, почек и мочевых путей, центральной и периферической нервной системы, а также переливанию крови. Профессору С.П. Федорову, его ученикам и сотрудникам принадлежат первые капитальные научные труды по этим проблемам. Заслуживают особого упоминания фундаментальные работы С.П. Федорова «Желчные камни и хирургия желчных путей» (1918) и «Хирургия почек и мочеточников» (1923–1925).

Творческое влияние школы С.П. Федорова особенно ярко проявилось в формировании научного мировоззрения и в определении основных направлений хирургической и организаторской деятельности его учеников. Этому в значительной степени способствовала разработка таких проблем, которые отвечали прогрессу науки и запросам лечебной практики, расширяя возможности хирургии. Достаточно сказать, что 34 воспитанника школы С.П. Федорова возглавляли кафедры в различных медицинских институтах страны, а 7 человек руководили хирургической работой в годы Великой Отечественной войны, будучи главными хирургами фронтов и флотов.

Следует особо подчеркнуть вклад школы С.П. Федорова в развитие отечественной военно-полевой хирургии. В одной статье невозможно подробно рассказать обо всех учениках С.П. Федорова, внесших существенный вклад в эту важнейшую область военной медицины.

Ограничимся краткой характеристикой деятельности лишь некоторых из них, которые в годы Великой Отечественной войны находились на ответственных постах главных хирургов фронтов и флотов.

Среди крупных хирургов — учеников школы С.П. Федорова необходимо прежде всего упомянуть выдающегося организатора военно-полевой хирургии, известного ученого нашей страны, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки РСФСР, лауреата Ленинской премии, генерал-лейтенанта медицинской службы Владимира Николаевича Шамова (1882–1962).

Перу В.Н. Шамова принадлежит около 150 научных работ. Особо следует отметить такие его труды,



В.Н. Шамов

как «Руководство по переливанию крови» (1940, совместно с А.Н. Филатовым), «Переливание крови в период Отечественной войны» (1947), «Хирургия поврежденной нервной системы» (практическое руководство, 1959). Он принимал активное участие в написании и подготовке к изданию 4-го и 5-го томов «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» («Огнестрельные ранения и повреждение черепа и головного мозга», «Течение и исходы огнестрельных ранений черепа»).

В научном наследии В.Н. Шамова четко видны два основных направления, которым он уделял наибольшее внимание: переливание крови и проблемы нейрохирургии. Именно эти его труды положили начало научной разработке и решению проблемы переливания крови в нашей стране, что имело огромное значение, особенно в условиях боевых действий войск. Еще в 1919 г. им вместе с Н.Н. Еланским и И.Р. Петровым были получены изогемагглютинационные сыворотки для определения группы крови, что сыграло чрезвычайно важную роль для внедрения гемотрансфузий в хирургическую практику.

Будучи заместителем главного хирурга Красной Армии в годы Великой Отечественной войны, В.Н. Шамов вложил много сил и энергии в создание отлаженной системы организации переливания крови в различных военно-медицинских учреждениях. Он всячески способствовал широкому внедрению этого ценного метода в период войны, настойчиво отработывал взаимодействие всех звеньев службы переливания крови: заготовку, хранение и транспортировку крови, причины инфицирования крови и профилактики этого осложнения.

В.Н. Шамов внес большой вклад в создание стройной системы оказания нейрохирургической помощи в действующей армии. Принципы организации лечения огнестрельных ран головного мозга, изложенные во многих его трудах, легли в основу инструкций по лечению череп-

но-мозговых ранений в период войны. Он активно организовывал специализированную медицинскую помощь раненым в череп в годы войны. Кроме многочисленных докладов и инструкций, В.Н. Шамов опубликовал ряд статей, в которых были изложены основные положения по организации хирургической помощи этой категории раненых. Среди работ этого направления следует отметить «Основные принципы лечения огнестрельных ран головного мозга», «Организация нейрохирургической помощи во время Великой Отечественной войны».

Главный хирург Советской Армии Н.Н. Бурденко высоко оценил работу своего заместителя: «В.Н. Шамов принадлежит к числу виднейших хирургов нашей страны, является одним из инициаторов научной разработки вопросов переливания крови. Крупнейший специалист, инициативный смелый хирург с блестящей техникой и широким кругом хирургической деятельности. В.Н. Шамов ведет большую научно-исследовательскую работу в области нейрохирургии, кроме того, ведет большую организационную и консультативную работу по налаживанию нейрохирургической помощи раненым»¹.

Высокие организаторские способности и плодотворный вклад в развитие науки заслуженно выдвинули еще одного ученика С.П. Федорова, лауреата Государственной премии, заслуженного деятеля науки РСФСР, генерал-лейтенанта медицинской службы профессора Николая Николаевича Еланского (1894–1964) в число ведущих отечественных военно-полевых хирургов.

Н.Н. Еланский опубликовал около 140 научных работ по вопросам военно-полевой и клинической хирургии, переливания крови и травматологии. Им написаны учебники «Военно-полевая хирургия» (1941), «Хирургические болезни» (1964), монография «Переливание крови» (1926) и др. Среди работ ученого особое место занимают труды по огнестрельной травме. В годы Великой Отечественной войны он одним из первых аргументированно доказал рациональность раннего применения вторичного



Н.Н. Еланский

шва, разработал показания и противопоказания к первичному, вторичному раннему и позднему швам, а также методику их наложения в зависимости от локализации, размеров и характера раны. Он предложил метод лечения огнестрельных остеомиелитов с постоянным орошением послеоперационной раны раствором антибиотиков с учетом чувствительности микрофлоры.

Широкую известность получили труды Н.Н. Еланского, посвященные обобщению опыта работы армей-

¹ Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации (ЦАМО РФ), личное дело В.Н. Шамова, инвентарный номер 0612335.

ских и фронтовых полевых лечебных учреждений, где под его руководством успешно оказывалась специализированная хирургическая помощь пострадавшим с огнестрельными ранениями черепа. Ученый конкретизировал и уточнил сущность и методику первичной хирургической обработки черепно-мозговой раны. Он уделял большое внимание поиску новых, наиболее прогрессивных методов лечения огнестрельных проникающих ранений груди. Существенный вклад внесен им в разработку принципов хирургического лечения огнестрельных переломов длинных трубчатых костей. Эти вопросы нашли отражение в двух томах «Опыта советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», подготовленных под редакцией Н.Н. Еланского, и в ряде статей, в которых сформулированы основные положения по оперативному лечению ранений конечностей.

В годы Великой Отечественной войны Н.Н. Еланский был главным хирургом Северо-Западного, 2-го Белорусского, 2-го Украинского, Забайкальского фронтов, и его деятельность постоянно получала высокую оценку.

В плеяде крупных военных хирургов нашей страны видное место принадлежит еще одному представителю школы С.П. Федорова — академику АМН СССР, заслуженному деятелю науки РСФСР, лауреату Ленинской премии, генерал-майору медицинской службы Ивану Степановичу Колесникову (1901–1985).

«Мой путь в медицину, — писал Иван Степанович, — начался с лекарской школы. Правда, вскоре учебу пришлось оставить, шла гражданская война. Помню первый бой, в котором довелось участвовать, — недолгий, но ожесточенный бой с белоказаками. И сегодня стоит в ушах впервые услышанный тогда крик "Санитар! Санитар!" Это звали меня — ротного санитаря. Трудно передать пережитое тогда чувство... В те дни я принял решение: стану военным врачом»².

И.С. Колесников — автор более 160 научных работ, в том числе 11 монографий. В его трудах можно выделить два ведущих направления — работы клинического характера и труды по военно-полевой хирургии. Характеризуя научные труды второго направления, необходимо отметить, что опыт лечения раненых был обобщен И.С. Колесниковым в ряде работ, посвященных организационным и клиническим проблемам военно-полевой хирургии, в том числе анализу ранений летчиков на войне в Испании, организации работы операционно-перевязочного блока в полевых условиях, лечению слепых огнестрельных ранений груди, этапному лечению проникающих ране-



И.С. Колесников

ний живота, использованию антибиотиков в военно-полевых условиях. Вместе с П.А. Куприяновым он создал уникальный 10-томный «Атлас огнестрельных ранений» (1948–1955), а также участвовал в написании 9-го и 10-го томов многотомного издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

По инициативе И.С. Колесникова было значительно расширено специализированное ожоговое отделение госпитальной хирургической клиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде (ныне Санкт-Петербург). На базе этого отделения было выполнено большое количество исследований, представлявших несомненную ценность для военного и гражданского здравоохранения. Среди них следует отметить одну из первых в нашей стране монографий «Оперативное лечение глубоких термических ожогов» (1962).

В 1960 г. ожоговое отделение было реорганизовано в самостоятельную клинику термических поражений. В годы Великой Отечественной войны И.С. Колесников был армейским хирургом, а в последующем — главным хирургом Карельского фронта.

Большое значение для развития военно-морской хирургии имели научные труды и практическая деятельность доктора медицинских наук, профессора, генерал-майора медицинской службы Ивана Демьяновича Житнюка (1903–1976). С первых дней Великой Отечественной войны И.Д. Житнюк на фронте. Вначале он был ведущим хирургом госпиталя на Балтийском флоте. Здесь по его инициативе впервые начали создаваться госпитали для лечения легко раненых. Он уделял много внимания вопросам органи-



И.Д. Житнюк

зации хирургического обеспечения боевых операций на флоте, эвакуации раненых с кораблей. В 1943 г. он был назначен главным хирургом Каспийской военной флотилии, а в 1944 г. — главным хирургом Черноморского флота. Перу И.Д. Житнюка принадлежит более 90 научных трудов по актуальным проблемам военно-морской и общей хирургии, посвященных ожоговому шоку, травмам черепа, лечению ран, хирургии желудка и желчного пузыря.



А.А. Казанский

В годы Великой Отечественной войны доктор медицинских наук, полковник медицинской службы Анатолий Анатольевич Казанский (1899–1991) последовательно занимал должности армейского хирурга (1941–1942), главного

² Колесников И.С. По законам гуманизма. *Красная Звезда*. 1982, 9 июня.

хирурга Карельского фронта (1942–1944) и главного хирурга и советника Югославской народно-освободительной армии. А.А. Казанский являлся одним из редакторов пособия «Указания по военно-полевой хирургии» (1948), а также автором нескольких разделов многотомного труда «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

Воспитанником школы С.П. Федорова является доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Грузинской ССР, полковник медицинской службы Николай Иванович Кукуджанов (1896–1970). С первых дней



Н.И. Кукуджанов

Великой Отечественной войны Н.И. Кукуджанов находился в действующей армии, где особенно проявились его незаурядные организаторские способности и талант хирурга-клинициста. В начальном периоде войны он находился на ответственном посту главного хирурга Закавказского (июнь–октябрь 1941 г.), Кавказского (октябрь–декабрь 1941 г.) и Крымского (январь–март 1942 г.) фронтов. В марте 1942 г. ввиду

болезни Н.И. Кукуджанов был назначен ведущим хирургом эвакуационного госпиталя, а затем Тбилисского окружного военного госпиталя и с 1949 г. — главным хирургом Закавказского военного округа. Им опубликовано более 50 научных работ о кровезаменителях, комплексном лечении перитонитов антибиотиками, лечении огнестрельных переломов бедра и крупных суставов, травматических разрывов задней уретры и др.

В период Великой Отечественной войны доктор медицинских наук, профессор, генерал-майор медицин-



Б.В. Пунин

ской службы Борис Васильевич Пунин (1891–1974), будучи главным хирургом Балтийского флота, делал все для четкой организации хирургической работы в военно-морских госпиталях флота и на кораблях. Большое место в научном наследии Б.В. Пунина занимают труды по военно-морской хирургии. Во многих из них подчеркивается особая важность организационной стороны дела.

Первые его работы в этой области — «Хирургическая помощь на корабле в боевых условиях», «Эвакуация раненых на морских судах», «Организация хирургической помощи в морском бою» и особенно монография «Организация хирургической помощи в Военно-Морском Флоте» (1947, совместно с Ф.Ф. Андреевым) — имели неоценимое значение для становления отечественной военно-морской хирургии. Он автор главы «Ранения вен» в многотомном труде «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.».

В заключение следует подчеркнуть, что военно-полевые хирурги — ученики профессора С.П. Федорова все годы Великой Отечественной войны прошли в одном строю с солдатами, матросами и офицерами армии и флота, выполнив до конца свой долг перед Родиной.

Поступила 17.01.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir B.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве
Кнопов Михаил Шмулевич (Knopov Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России

Юбилей

ВЛАДИМИР БОРИСОВИЧ СИМОНЕНКО (к 75-летию со дня рождения)



25 августа 2023 г. исполняется 75 лет заслуженному деятелю науки РФ, заслуженному врачу РФ, члену-корреспонденту Российской академии наук, действительному члену Российской академии ракетных и артиллерийских наук, доктору медицинских наук, профессору, генерал-майору медицинской службы в отставке Владимиру Борисовичу Симоненко.

В.Б. Симоненко родился 25 августа 1948 г. в г. Ленинграде. После окончания 11 классов средней школы в 1966 г. поступил на факультет подготовки врачей для ВМФ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, которую окончил с отличием в 1972 г.

Проходил службу в должности начальника медицинской службы средней подводной лодки Краснознаменного Балтийского флота. В 1973 г. поступил в адъюнктуру при кафедре военно-морской и госпитальной терапии ВМедА им. С.М. Кирова, после успешного окончания которой в 1976 г. был назначен на должность старшего ординатора клиники военно-морской и госпитальной терапии. В 1977 г. назначен преподавателем, а в 1985 г. — старшим преподавателем кафедры военно-морской и госпитальной терапии ВМедА им. С.М. Кирова. С декабря 1989 г. — заместитель главного терапевта МО РФ, главный терапевт 2-го Центрального военного клинического госпиталя имени П.В. Мандрыка, а с ноября 1994 г. — начальник указанного госпиталя. С 2012 по 2014 г. — начальник ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» (МУНКЦ) МО РФ. Кроме того, по совместительству

назначался на должности профессора кафедры терапии военно-медицинского факультета при Российской медицинской академии последипломного образования (1995–1997 гг.), профессора кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, начальника кафедры терапии усовершенствования врачей (с курсом военно-морской терапии) Государственного института усовершенствования врачей МО РФ (2003–2014 гг.). С 2014 по 2015 г. — заведующий кафедрой терапии усовершенствования врачей МУНКЦ. С 2015 г. — профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве.

В 1976 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по изучению воздействия на организм химических факторов малой интенсивности (КРТ), в 1987 г. — докторскую диссертацию по проблеме влияния различных КРТ на сердечно-сосудистую систему и показатели гуморальной регуляции. В 1987 г. присвоено ученое звание доцент, в 1990 г. — профессор по кафедре военно-морской и госпитальной терапии. В 1998 г. приказом Главного командующего Военно-Морским Флотом назначен консультантом-терапевтом Военно-Морского Флота, с 2003 по 2007 г. исполнял обязанности главного кардиолога Министерства обороны РФ.

В 2005 г. избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «военно-полевая и военно-морская терапия» отделения клинической медицины. С 1993 г. — действительный член Международной академии наук, информации, информационных процессов и технологий (МАН ИПТ), с 1999 г. — действительный член Академии ракетно-артиллерийских наук

Владимир Борисович — автор 715 научных трудов, в том числе 35 монографий и 5 изобретений. Подготовил 15 докторов и 40 кандидатов медицинских наук. Член экспертного совета ВАК Минобрнауки РФ. Главный редактор журнала «Клиническая медицина», член редакционных коллегий журналов «Архив внутренней медицины», «Военно-медицинский журнал», «Клиническая геронтология», «Сердечная недостаточность».

Входит в состав правления Всероссийского научного кардиологического общества и Московского городского научного общества терапевтов. В течение многих лет — президент региональной общественной организации «Общество по исследованию артериальной гипертонии» им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова.

Удостоен почетных званий «заслуженный врач Российской Федерации» (Указ Президента РФ № 307 от 14.02.1994 г.) и «заслуженный деятель науки Российской Федерации» (Указ Президента РФ № 48

от 16.01.1998 г.). В 2000 г. награжден орденом Почета, в 2008 г. — орденом «За заслуги перед Отечеством» IV ст. и многими медалями, лауреат премий им. М.В. Ломоносова, Н.И. Пирогова, И.П. Павлова, Д.Д. Плетнева.

Редакционная коллегия журнала «Клиническая медицина» сердечно поздравляет Владимира Борисовича Симоненко с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих успехов.

Юбилей

ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ ПАНФИЛОВ
(к 75-летию со дня рождения)

21 августа 2023 г. исполняется 75 лет доктору медицинских наук, доценту, полковнику медицинской службы в отставке Дмитрию Николаевичу Панфилову.

Д.Н. Панфилов родился в Ленинграде. В 1972 г. с отличием окончил факультет подготовки врачей для ВМФ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

С 1972 по 1978 г. проходил службу в должности начальника медицинской службы атомной подводной лодки на Краснознаменном Северном флоте, г. Североморск-7.

В 1978 г. поступил в клиническую ординатуру при кафедре военно-морской и госпитальной терапии ВМА им. С.М. Кирова, после окончания которой в 1980 г. был назначен начальником терапевтического отделения гарнизонного госпиталя в г. Корсаков Сахалинской области, на этой должности находился по 1983 г.

С 1983 по 1993 г. был начальником пульмонологического отделения Главного госпиталя Тихоокеанского флота, г. Владивосток, в 1993 г. был назначен его ведущим терапевтом, в этой должности прослужил по 1997 г. С 1997 по 2001 г. являлся ведущим терапевтом 574-го Военного клинического госпиталя Московского воен-

ного округа, г. Москва. С 2001 по 2004 г. — терапевт-консультант медицинской части филиала № 1 2-го ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, г. Москва. С 2004 по 2009 г. занимал должность профессора кафедры терапии усовершенствования врачей (с курсом военно-морской терапии) Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России, г. Москва, в 2009 г. переведен на должность доцента данной кафедры, на которой находился по 2011 г. С 2011 по 2012 г. — врач-пульмонолог терапевтического (консультативного) отделения ФГУ «2-й ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва. С 2012 по 2015 г. — доцент кафедры терапии усовершенствования врачей ФКУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва. С 2015 по 2018 г. — консультант-пульмонолог консультативного отдела ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, г. Москва.

С 2015 г. по настоящее время является старшим преподавателем кафедры терапии неотложных состояний Московского филиала ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. В 1990 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности внутренние болезни, пульмонология. В 2001 г. защитил докторскую диссертацию по специальности пульмонология. В 2010 г. присвоено ученое звание доцент по кафедре терапии. Врач-терапевт высшей квалификационной категории с 1992 г. Врач-пульмонолог высшей квалификационной категории с 2010 г.

Д.Н. Панфилов является автором 64 научных работ, из них 55 статей, 8 учебно-методических работ, 1 авторское свидетельство. Под его руководством защищены 2 кандидатские диссертации.

Д.Н. Панфилов входит в состав редакционной коллегии журнала «Клиническая медицина».

За достигнутые успехи Д.Н. Панфилов награжден орденом Почета.

Редакционная коллегия журнала «Клиническая медицина» сердечно поздравляет Дмитрия Николаевича Панфилова с юбилеем, желает ему крепкого здоровья, счастья и новых творческих успехов.

АРКАДИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ ШЕПТУЛИН (к 70-летию со дня рождения)



21 августа 2023 г. исполнилось 70 лет со дня рождения профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Аркадия Александровича Шептулина.

В 1976 г. А.А. Шептулин с отличием закончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института (ММИ) им. И.М. Сеченова. С этого времени вся его дальнейшая врачебная, научная и педагогическая деятельность была связана с кафедрой и клиникой пропедевтики внутренних болезней 1-го ММИ (сейчас кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии 1-го МГМУ) им. И.М. Сеченова, где он обучался в клинической ординатуре, а затем последовательно работал врачом общетерапевтического отделения (1978–1984), ассистентом (1984–1991), доцентом (1991–1995). С 1995 г. и по настоящее время А.А. Шептулин — профессор кафедры.

Формирование А.А.Шептулина как врача, ученого и педагога проходило под руководством выдающегося российского терапевта, академика АМН СССР В.Х. Василенко и члена-корреспондента РАМН А.Л. Гребенева. В 1982 г. А.А. Шептулин защитил кандидатскую, а в 1990 г. — докторскую диссертации, посвященные патофизиологическим и клиническим аспектам язвенной болезни. В настоящее время А.А. Шептулин продолжает работать под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина.

Аркадий Александрович известен своими работами, посвященными изучению различных проблем гастроэнтерологии: язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника). Он автор более 400 публикаций, в том числе 6 монографий, соавтор различных руководств и справочников по гастроэнтерологии, нескольких учебников по пропедевтике внутренних болезней и общему уходу за больными. Учебное пособие «Непосредственное исследование больного», написанное им вместе с А.Л. Гребеневым, выдержало 4 издания. За монографию «Синдром диареи» А.А. Шептулин (совместно с В.Т. Ивашкиным и О.А. Склянкой) был удостоен премии им. В.Х. Василенко РАМН за лучшую работу в области гастроэнтерологии. Аркадий Александрович является заместителем председателя проблемной комиссии по гастроэнтерологии Экспертного совета Минздрава России, заместителем главного редактора «Российского журнала гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии». Под руководством А.А. Шептулина защищены 11 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Более 30 лет А.А. Шептулин является членом редколлегии журнала «Клиническая медицина», активно участвуя в рецензировании поступающих статей.

Редколлегия журнала сердечно поздравляет Аркадия Александровича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов!