

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, № 9–10

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, № 9–10

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**

- Милюков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К.* Анатомические факторы внутрисердечного тромбообразования в патогенезе кардиоэмболического инсульта 441
- Цхай В.Б., Шестерня П.А.* Синдром Бехчета и беременность 449
- Киденко В.А., Метова М.М., Габриелян Е.Ю., Трусов Ю.А., Мелихова А.Д., Муслимова Е.П., Седьмова Я.В., Хабибуллина К.Р., Маликова Е.В., Валиуллина Л.А., Багаутдинова Д.Д., Петракова А.В., Терехина К.С.* Наночастицы для адресной доставки лекарственных средств в современной кардиологии 454
- Варданын Я.Т.* Кардиоваскулярные эффекты психотропных препаратов 467
- Гайсина Г.О., Лучникова Ю.А., Хрущева А.В., Руфуллаева Л.Х., Тагирова Р.Р., Мамедли С.Э., Ляшок М.Ю., Смородова С.Ю., Борискина П.А., Ватулин Д.А., Лазаренко А.С., Магафурова В.А., Косинская Н.Е.* Роль повреждения и репарации ДНК при хронических заболеваниях глаз 474

Оригинальные исследования

- Сокотун С.А., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Михайлов А.О., Барбашев М.Д., Барбашева Д.Ю., Александрова А.В., Хафизова Л.Я.* Сравнительная характеристика клинического течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от статуса вакцинации 483
- Самородская И.В., Афанасенкова Т.Е.* Динамика и вариабельность региональных показателей смертности от заболеваний печени и желчных путей в период с 2019 по 2021 г. 489
- Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Засядько О.В.* Выбор диаметра дренажа при первичном дренировании у пациентов с острым гнойно-некротическим парапанкреатитом 496
- Задорожная Н.А., Доможилова А.А., Дубкова Н.В.* Реабилитация пациентов, перенесших операцию по поводу поперечного плоскостопия, средствами лечебной физической культуры 502

В помощь практическому врачу

- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.* Современные подходы к профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами 505

Reviews and lectures

- Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Nguyen C.C.* Anatomical factors of intracavitary thrombus formation in the pathogenesis of cardioembolic stroke
- Tskhai V.B., Shesternya P.A.* Behcet's syndrome and pregnancy
- Kidenko V.A., Metova M.M., Gabrielyan E.Yu., Trusov Yu.A., Melikhova A.D., Muslimova E.P., Sedmova Ya.V., Khabibullina K.R., Malikova E.V., Valiullina L.A., Bagautdinova D.D., Petrakova A.V., Terekhina K.S.* Nanoparticles for targeted drug delivery in modern cardiology
- Vardanyan Ya.T.* Cardiovascular effects of psychotropic drugs
- Gaisina G.O., Luchnikova Yu.A., Khrushcheva A.V., RuFULLAYeva L.H., Tagirova R.R., Mamedli S.E., Lyashok M.Yu., Smorodova S.Yu., Boriskina P.A., Vatulina D.A., Lazarenko A.S., Magafurova V.A., Kosinskaya N.E.* Role of DNA damage and repair in chronic eye diseases

Original investigations

- Sokotun S.A., Simakova A.I., Plekhova N.G., Mikhailov A.O., Barbashev M.D., Barbasheva D.Yu., Alexandrova A.V., Hafizova L.Ya.* Comparative characteristics of the clinical course of a new coronavirus infection depending on the vaccination status
- Samorodskaya I.V., Afanasenkova T.E.* Dynamics and variability of regional mortality rates from liver and biliary tract diseases in the period from 2019 to 2021
- Remizov S.I., Andreev A.V., Durlshter V.M., Gabriel S.A., Zasyadko O.V.* Selection of drain diameter in initial drainage of patients with acute necrotizing pancreatitis
- Zadorozhnaya N.A., Domozhilova A.A., Dubkova N.V.* Rehabilitation of patients who underwent surgery for transverse flatfoot using exercise therapy

Guidelines for practitioners

- Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.* Modern possibilities of prevention of gastrointestinal bleeding in patients with gastric and duodenal stress ulcers

Заметки и наблюдения из практики

Кривецкий В.В., Завьялов А.А., Струценко М.В., Антипов В.А., Фомин В.С. Гибридный подход в хирургическом лечении множественных церебральных аневризм в остром периоде

509

Notes and observations from practice

Krivetsky V.V., Zavyalov A.A., Strutsenko M.V., Antipov V.A., Fomin V.S. Hybrid approach in the surgical treatment of multiple cerebral aneurysm in the acute period of rupture

История медицины

Кнопов М.Ш. Академик А.Н. Крюков — один из основоположников отечественной гематологии (к 145-летию со дня рождения)

513

History of medicine

Knopov M.Sh. Academician A.N. Kryukov is one of the founders of Russian hematology (on the 145th anniversary of his birth)

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

Милюков В.Е.¹, Брюханов В.А.², Нгуен К.К.³

АНАТОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВНУТРИСЕРДЕЧНОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», 119991, Москва, Россия

³Университет им. Йерсена, 670000, Далат, Вьетнам

Кардиоэмболический инсульт, как и другие виды остро нарушения мозгового кровотока, является общемировой приоритетной медико-социальной проблемой. В настоящем обзоре проанализирована роль анатомических факторов, которые наряду с другими факторами тромбообразования в полостях сердца могут представлять собой важное и при этом недостаточно изученное звено патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт; тромбообразование; анатомия сердца.

Для цитирования: Милюков В.Е., Брюханов В.А., Нгуен К.К. Анатомические факторы внутрисердечного тромбообразования в патогенезе кардиоэмболического инсульта. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):441–448.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-441-448>

Для корреспонденции: Брюханов Валерий Александрович — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

Milyukov V.E.¹, Bryukhanov V.A.², Nguyen C.C.³

ANATOMICAL FACTORS OF INTRACAVITARY THROMBUS FORMATION IN THE PATHOGENESIS OF CARDIOEMBOLIC STROKE

¹Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

³Yersin University of Da Lat, 670000, Da Lat City, Vietnam

Cardioembolic stroke, like other types of acute cerebrovascular disorders, is a global priority medical and social problem. This review analyzes the role of anatomical factors, which, along with other factors of thrombus formation in the heart chambers, may represent an important and yet insufficiently studied link in the pathogenesis of this disease.

Key words: cardioembolic stroke; thrombus formation; heart anatomy.

For citation: Milyukov V.E., Bryukhanov V.A., Nguyen C.C. Anatomical factors of intracavitary thrombus formation in the pathogenesis of cardioembolic stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):441–448.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-441-448>

For correspondence: Valery A. Bryukhanov — e-mail: bryuhanov02@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 15.03.2023

В настоящее время во всем мире инсульт остается ведущей медико-социальной проблемой, которая тесно ассоциируется с основной причиной инвалидизации среди населения трудоспособного возраста и второй причиной смертности. В связи с этим для многих стран данная проблема имеет крайне важное государственное значение [1–3]. В России ежегодно инсульт диагностируется почти у 500 тыс. человек [4]. На первый месяц заболевания приходится 8–22% всех смертей от инсульта, а в течение первого года регистрируемая смертность у пациентов этой группы в 10–12 раз выше, чем в остальной популяции [5].

К труду могут возвратиться не более 15% пациентов, перенесших инсульт, а остальные пациенты становятся нетрудоспособными инвалидами, что в свою очередь требует их медико-социальной поддержки. Государство при этом несет существенные экономические потери из-за убыли значительного контингента людей, перенесших инсульт в трудоспособном возрасте, и затрат на социальную поддержку инвалидов [6].

При этом в мировом здравоохранении прогнозируется рост числа пациентов с инсультом в связи с увеличением численности населения, а также увеличением модифи-

цируемых факторов риска, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [7].

Общепризнано, что только выявлением пациентов высокого риска развития инсульта и лечением больных с уже совершившимся ОНМК проблема не разрешима [8]. Реальное снижение заболеваемости, инвалидности и смертности может быть достигнуто только в результате патогенетически обоснованного прогнозирования, профилактики, лечения и реабилитации пациентов группы риска, что и является объективным обоснованием научных исследований данной направленности [8]. Кроме того, необходимо учитывать, что и затраты на профилактику несравненно меньше медико-социальных и экономических потерь, которые несет государство в условиях высокой заболеваемости и смертности вследствие инсульта [8].

Кардиоэмболический инсульт

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) является одним из подтипов ишемического инсульта, для которого характерна окклюзия церебральных сосудов эмболом, сформированным в сердце [9]. На КЭИ приходится от 25 до 40% ишемических инсультов, и, кроме того, он имеет крайне неблагоприятный прогноз в отношении инвалидизации, смертности и высокую частоту рецидивов по сравнению с другими причинами ишемического инсульта [10, 11].

К факторам риска КЭИ относят фибрилляцию предсердий (ФП), систолическую сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда (ИМ), открытое овальное окно, атерому дуги аорты, протезирование сердечных клапанов, инфекционный эндокардит и др. [12]. Известно, что неклапанная ФП сопряжена с пятикратным увеличением риска инсульта, примерно каждый третий ишемический инсульт связан с ФП [13, 14].

Основой патогенеза КЭИ по современным данным медицинской статистики является окклюзия сосудов головного мозга эмболами кардиального происхождения [9]. При этом патофизиология и течение КЭИ зависят от основного заболевания сердца, и каждый источник эмболии должен рассматриваться индивидуально [15].

Окклюзия сосудов головного мозга эмболами из полостей сердца возникает на основе одного из трех механизмов: застой крови и образование тромбоза в одной из увеличенных (или пораженной другими структурными изменениями) полостей левой половины сердца; высвобождение тромботического материала с аномальной поверхности клапана, например при кальцифицирующей дегенерации клапанов; аномальный проход тромбоза из венозной системы кровообращения в артериальную (парадоксальная эмболия) [16].

Другими словами, в основе патогенетических механизмов развития КЭИ лежит классическая триада Вирхова, включающая следующие факторы: замедление кровотока, как это происходит при акинезии желудочков или в отсутствие сократимости предсердий при ФП; гиперкоагуляция; повреждение эндотелия и структурные изменения в стенках предсердий при ФП [17].

Основные звенья патогенеза внутрисердечного тромбообразования в сердце до сих пор остаются значимыми объектами исследований, поскольку в клинической медицине настоятельно требуется разработка новых диагностических систем, методов профилактики и лечения. Очевидно, что в вопросах изучения патогенеза КЭИ и его диагностики необходимо применять комплексный междисциплинарный подход.

Однако и в настоящее время анатомическим факторам патогенеза тромбообразования при КЭИ, которые необходимо учитывать в персонализированном подходе к лечению и диагностике инсультов, уделяется, по нашему мнению, недостаточное внимание.

Целью настоящего обзора является анализ современной медицинской литературы, представляющей научные исследования по определению роли анатомических факторов внутрисердечного тромбообразования наряду с классическими факторами триады Вирхова в патогенезе кардиоэмболического инсульта.

Источники внутрисердечного тромбообразования

Наиболее часто тромбы локализуются внутри камер сердца, особенно в левых его отделах: в левом желудочке (ЛЖ), левом предсердии (ЛП) и его ушке [18]. В других случаях тромбы образуются на патологических сердечных клапанах [18]. При этом сердечные тромбы могут быть либо чисто тромботическими по своей природе, либо смешанными с нетромботическим материалом, таким как вегетации и кальцинированный материал [16].

Согласно классификации источников внутрисердечного тромбообразования в сердце (Рері М. и соавт., 2010), в которой авторы разделили эмболии согласно патогенетическим механизмам на три отдельные категории, были выделены: 1) заболевания сердца, которые имеют склонность к образованию тромбов (например, образование тромба в ушке левого предсердия (УЛП) у пациентов с ФП); 2) патологические образования в сердце (т.е. опухоли сердца, вегетации, тромбы, атеросклеротические бляшки аорты); 3) проходы (шунты) внутри сердца, служащие каналами для парадоксальной эмболизации (например, открытое овальное отверстие (ООО)) [19].

Левое предсердие

Наиболее часто механизм тромбообразования в ЛП связан с ФП [19]. Тромбы в ЛП обнаруживаются примерно у 10% пациентов с ФП, а также ассоциируются с более чем трехкратным увеличением риска инсульта или системной эмболии [20].

У. Абе и соавт. представили классификацию морфологии тромбов ЛП, основанную на данных чреспищеводной эхокардиографии: (1) «подвижный шар» — тромб имеет шаровидную форму и перемещается при сократительной деятельности предсердия; (2) «фиксированный шар» — тромб имеет шаровидную форму, но не перемещается при сократительной деятельности предсердия; (3) «горный» — т.е. тромб, который имеет горообразную форму с широким основанием и не смещается при сократительной деятельности предсердия. Также в этом исследовании

довании было установлено, что тромбы типа «подвижный шар» демонстрируют значительно более высокую частоту эмболизации, чем другие типы тромбов [21], а тромбообразование в ЛПП при ФП наблюдается наиболее часто в его ушке [22], что требует подробного анализа анатомических причин данного феномена.

Ушко левого предсердия

В литературе, говоря о локализации тромбообразования при неклапанной ФП, чаще всего ссылаются на метаанализ J.L. Blackshear и соавт., в котором частота локализации места образования тромбов в УЛП оценивается в 91% [22]. Однако, по данным исследования A. Cresti и соавт., частота локализации тромбов в УЛП при неклапанной ФП достигает 100%, а тромбообразование вне ушка является очень редким состоянием [23].

Ушко левого предсердия представляет собой пальцевидное выпячивание левого предсердия, которое является эмбриональным остатком первичного предсердия [24]. УЛП может быть разделено на несколько долей, число и расположение которых непостоянно, а на внутренней поверхности ушка расположены гребенчатые мышцы, формирующие выраженные неровности поверхности. Как следствие, данная особенность внутреннего строения в виде неровной поверхности с чередованием гребней и углублений увеличивает тромбогенность УЛП [25]. При этом важно отметить, что в норме УЛП за счет наличия гребенчатых мышц является активной сократительной структурой [24, 26]. Как отмечают N.M. Al-Saady и соавт., доказательством активной сократительной функции УЛП (анатомическое соседство УЛП с ЛЖ позволяет ушку сокращаться пассивно за счет отрицательного давления в желудочках в диастолу) является именно наличие гребенчатых мышц, «которые, если

они не будут сокращаться, атрофируются», а пассивное опорожнение и наполнение ушка не может объяснить четырехфазный кровоток в его долях, который наблюдается при чреспищеводной эхокардиографии [27].

Вариативная анатомия ушка левого предсердия

Еще одной важной особенностью УЛП является наличие вариативности его форм.

Самой распространенной классификацией анатомических форм УЛП является классификация L. Di Base и соавт. [28], в которой выделяются следующие морфологические его формы: 1) форма кактуса, наблюдаемая у 30% от популяции, которая характеризуется одной доминирующей центральной долей с отходящими от нее вверх и вниз вторичными более мелкими долями; 2) форма куриного крыла, при которой имеется изгиб в средней или проксимальной части ушка, выявленная у 48% от популяции; 3) форма ветроуказателя, представляющая собой вытянутое ушко, установленная у 19% в популяции; 4) форма цветной капусты, которая имеет сложное внутреннее строение и большое количество долей, встречающаяся у 3% в популяции. Эти авторы в своих исследованиях также установили, что форма ушка в виде куриного крыла меньше всего ассоциируется с эмболическими осложнениями в отличие от других форм [28]. Однако в исследовании J. Kosiuk и соавт. [29], авторы пришли к выводу, что форма куриного крыла ассоциируется с высоким перипроцедурным риском тромбоэмболии у пациентов, перенесших абляцию при ФП.

В результатах исследования I.M. Khurram и соавт. [30] сообщается об отсутствии связи форм УЛП с риском развития инсульта и при этом утверждается, что меньший диаметр отверстия УЛП и крупные гребенчатые мышцы УЛП оставались независимо связанными с тромбоэмбо-

Классификации морфологии УЛП и их клиническое значение

Автор, год	Формы УЛП и их соотношение в популяции		Клиническое значение	
L. Di Base и соавт. (2012)	Кактус	30%	Пациенты, имеющие форму УЛП не в виде куриного крыла, имеют повышенный риск эмболического инсульта	
	Куриное крыло	48%		
	Ветроуказатель	19%		
	Цветная капуста	3%		
S. Yaghi и соавт. (2019)	УЛП низкого риска	–	Пациенты с формой УЛП куриного крыла с углом изгиба больше 90° и другие формы имеют повышенный риск эмболического инсульта.	
	УЛП высокого риска	–		
J. He и соавт. (2020)	УЛП сложной формы	48,2%	УЛП сложной формы является независимым фактором тромбоза у пациентов с неклапанной ФП	
	УЛП легкой формы	51,8%		
K. Słodowska и соавт. (2021)	Цветная капуста	36,5%	Объем и размер отверстия УЛП у всех форм одинаковый, но с возрастом они увеличиваются	
	Куриное крыло	37,5%		
	Наконечник стрелы	26%		
J.M. Smit и соавт. (2021)		Без ИИ/ТИА	ИИ/ТИА	УЛП в форме лебедя независимо связано с предшествующем инсультом/ТИА
	Куриное крыло	11%	7%	
	Лебедь	4%	13%	
	Цветная капуста	53%	67%	
	Ветроуказатель	32%	32%	

Примечания: УЛП — ушко левого предсердия; ИИ — ишемический инсульт; ТИА — транзиторная ишемическая атака.

лическими событиями. Гребенчатые мышцы в данном исследовании были разделены на 3 категории: маленькие, умеренные и крупные. Маленькие гребенчатые мышцы имели минимальные углубления на стенке УЛП либо вообще не имели их, в то время как крупные трабекулы гребенчатых мышц ассоциировались с диффузным углублением по всей стенке УЛП и чаще всего наблюдались в УЛП формы цветной капусты [30].

L. Wu и соавт. [31] в своих исследованиях также не обнаружили связи морфологии УЛП с предшествующим инсультом.

Данные противоречия легли в основу критики классификации L. Di Base и соавт. [28]. L. Wu и соавт. (2019) считают, что в основе данных противоречий лежит высокая вариабельность морфологии УЛП и его более сложное анатомическое строение, чем было представлено в исследованиях ранее.

В доступной литературе нам удалось найти и другие классификации, которые, по мнению исследователей, могут заменить предыдущие.

В исследовании S. Yaghi и соавт. (2019) на основе классификации L. Di Base и соавт. (2012) морфология УЛП у пациентов с ишемическим инсультом была разделена на следующие варианты: 1) ушко левого предсердия с низким риском эмболии соответствует (LAA-L) форме куриного крыла, где угол изгиба между УЛП и ЛП меньше 90° ; 2) ушко левого предсердия с высоким риском эмболии (LAA-H) соответствует другим формам ушка. По результатам исследования к группе LAA-H были отнесены также УЛП в форме куриного крыла, где угол изгиба между УЛП и ЛП был больше 90° , так как они ассоциируются с подтипами эмболического инсульта [32].

В работе J. He и соавт. (2020) формы ушек разделили на: 1) УЛП легкой формы, где отсутствуют дополнительные доли и нет ветвления основной части (в отличие от предыдущей классификации в эту группу попали УЛП не только в форме куриного крыла, но и часть препаратов ушка в форме ветроуказателя); 2) УЛП сложной формы, куда были отнесены препараты ушка с ветвлением основной части. Также в этом исследовании установили, что УЛП сложной формы является независимым фактором тромбообразования у пациентов с неклапанной ФП, так как дольчатое строение ушек и крупные гребенчатые мышцы могут замедлять скорость кровотока внутри ушка [33].

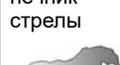
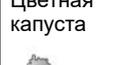
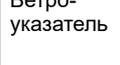
Обращает на себя внимание исследование на кадаверном материале K. Słodowska и соавт. (2021), в котором форму УЛП разделили на: 1) цветная капуста (без изгиба, ограниченная общая длина, компактная структура, постоянное количество долей); 2) куриное крыло (имеет значительный изгиб (больше 90°) в проксимальной или средней части и может иметь вторичные доли); 3) наконечник стрелы (имеет одну доминирующую долю значительной длины, а также вторичные доли, отходящие от основания УЛП в любом направлении). По результатам этого исследования установлено, что в 55% присутствовали дополнительные доли в УЛП, также было продемонстрировано, что объем УЛП и размер его отверстия не различаются

между типами формы УЛП. Кроме того, в этом исследовании изучалось влияние возраста на строение УЛП, и у пожилых доноров было отмечено увеличение объема, длины ушка и размеров его отверстия [34].

Стоит отметить также исследование J.M. Smit и соавт. (2021), в котором проводили исследование морфологии УЛП у пациентов с ФП перед транскатетерной абляцией и у пациентов без известной ФП, которым была выполнена коронарная КТ-ангиография по клиническим показаниям при подозрении на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В этой работе использовали классификацию, в которой выделили следующие типы УЛП: 1) куриное крыло, где УЛП имеет изгиб проксимальной или средней части доминирующей доли, при этом дистальная часть полностью перекрывает предполагаемое отверстие; 2) лебедь — УЛП в виде острой, кривой, складывающейся назад структуры; 3) цветная капуста, где УЛП имеет ограниченную общую длину и дистальную ширину, превышающую проксимальную ширину; 4) ветроуказатель, где УЛП имеет одну доминирующую долю достаточной общей длины.

По результатам исследования морфология УЛП в форме лебедя независимо связана с предшествующим инсультом или ТИА у пациентов как с известной ФП, так и без нее. Авторы предполагают, что данная морфологическая вариация из-за ее изогнутой структуры связана с меньшей скоростью кровотока по сравнению с другими формами, что, как следствие, может приводить к застою крови и тромбообразованию [35].

Примечательно, что результаты данного исследования входят в противоречия с данными L. Wu и соавт. (2019), где связи вариативной анатомии УЛП с предшествующим инсультом не было обнаружено.

Автор, год	Классификация строения ушка левого предсердия			
	Куриное крыло	Цветная капуста	Ветроуказатель	Кактус
L. Di Base и соавт. (2012)				
S. Yaghi и соавт. (2019)	Низкий риск 	Высокий риск 		
J. He и соавт. (2020)	Простая форма 	Сложная форма 		
K. Słodowska и соавт. (2021)	Куриное крыло 	Цветная капуста 	Наконечник стрелы 	
J.M. Smit и соавт. (2021)	Куриное крыло 	Цветная капуста 	Ветроуказатель 	Лебедь 

Схематическое изображение классификаций вариативной анатомии ушка левого предсердия (см. пояснения в тексте)

Таким образом, в настоящее время классификации, основанные на эпидемиологии инсульта, демонстрируют высокую вариабельность в интерпретации показателей морфологии УЛП, отсутствует единогласно принятая классификация строения УЛП, которую можно было бы использовать как в клинической практике, так и в проведении научных исследований.

По нашему мнению, усовершенствование морфологической классификации необходимо, а при классификационном распределении анатомических форм УЛП также следует учитывать такие факторы, как возраст и пол, влияющие на его морфологию, требуется проведение стандартизации и создание протоколов по оценке и по интерпретации вариативной анатомии УЛП.

Влияние морфологии УЛП на гемодинамику и тромбообразование

Другим важным вопросом анатомии УЛП является влияние геометрии и различных форм ушка на характеристики потоков крови. УЛП является активной сократительной структурой и кровоток в нем при исследовании методом эхокардиографии в норме описывается как четырехфазный, который последовательно включает в себя: 1) раннюю диастолическую фазу изгнания, возникающую в результате падения давления в левом предсердии при открытии митрального клапана, а также при пассивном сжатии ушка, наполняющемся левым желудочком; 2) позднюю диастолическую фазу изгнания — результат активного сокращения ушка; 3) диастолическую фазу наполнения ушка — возникает сразу после сокращения ушка и является результатом комбинированных эффектов расслабления и упругости; 4) «фазу систолических отражательных волн» [36]. При этом у пациентов с тромбозом ушка наблюдаются сниженная фракция выброса, больший диаметр ЛП и сниженная скорость опорожнения УЛП [37].

В исследовании L. Chen и соавт. [38] было продемонстрировано, что увеличение площади отверстия УЛП, форма ушка не в виде куриного крыла и наличие неклапанной ФП являются предикторами снижения функции УЛП, что повышает риск тромбообразования в ушке.

Исследования J.M. Lee и соавт. [39, 40] также подтверждают, что увеличение площади отверстия и сниженный кровоток УЛП ассоциируются с повышенным риском инсульта.

Однако результаты исследований влияния формы УЛП на тромбообразование неоднозначны. Форма ушка куриного крыла, согласно K. Fukushima и соавт. [41], ассоциирована с большими значениями скорости кровотока, чем другие формы, что может объяснять выводы, представленные также и в других работах о сниженном риске возникновения эмболии у пациентов с УЛП в форме куриного крыла по сравнению с другими формами.

Однако в исследовании A. Masci и соавт. [42] компьютерное моделирование показало, что не только сложные формы ушек характеризуются сниженными показателями кровотока и вихреобразования, но этому подвержены и более простые морфологические формы, которые мо-

гут иметь такой же или даже более высокий тромбогенный риск. Результаты данной работы объясняются тем, что в аналогичных наблюдениях до этого не учитывались геометрические показатели наряду с морфологическими, и поэтому необходим дальнейший поиск дополнительных параметров, связывающих анатомию УЛП и риск тромбообразования в нем.

Стоит отметить, что на гемодинамику в УЛП также влияет его положение относительно легочных вен — УЛП, расположенное между левыми верхней и нижней легочными венами (ЛВ), имеет более высокий риск тромбообразования и наличие дополнительных долей, которые способствуют застою крови [43, 44]. Объяснение взаимосвязи расположения УЛП и легочных вен еще предстоит найти, но тем не менее при расположении между левыми верхней и нижней ЛВ в ушке наблюдалось больше всего частиц (методом компьютерного моделирования, оценивающим риск застоя крови) и оно хуже сокращалось [43]. По данным F. Wang и соавт. [46], большее количество долей УЛП связано со значительно более высоким риском тромбоза УЛП.

Суммируя все вышесказанное, можно сделать вывод о существовании клинических закономерностей связи анатомии УЛП и тромбообразования, выявление которых может улучшить информативность шкалы CHAD₂ и CHA₂DS₂-VASc.

Левый желудочек

По данным исследования P.S. Velangi и соавт. [47], пациенты с тромбозом ЛЖ в долгосрочной перспективе подвержены четырехкратному риску эмболии по сравнению с пациентами без тромбоза ЛЖ. Основными факторами развития тромбообразования в ЛЖ являются: 1) нарушение движения стенки желудочка на фоне ее повреждения в условиях инфаркта миокарда; 2) нарушение сократительной функции; 3) застой крови [48, 49].

В доступной нам литературе распространенность тромбоза ЛЖ после инфаркта миокарда варьирует от 0,4 до 26% [50, 51]. При этом тромбы чаще всего локализуются в области верхушки сердца, что объясняется апикальной дисфункцией ЛЖ, которая в свою очередь приводит к локальному застою крови и тромбообразованию [48, 49, 51].

Тромбы в ЛЖ по морфологии делят на: 1) пристеночный (только одна поверхность контактирует с полостью ЛЖ); 2) выступающий (более одной поверхности контактирует с полостью ЛЖ); 3) подвижный, который наиболее ассоциируется с риском эмболизации [48]. Однако при этом, по данным исследования J.K. Oh и соавт. [53], подвижные тромбы могут иметь более широкую площадь поверхности, чем неподвижные и, следовательно, тромболитическая терапия в их отношении может действовать более эффективно. Также в этом исследовании было отмечено, что пристеночные тромбы связаны с более поздним разрешением, чем подвижные тромбы. Сохраняющиеся апикальные тромбы ЛЖ, несмотря на лечение антикоагулянтами, могут указывать на наличие среды внутрисердечной повышенной тромбогенности.

Влияние внутренних структур ЛЖ на гемодинамику и тромбообразование

При разработке систем прогнозирования тромбоза ЛЖ и риска развития КЭИ, как и при тромбозе других отделов сердца, в настоящее время необходимо учитывать индивидуальные гемодинамические условия.

Согласно исследованию P. Garg и соавт. [54], гемодинамические показатели у пациентов с инфарктом миокарда значительно снижены по сравнению со здоровыми пациентами: 1) у пациентов с ИМ снижена кинетическая энергия кровотока; 2) у пациентов с ИМ и тромбозом ЛЖ наблюдалось снижение притока крови к дистальным отделам ЛЖ во время поздней диастолы. Другими словами, у пациентов с тромбозом ЛЖ значительно снижается и замедляется кровоток в желудочке [54]. В работе T. Sakakibara и соавт. [55] с помощью 4D магнитно-резонансной томографии выяснено, что сниженные показатели вихреобразования и скорости кровотока в области верхушки ЛЖ являются предикторами тромбоза у пациентов с сниженной фракцией выброса.

Однако в доступной литературе, по нашему мнению, в недостаточной степени проанализирована роль влияния внутренних структур ЛЖ на гемодинамические условия. По данным V. Vedula и соавт. [56], сосочковые мышцы и трабекулы, расположенные на внутренней поверхности ЛЖ, улучшают кровоток в области верхушки ЛЖ, что незначительно снижает риск тромбообразования. Но T. Yamada и соавт. [57] в исследовании продемонстрировали, что трабекулы и сосочковые мышцы снижают пристеночное напряжение сдвига (показатель гидродинамики) локально в области верхушки ЛЖ, что может приводить к тромбозу. В последнем исследовании S. Miyauchi и соавт. [58] также установлено, что внутренние структуры ЛЖ влияли на гемодинамику в области верхушки ЛЖ, создавая условия для застоя крови.

Тем не менее результаты этих исследований не позволяют точно описать влияние внутренних структур ЛЖ на гемодинамику и тромбообразование, так как компьютерное моделирование не учитывает индивидуальное строение ЛЖ у различных пациентов и другие факторы внутреннего строения. Также нам не удалось найти в доступной литературе информацию о влиянии ложных сухожилий (аномальных хорд) на гидродинамические условия и тромбообразование. Данные структуры являются непостоянными, и в литературе описан только случай прикрепления тромба к ложному сухожилию [59].

Обсуждение

Повышенное внимание к проблеме кардиоэмболического инсульта (КЭИ) объясняется, тем что данный тип инсульта ассоциируется с более высоким индексом коморбидности и, следовательно, с частым ухудшением прогнозов течения заболевания [60]. Также КЭИ является заболеванием, к изучению которого необходим междисциплинарный подход как в диагностическом плане, так и в определении лечебной тактики с участием кардиологов, неврологов и других специалистов.

Патофизиологический механизм КЭИ основан на окклюзии сосудов головного мозга эмболами кардиального происхождения [9]. Источниками эмболов чаще всего являются камеры сердца, в частности его левые отделы, патологические клапаны, а также возможна парадоксальная эмболизация, как, например, при открытом овальном окне [18, 19]. Традиционно в основе механизмов тромбообразования лежит классическая триада Вирхова, однако данная триада не учитывает влияние индивидуальных особенностей анатомии и гемодинамики в процессе тромбообразования.

Так, в ушке левого предсердия (УЛП), представляющем пальцевидное выпячивание левого предсердия и ассоциируемом с самым частым местом тромбообразования при неклапанной ФП, обнаружено больше всего анатомических закономерностей [23]. Анатомическая вариация формы УЛП в виде куриного крыла, как отмечают разные исследователи, связана с меньшим риском эмболии в отличие от других форм, что, скорее всего, связано с особенностью гемодинамики в виде отсутствия крупных гребенчатых мышц и долей, замедляющих кровотока [28, 33, 41]. Противоположно этому сложные формы ушек (например, в виде цветной капусты), имеющие много долей и крупные гребенчатые мышцы, а также низкую скорость кровотока, и большее отверстие ушка ассоциируются с риском кардиоэмболического инсульта [30, 45, 46]. Несмотря на это, результаты исследований часто противоречивы из-за отсутствия стандартизированных признаков и критериев оценки строения тех или иных форм ушка. В настоящее время ни один из параметров морфологии УЛП не был принят в качестве фактора риска и не был включен в используемые шкалы риска инсульта. Безусловно, необходимы дополнительные клинико-морфологические исследования, направленные на выявление индивидуальных особенностей анатомии и физиологии УЛП, влияющих на уровень риска возникновения кардиоэмболического инсульта.

В левом желудочке (ЛЖ) тромбы чаще всего локализируются в области верхушки сердца [48]. Также было обнаружено, что сниженные показатели вихреобразования и скоростей кровотока в области верхушки ЛЖ являются предикторами тромбоза у пациентов с сниженной фракцией выброса [55]. Однако в доступной литературе, по нашему мнению, в недостаточной степени проанализирована роль влияния внутренних структур ЛЖ на гемодинамические условия. По данным V. Vedula и соавт. (2016), сосочковые мышцы и трабекулы, расположенные на внутренней поверхности ЛЖ, улучшают кровоток в области верхушки ЛЖ, что незначительно снижает риск тромбообразования [56]. И в то же время в литературе есть мнение о том, что трабекулы и сосочковые мышцы ЛЖ, влияя на гемодинамику, могут способствовать тромбозу [57, 58]. Очевидно, требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения влияния внутренних структур ЛЖ на тромбообразование, включая анализ влияния ложных сухожилий (аномальных хорд) на гемодинамику.

Заклучение

Таким образом, системы прогнозирования риска развития кардиоэмболического инсульта наряду с другими факторами должны включать оценку индивидуальной анатомии внутренних структур сердца, а также степень их влияния на организацию гемодинамических условий внутрисердечного движения крови. Сложная геометрия внутренней поверхности, вариативность форм, отличающихся длиной и количеством долей, — все это потенциально может быть использовано в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия. Остается нерешенным ряд вопросов об особенностях влияния анатомии левого желудочка на гемодинамику и тромбообразование, требующих уточнения и клинической реализации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Virani S.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
- Donkor E.S. Stroke in the 21st century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res. Treat.* 2018;2018:3238165. Published 2018 Nov 27. DOI: 10.1155/2018/3238165
- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0
- Ma-Van-de A.Yu., Vitkovskij Yu.A., Shirshov Yu.A. Эпидемиологические аспекты и факторы риска развития ишемического инсульта. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;2:41–52. [Ma-Van-de A.Yu., Vitkovskij Yu.A., Shirshov Yu.A. Epidemiological aspects and risk factors for ischemic stroke. *Zabaykalskij medicinskij vestnik*. 2022;2:41–52. (In Russian)]. DOI: 10.52485/19986173_2022_2_41
- Singh R.J., Chen S., Ganesh A., Hill M.D. Long-term neurological, vascular, and mortality outcomes after stroke. *Int. J. Stroke*. 2018;13(8):787–796. DOI: 10.1177/1747493018798526
- Бизюк А.П., Барич И.В. Особенности полушарной латерализации понятийного и образного мышления у больных с право- и левосторонней локализацией очага ишемического инсульта. *Евразийский союз ученых. Серия: педагогические, психологические и философские науки*. 2021;5(86):54–62. [Bizuuk A.P., Barich I.V. Features of hemispheric lateralization of conceptual and figurative thinking in patients with right- and left-sided localization of the focus of ischemic stroke. *Eurasian Union of Scientists. Evrazijskij sojuz uchenyh. Seriya: pedagogicheskie, psihologicheskie i filosofskie nauki*. 2021;5(86):54–62. (In Russian)]. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2021.1.86.1369.
- Katan M., Luft A. Global burden of stroke. *Semin. Neurol.* 2018;38(2):208–211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503
- Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медикосоциальная проблема. *Русский медицинский журнал*. 2005;13(12):807–15. [Yahno N.N., Vilenskij B.S. Stroke as a medical and social problem. *Russian medical journal*. 2005;13(12):807–15. (In Russian)].
- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2021;52(7):e483–e484]. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
- Topcuoglu M.A., Liu L., Kim D.E., Gurol M.E. Updates on prevention of cardioembolic strokes. *J. Stroke*. 2018;20(2):180–196. DOI: 10.5853/jos.2018.00780
- Arboix A., Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):150–61. DOI: 10.2174/157340310791658730
- Hooman K., Healey J. Cardioembolic stroke. *Circulation research*. 2017;120(3):514–526. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308407
- Wolf P.A. et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983–8. DOI: 10.1161/01.str.22.8.983
- Friberg L., Rosenqvist M., Lindgren A., Terént A., Norrving B., Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(5):2599–605. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006070
- Babkair L.A. Cardioembolic stroke: a case study. *Critical care nurse*. 2017;37(1):27–39. DOI: 10.4037/ccn2017127
- Arboix A., Alió J. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Current cardiology reviews*. 2012;8(1):54–67. DOI: 10.2174/157340312801215791
- Ding W.Y., Gupta Dh., Lip G.Y.H. Atrial fibrillation and the prothrombotic state: revisiting Virchow's triad in 2020. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020;106(19):1463–1468. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316977
- Ntaios G., Hart R.G. Embolic stroke. *Circulation*. 2017;136(25):2403–2405. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030509
- Pepi M., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr.* 2010;11(6):461–476. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq045
- Di Minno M.N.D., Ambrosino P., Russo A.D., Casella M., Tremoli E., Tondo C. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thrombosis and haemostasis*. 2016;115(3):663–77. DOI: 10.1160/TH15-07-0532
- Abe Y., Asakura T., Gotou J., Iwai M., Watanabe Y., Sando M., Ishikawa S., Nagata K., Saito T., Maehara K., Maruyama Y. Prediction of embolism in atrial fibrillation: classification of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography. *Jpn. Circ. J.* 2000;64(6):411–415. DOI: 10.1253/jcj.64.411
- Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61(2):755–759. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00887-X
- Cresti A., Garcia-Fernández M.A., Sievert H. et al. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15(3):e225–e230. DOI: 10.4244/EIJ-D-19-00128
- Beigel R., Wunderlich N.C., Ho S.Y., Arsanjani R., Siegel R.J. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2014;7(12):1251–1265. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.08.009
- Hensy M., O'Neill L., Mahon C., Keane S., Fabre A., Keane D. A Review of the anatomical and histological attributes of the left atrial appendage with descriptive pathological examination of morphology and histology. *J. Atr. Fibrillation*. 2018;10(6):1650. DOI: 10.4022/jafb.1650
- Kim Y.G., Shim J., Oh S.K., Lee K.N., Choi J.I., Kim Y.H. Electrical isolation of the left atrial appendage increases the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack regardless of postisolation flow velocity. *Heart Rhythm*. 2018;15(12):1746–1753. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.09.012
- Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999;82(5):547–554. DOI: 10.1136/hrt.82.5.547
- Di Biase L., Santangeli P., Anselmino M., Mohanty P., Salvetti I. et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(6):531–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.032
- Kosiuk J., Nedios S., Kornej J., Koutalas E., Bertagnolli L. et al. Impact of left atrial appendage morphology on peri-interventional thromboembolic risk during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2014;11(9):1522–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.05.022
- Khurram I.M., Dewire J., Mager M., Maqbool F., Zimmerman S.L. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and stroke in patients with atrial fibrillation. *Heart rhythm*. 2013;10(12):1843–9. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.09.065
- Wu L., Liang E., Fan S., Zheng L., Du Zh. et al. Relation of left atrial appendage morphology determined by computed tomography to prior stroke or to increased risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2019;123(8):1283–1286. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.01.024

32. Yaghi S., Chang A., Akiki R. et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple classification system: A proof of concept study. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2020;14(1):27–33. DOI: 10.1016/j.jcct.2019.04.005
33. He J., Fu Z., Yang L., Liu W., Tian Y. et al. The predictive value of a concise classification of left atrial appendage morphology to thrombosis in non-valvular atrial fibrillation patients. *Clin. Cardiol.* 2020;43(7):789–795. DOI: 10.1002/clc.23381
34. Słodowska K., Szczepanek E., Dudkiewicz D. et al. Morphology of the left atrial appendage: introduction of a new simplified shape-based classification system. *Heart Lung Circ.* 2021;30(7):1014–1022. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.12.006
35. Smit J.M., Simon J., El Mahdiui M. et al. Anatomical characteristics of the left atrium and left atrial appendage in relation to the risk of stroke in patients with versus without atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2021;14(8):e009777. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.009777
36. Patti G., Pengo V., Marcucci R. et al. The left atrial appendage: from embryology to prevention of thromboembolism. *Eur. Heart J.* 2017;38(12):877–887. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw159
37. Malik R., Alyeshmehni D.M., Wang Z. et al. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation: is transesophageal echocardiography necessary before cardioversion? *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2015;16(1):12–14. DOI: 10.1016/j.carrev.2014.12.009
38. Chen L., Xu C., Chen W., Zhang C. Left atrial appendage orifice area and morphology is closely associated with flow velocity in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2021;21(1):442. Published 2021 Sep 16. DOI: 10.1186/s12872-021-02242-9
39. Lee J.M., Seo J., Uhm J.S. et al. Why Is Left Atrial Appendage Morphology Related to Strokes? An Analysis of the Flow Velocity and Orifice Size of the Left Atrial Appendage. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015;26(9):922–927. DOI: 10.1111/jce.12710
40. Lee J.M., Kim J.B., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc scores. *Heart Rhythm.* 2017;14(9):1297–1301. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.034
41. Fukushima K., Fukushima N., Kato K. et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016;17(1):59–66. DOI: 10.1093/ehjci/jev117
42. Masci A., Barone L., Dedè L. et al. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Front Physiol.* 2019;9:1938. Published 2019 Jan 22. DOI: 10.3389/fphys.2018.01938
43. Fang R., Li Y., Zhang Y., Chen Q., Liu Q., Li Z. Impact of left atrial appendage location on risk of thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Biomech. Model Mechanobiol.* 2021;20(4):1431–1443. DOI: 10.1007/s10237-021-01454-4
44. Alinezhad L., Ghalichi F., Ahmadiouydarab M., Chenaghlo M. Left atrial appendage shape impacts on the left atrial flow hemodynamics: A numerical hypothesis generating study on two cases. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2022;213:106506. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106506
45. Lee Y., Park H.C., Lee Y., Kim S.G. Comparison of morphologic features and flow velocity of the left atrial appendage among patients with atrial fibrillation alone, transient ischemic attack, and cardioembolic stroke. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(10):1596–1604. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.02.016
46. Wang F., Zhu M., Wang X. et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2018;18(1):153. Published 2018 Jul 31. DOI: 10.1186/s12872-018-0889-y
47. Velangi P.S., Choo C., Chen K.A. et al. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2019;12(11):e009723. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009723
48. Saric M., Armour A.C., Arnaout M.S. et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016;29(1):1–42. DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011
49. Alkindi F., Hamada A.H., Hajar R. Cardiac thrombi in different clinical scenarios. *Heart Views.* 2013;14(3):101–105. DOI: 10.4103/1995-705X.125924.
50. Ram P., Shah M., Sirinvaravong N. et al. Left ventricular thrombosis in acute anterior myocardial infarction: Evaluation of hospital mortality, thromboembolism, and bleeding. *Clin. Cardiol.* 2018;41(10):1289–1296. DOI: 10.1002/clc.23039
51. Meurin P., Brandao Carreira V., Dumaine R. et al. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am. Heart J.* 2015;170(2):256–262. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.04.029
52. Weinsaft J.W., Kim J., Medicherla C.B. et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2016;9(5):505–515. DOI: 10.1016/j.jcmj.2015.06.017
53. Oh J.K., Park J.H., Lee J.H., Kim J., Seong I.W. Shape and mobility of a left ventricular thrombus are predictors of thrombus resolution. *Korean Circ. J.* 2019;49(9):829–837. DOI: 10.4070/kcj.2018.0346
54. Garg P., van der Geest R.J., Swoboda P.P. et al. Left ventricular thrombus formation in myocardial infarction is associated with altered left ventricular blood flow energetics. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(1):108–117. DOI: 10.1093/ehjci/jez121
55. Sakakibara T., Suwa K., Ushio T. et al. Intra-left ventricular hemodynamics assessed with 4D flow magnetic resonance imaging in patients with left ventricular thrombus. *Int. Heart J.* 2021;62(6):1287–1296. DOI: 10.1536/ihj.20-792
56. Vedula V., Seo J.H., Lardo A.C. et al. Effect of trabeculae and papillary muscles on the hemodynamics of the left ventricle. *Theor. Comput. Fluid Dyn.* 2016;30:3–21. DOI: 10.1007/s00162-015-0349-6
57. Yamada T., Hayase T., Miyauchi S. et al. Numerical analysis of the effect of trabeculae carneae models on blood flow in a left ventricle model constructed from magnetic resonance images. *Journal of Biomechanical Science and Engineering.* 2018;13:00517–00597. DOI: 10.1299/jbse.17-00597
58. Miyauchi S., Yamada T., Hosoi K., Hayase T., Funamoto K. Numerical analysis of the blood flow in the left ventricle with internal structures: Effect of trabeculae carneae models and atrial fibrillation. *AIP Adv.* 2019;9:105209. DOI: 10.1063/1.5124730
59. Gannon M.P., Saba S.G., Hirsh B.J. et al. Three-dimensional echocardiography demonstrates a skewed left ventricular thrombus in a patient with a heart transplant. *Echocardiography.* 2018;35(12):2117–2120. DOI: 10.1111/echo.14158
60. Чухловина М.Л., Алексеева Т.М., Ефремова Е.С. Этиологическая структура и коморбидность кардиоэмболического инсульта. *Артериальная гипертензия.* 2021;27(1):110–116. [Chukhlovina M.L., Alekseeva T.M., Efremova E.S. Etiological structure and comorbidity of cardioembolic stroke. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2021;27(1):110–116. (In Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-110-116

Поступила 15.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Милуков Владимир Ефимович (Milyukov Vladimir E.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8552-6727>

Брюханов Валерий Александрович (Bryukhanov Valery A.) — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-8445-3688>

Нгуен Као Кыонг (Nguyen Cao Suong) — канд. мед. наук, декан факультета фармако-медсестринского дела, Университет им. Йерсена, <http://orcid.org/0000-0003-2190-6648>

Цхай В.Б., Шестерня П.А.

СИНДРОМ БЕХЧЕТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660022, Красноярск, Россия

Планирование и ведение беременности на фоне имеющегося ревматического заболевания является серьезной проблемой, широко обсуждаемой в медицинском сообществе. Синдром Бехчета (болезнь Бехчета) в данном контексте один из наименее изученных. Данные о взаимном влиянии васкулита и беременности на течение и исходы противоречивы. Очевидна необходимость междисциплинарного сопровождения беременности акушером-гинекологом и ревматологом для минимизации риска потерь и осложнений в этой сложной клинической ситуации. В настоящем обзоре приведены данные, опубликованные в течение последних двух десятилетий использования в ревматологии генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: синдром Бехчета; болезнь Бехчета; беременность; репродукция.

Для цитирования: Цхай В.Б., Шестерня П.А. Синдром Бехчета и беременность. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10): 449–453. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-449-453>

Для корреспонденции: Шестерня Павел Анатольевич — e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Tskhai V.B., Shesternya P.A.

BEHCET'S SYNDROME AND PREGNANCY

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Planning and managing pregnancy in the context of an existing rheumatic disease is a serious problem widely discussed in the medical community. Behcet's syndrome (Behcet's disease) is one of the least studied diseases in this context. Data on the mutual influence of vasculitis and pregnancy on the course and outcomes are contradictory. There is an obvious need for interdisciplinary support of pregnancy by an obstetrician-gynecologist and a rheumatologist to minimize the risk of losses and complications in this complex clinical situation. This review presents data published over the past two decades on the use of genetically engineered biological drugs in rheumatology.

Key words: Behcet's syndrome; Behcet's disease; pregnancy; reproduction.

For citation: Tskhai V.B., Shesternya P.A. Behcet's syndrome and pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):449–453. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-449-453>

For correspondence: Pavel A. Shesternya — e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.03.2023

Синдром Бехчета (СБ) — системный васкулит, характеризующийся рецидивирующим и ремиттирующим течением. В 1930-х гг. Бенедикт Адамантиадис (Benedict Adamantiades) и Хулуси Бехчет (Hulusi Behçet) последовательно описали его как триаду — рецидивирующие изъязвления полости рта и половых органов, увеит и узловатую эритему. В честь вклада обоих ученых это заболевание было названо их именем Adamantiades–Behçet's disease [1]. Помимо слизисто-кожных и офтальмологических проявлений, в последующим был описан широкий спектр клинических форм, включая поражения суставов, сосудов, нервной и пищеварительной систем [2–4].

В настоящее время СБ расценивается как аутовоспалительный системный васкулит без преобладающего типа сосудистого поражения, в патологический процесс могут вовлекаться артерии и вены любого диаметра и локализации [5, 6]. Этиопатогенетические механизмы развития СБ до сих пор остаются малоизученными, но влияние окружающей среды и генетические факторы могут играть существенную роль. Несмотря на глобальное распространение в мире отмечается значительное превали-

рование СБ в этносе стран вдоль древнего «шелкового пути» — в Средиземноморье, на Кавказе, Ближнем Востоке [3, 7]. Уровень заболеваемости СБ в США и странах Европы составляет 1–10 на 100 000 населения, в Китае — 14 на 100 000 населения, абсолютный максимум зарегистрирован в Турции — 420 на 100 000 населения, а в странах Африки СБ встречается крайне редко [8–10].

Существенная полиморфность проявлений СБ, органная специфичность, выраженность и сочетание симптомов также отмечаются в зависимости от пола и региона проживания, а ответ на лечение как традиционными базисными, так и генно-инженерными биологическими препаратами может существенно различаться [6, 11, 12].

Отсутствие четко очерченных нозологических границ, широкий спектр клинических проявлений являются факторами, затрудняющими своевременную диагностику и классификацию СБ [10, 13]. Именно в связи с этим в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR — European League Against Rheumatism) термин «болезнь Бехчета» был заменен на «синдром Бехчета» [14].

Начало заболевания обычно приходится чаще на третье или четвертое десятилетие жизни, а гендерное соотношение составляет примерно 1:1 [3]. Отмечается более тяжелое течение, если дебют приходится на молодой возраст [15, 16]. СБ протекает с непредсказуемыми периодами обострения и ремиссии, но у многих пациентов активность заболевания со временем снижается [17].

Ключевую роль в патогенезе СБ играет клеточный (Th1) иммунитет. Слизисто-кожные поражения, включая афты в полости рта, кожные пустулы и узловатую эритему, являются результатом нейтрофильной сосудистой реакции, вызывающей повреждение тканей. Повышенная активация макрофагов, хемотаксис нейтрофилов и фагоцитоз лежат в основе патологического процесса. При этом отмечается и повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины-1, -8, -12, -17, -37 и фактор некроза опухоли альфа [18].

Кластеризация является важной клинической особенностью СБ, в основе которой могут быть различные патогенетические механизмы и, как следствие, терапевтические последствия [19]. В ряде исследований использовавшиеся подходы по кластеризации фенотипов СБ существенно различались методологически. Корреляционные матрицы и факторный анализ оказались недостаточно эффективными для выявления кластеров. Модели кластеризации существенно изменялись в зависимости от демографических факторов, таких как возраст и пол [20, 21].

Неврологические поражения встречаются до 10% случаев, сосудистые осложнения, при которых возникает тромбоз венозных синусов или мозговых вен, — до 15%, также могут развиваться внутричерепная гипертензия, венозный инфаркт и паренхиматозное кровоизлияние [22]. Очевидно, что артериальные и венозные тромбозы при СБ являются определяющим фактором в повышении смертности пациентов [23, 24].

В настоящее время не существует лабораторных тестов, имеющих диагностическую ценность для СБ. Широко используемые диагностические критерии Международной исследовательской группы (ISG, 1990) и международные критерии (ICBD, 2014) основываются исключительно на клинических проявлениях заболевания. Наибольший удельный вес имеют поражения глаз, афтозные поражения слизистой ротовой полости и гениталий (каждый по 2 балла), в то время как поражения кожи, центральной нервной системы и сосудов, положительный тест патергии — по 1 баллу. Для диагностики СБ необходимо наличие 4 баллов и более. Чувствительность этих критериев составляет 93,9% и специфичность 92,1% [25].

Активность СБ также оценивается исключительно на основе клинических признаков (Behçet's Disease Activity Index). Выбор лечебной тактики также основывается исключительно на оценке конкретных органических поражений [14, 26]. В течение последнего десятилетия все большее значение в лечении СБ приобретают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), позволяющие кардинальным образом изменить исходы тяжелых

случаев заболевания [16]. Целью лечения СБ является устранение триггеров и/или усугубляющих факторов, облегчение и контроль клинических симптомов, предотвращение и лечение любых повреждений органов, замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациента [16, 26, 27].

Синдром Бехчета и беременность

Проблема фертильности и исходов беременности при ревматических заболеваниях обсуждается как ревматологами, так и акушерами [28, 29]. В своих публикациях З.С. Алекберова и соавт. предоставили результаты изучения не только исходов беременности, но и проблемы репродуктивной функции при СБ у женщин [30, 31].

В своем исследовании З.С. Алекберова и соавт. изучили уровни антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток детородного возраста с системным склерозом, системной красной волчанкой и СБ, а также проанализировали взаимосвязь между уровнями АМГ и тяжестью заболевания. Средние уровни АМГ составили 2,5 нг/мл у пациенток с СБ и 3,1 нг/мл в контрольной группе, не показывая статистической разницы. Авторы пришли к выводу, что СБ, по-видимому, не оказывает большого влияния на овариальный резерв яичников. [31].

На сегодняшний день очень мало известно о взаимном влиянии СБ и беременности [32, 33]. В силу того, что СБ является редко встречающимся заболеванием, существуют лишь ограниченные и противоречивые данные в контексте беременности [34–37]. Вероятно, что сосудистые изменения аутоиммунного происхождения при СБ являются общими для всех вовлеченных органов, и часто наблюдаются тромботические осложнения, которые могут отрицательно повлиять на беременность.

Ж. Jadaon и соавт. [32] представили данные 25-летнего наблюдения, в которое вошли данные о 135 беременностях у 31 пациентки с СБ. Авторы отмечают, что ремиссии заболевания были значительно более частыми как во время беременности, так и в послеродовой период, в то время как обострения наблюдались только у одной шестой части пациенток. Однако частота осложнений при беременности, таких как выкидыши, была выше, чем в контрольной группе, также была выше частота кесарева сечения.

По данным, представленными D. Vang и соавт. [38], состояние женщин с СБ во время беременности ухудшилось в 66,7% случаев, а в 33,3% случаев во время беременности улучшилось. В группе женщин с ухудшением состояния клинические проявления обострения СБ чаще всего происходили в течение первого триместра беременности — в 77,8% случаев.

По данным другого исследования, ремиссия СБ во время 23 беременностей наблюдалась в 52,3% случаев, хотя болезнь находилась в стадии обострения до беременности. Заболевание обострилось во время 12 беременностей в 27,3% случаев, несмотря на то что до беременности оно находилось в стадии ремиссии. Не было никаких изменений в клиническом течении СБ во время беременности в 20,4% случаев. Наиболее частыми клиническими про-

явлениями обострения СБ были увеличение интенсивности и тяжести прогрессирования язвенного поражения полости рта во время беременности. Другими признаками обострения были прогрессирование язвенного поражения половых органов, воспаления глаз и артрит [39]. На основании этих результатов авторы предполагают, что беременность в целом, по-видимому, не оказывает заметного влияния на естественное течение СБ.

В ретроспективном исследовании N. Noel и соавт. [40] проанализированы данные о 76 беременностях у 46 пациенток с СБ. У 27 (35,5%) пациенток отмечались обострения и ухудшение симптомов заболевания, наиболее частыми из которых были изъязвления полости рта и гениталий (78,4 и 67,6% соответственно), а также офтальмогические осложнения (32,4%). Общая частота осложнений во время беременности составила 15,8%. Осложнения включали выкидыш (5 пациенток), медикаментозное прерывание беременности (2 пациентки), гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и синдром низкого уровня тромбоцитов (1 пациентка), а также иммунную тромбоцитопению (1 пациентка).

Результаты исследования J. Jadaon и соавт. [32], напротив, показывают, что беременность не оказывает вредного влияния на течение СБ и, возможно, даже может улучшить его течение. К такому же заключению пришли и французские специалисты, которые отмечают, что течение заболевания при СБ, по-видимому, улучшается во время беременности, в основном у пациенток, получающих лечение колхицином. При этом беременность у пациенток с СБ, вероятно, не связана с увеличением частоты гестационных осложнений [40]. К такому же выводу пришли турецкие специалисты, проанализировав результаты собственного ретроспективного исследования, включавшего 49 беременностей у 24 пациенток с СБ в период с января 2008 г. по июнь 2013 г. Показатели мертворождения, преэклампсии, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития не различались между группами. Перинатальная смертность и госпитализация в отделения интенсивной терапии новорожденных, а также рождение детей с низкой массой тела также были одинаковыми между группами. Но стоит отметить, что частота сосудистых и тромбоэмболических осложнений при беременности была выше у пациенток с СБ [41–43]. При СБ могут поражаться различные типы сосудов, преимущественно вены. Частота сосудистых поражений при СБ, таких как поверхностные и глубокие венозные тромбозы, артериальные аневризмы и окклюзии, колеблется в пределах 7–29% [44]. С учетом этого некоторые авторы рекомендуют рассмотреть вопрос о соответствующей тромбопрофилактике во время беременности, учитывая повышенный риск венозной тромбоэмболии [34].

В то же время имеются сообщения о возникновении дистресса плода в конце III триместра беременности и рождении детей с тяжелой задержкой роста плода (< 3-го перцентиля) [45]. В ретроспективном исследовании «случай–контроль» в группе беременных с СБ обнаружили более высокую частоту выкидышей (24,5%) и за-

держки роста плода (13,3%). Частота кесарева сечения также была значительно выше в группе беременных с СБ (43,2% против 20,4% в контрольной группе) [46].

В многоцентровом ретроспективном исследовании сравнили исходы беременности у пациенток с СБ и здоровых женщин в контрольной группе. В общей сложности были получены данные о 298 беременностях у 94 пациенток с СБ и 219 беременностях у 95 здоровых женщин. Средний вес при рождении детей у женщин с СБ и контрольной группы составил 3214 г и 3351 г соответственно ($p = 0,028$). Частота выкидышей была выше в группе беременных с СБ. Частота осложнений беременности артериальной гипертензией, преэклампсией, преждевременными родами в основной и контрольной группах составила 12,8 и 11,6% соответственно ($p = 0,489$). Данное исследование показало, что у пациенток с СБ родились дети меньшего размера и у них была выше частота выкидышей, что может быть связано с васкулитом плаценты [47].

По базе данных Национального управления медицинского страхования и реестра рождений Тайваня, в период с 2001 по 2012 г. в общей сложности было зарегистрировано 2 350 339 беременностей. Было выявлено 99 беременностей у женщин с СБ. У этих беременных не отмечалось повышенного риска различных осложнений, за исключением послеродового нарушения мозгового кровообращения и гестационного сахарного диабета. Кроме того, у беременных женщин с СБ не было отмечено повышения частоты неблагоприятных исходов для плода [48].

S. Lee и соавт. представили данные об акушерских и неонатальных исходах в популяционной когорте, включающей более 12 млн родов (общенациональная выборка стационарных пациентов в США), за период с 1999 по 2013 г. Для оценки скорректированного влияния СБ на исходы у матери и плода использовался метод многомерной логистической регрессии. Среди 12 592 676 беременностей в общей когорте 144 были у женщин с СБ, что составило 1,14 случая на 100 000 родов. За период исследования распространенность СБ выросла с 0,5 до 2,4 на 100 000 родов. Женщины с СБ продемонстрировали в 2 раза большую частоту госпитализаций во время беременности и подвергались большему риску преждевременных родов и послеродовой венозной тромбоэмболии, в то время как их новорожденные с большей вероятностью рождались недоношенными [34].

В исследовании З.С. Аликберовой и соавт. [49] было продемонстрировано, что неблагоприятные исходы беременности отмечались чаще у пациенток с СБ по сравнению с контрольной группой (соматически здоровых пациенток), при этом из гестационных осложнений преобладали самопроизвольный выкидыш и замершая беременность, независимо от степени тяжести СБ.

Результаты исследования G. Orgul и соавт. [50] показали, что у беременных женщин, которые находились в активной симптоматической фазе СБ и получали лечение колхицином, отмечался повышенный риск преждевременных родов и низкого веса детей при рождении.

Заключение

В последние годы прогресс в распознавании системных васкулитов и расширение возможностей лечения привели к увеличению выживаемости и улучшению качества жизни таких пациентов. Беременность у женщин с такими заболеваниями стала более частым событием [51, 52]. Количество литературы об исходах беременности в этой популяции увеличилось, что позволило нам в данном обзоре рассмотреть влияние беременности на активность заболевания, а также исходы для матери и плода у женщин с СБ. В тоже время отсутствуют многоцентровые рандомизированные исследования, в которых бы анализировались последствия заболевания на течение беременности и беременности на активность патологии [42].

Следует отметить, что сведения о влиянии беременности на СБ и наоборот немногочисленны и противоречивы: описано как обострение СБ в период гестации, так и улучшение течения заболевания. Есть данные об обострении СБ в III триместре беременности только у тех женщин, которые имели болезненные язвы гениталий. В то же время в ряде работ не отмечено влияния ни СБ на исход гестации, ни беременности на течение СБ.

Многие авторы считают, что тромбоэмболические осложнения являются основными проблемами, на которые обращают внимание эти пациенты как во время беременности, так и в послеродовом периоде [41–43]. Существуют разные мнения об осложнениях беременности и исходах у новорожденных, хотя такие события, как аборт, задержка внутриутробного развития и кесарево сечение, по-видимому, встречаются чаще у пациенток с СБ. Очевидно, что успешная беременность у пациенток с СБ возможна, особенно когда зачатие планируется, а заболевание находится в стадии ремиссии. В то же время СБ-ассоциированные беременности связаны с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода во время беременности и в послеродовом периоде и требуют мультидисциплинарного подхода и тщательного наблюдения за беременностью, чтобы свести к минимуму любые риски для матери и плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tirilomis T. Some more historical notes on Adamantiades-Behçet's disease. *Chest*. 2001;120(6):2116. DOI: 10.1378/chest.120.6.2116
- Bettiol A., Prisco D., Emmi G. Behçet: syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):iii101–iii107. DOI: 10.1093/rheumatology/kez626
- Chen J., Yao X. A contemporary review of Behçet. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021;61(3):363–376. DOI: 10.1007/s12016-021-08864-3
- Xenitidis T., Henes J.C. Behçet's syndrome. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(6):377–390. DOI: 10.1055/a-1076-9742
- Nair J.R., Moos R.J. Behçet's disease. *Clin. Med. (Lond)*. 2017;17(1):71–77. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-1-71
- Greco A., De Virgilio A., Ralli M., Ciofalo A., Mancini P., Attanasio G., de Vincentiis M., Lambiase A. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun. Rev.* 2018;17(6):567–575. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.12.006
- Hou C.C., Luo D., Bao H.F., Ye J.F., Ma H.F., Shen Y., Zou J., Guan J.L. Clinical heterogeneity of ocular Behçet's syndrome versus intestinal Behçet's syndrome: a cross-sectional study from Shanghai Behçet's syndrome database. *Arthritis Res. Ther.* 2022;24(1):98. DOI: 10.1186/s13075-022-02782-1
- Azizlerli G., Köse A.A., Sarica R., Gül A., Tutkun I.T., Kulaç M., Tunç R., Urgancıoğlu M., Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int. J. Dermatol.* 2003;42(10):803–6.
- Störk S., Kneitz C., Bröcker E.B., Hoyer C., Ertl G., Angermann C.E. Adamantiades-Behçet's disease. Clinical review. *Med. Klin. (Munich)*. 2008;103(3):143–52. DOI: 10.1007/s00063-008-1021-3
- Yazici H., Seyahi E., Hatemi G., Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2018;14(2):107–19.
- Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клиничко-гендерные ассоциации. *Современная ревматология*. 2019;13(2):84–89. [Alekbberova Z.S., Lisitsyna T.A., Goloeva R.G., Davydova G.A. Behçet's disease: clinical and gender associations. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):84–89. (In Russian)].
- Uygunoğlu U., Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018;18(7):35. DOI: 10.1007/s11910-018-0843-5
- Bettiol A., Hatemi G., Vannozzi L., Barilaro A., Prisco D., Emmi G. Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. *Front. Immunol.* 2019;10:2830. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02830
- Hatemi G., Christensen R., Bang D. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(6):808–818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213225
- Hatemi G., Seyahi E., Fresko I., Talarico R., Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014–2015 literature. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S3–14.
- Hatemi G., Seyahi E., Fresko I., Talarico R., Uçar D., Hamuryudan V. Behçet's syndrome: one year in review 2022. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2022;40(8):1461–1471. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/h4dkrs
- Mat C., Yurdakul S., Sevim A., Özyazgan Y., Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013;31(4):352–361. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.002
- Моисеев С.В., Буланов Н.М., Каровайкина Е.А., Носова Н.Р., Макаров П.И. Современные представления о болезни Бехчета. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):58–66. [Moiseev S.V., Bulanov N.M., Karavaikina E.A., Nosova N.R., Makarov P.I. Modern ideas about Behçet's disease. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(3):58–66. (In Russian)].
- Zou J., Luo J.F., Shen Y., Cai J.F., Guan J.L. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. *Arthritis Res. Ther.* 2021;23(1):45. DOI: 10.1186/s13075-021-02429-7
- Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern. Emerg. Med.* 2019;14:677–689. DOI: 10.1007/s11739-019-02046-y
- İlgen U. Clusters in Behçet's. *Arthritis Res. Ther.* 2022;24(1):242. DOI: 10.1186/s13075-022-02937-0
- Kidd D.P. Neurological complications of Behçet. *J. Neurol.* 2017;264(10):2178–2183. DOI: 10.1007/s00415-017-8436-9
- Zeidan M.J., Saadoun D., Garrido M., Klatzmann D., Six A., Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Auto Immun. Highlights*. 2016;7(1):4. DOI: 10.1007/s13317-016-0074-1
- Alakkas Z., Kazi W., Mattar M., Salem E.A.W., Seleem N.F. Pulmonary artery thrombosis as the first presentation of Behçet's syndrome: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2021;15(1):322. DOI: 10.1186/s13256-021-02931-1
- Ozguler Y., Hatemi G. Management of Behçet's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016;28(1):45–50. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000231
- Xenitidis T., Henes J.C. Behçet's Syndrome. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(6):377–390. DOI: 10.1055/a-1076-9742
- Kötter I. Behçet's syndrome: Current diagnostics and treatment. *Z. Rheumatol.* 2020;79(9):873–882. DOI: 10.1007/s00393-020-00899-9
- Ince-Askan H., Dolhain R.J., Ince-Askan H., Dolhain R.J. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2015;29(4–5):580–96. DOI: 10.1016/j.berh.2015.07.001
- Rodrigues M., Andreoli L., Tincani A. Management of Gender-Related Problems in Women with Autoimmune Rheumatic Diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2016;18(3–4):183–7.
- Алекберова З.С., Бижанова Д.А. Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность. *Современная ревматология*. 2018;12(2):103–106. [Alekbberova Z.S., Bizhanova D.A. Behçet's

- disease: reproductive function and pregnancy. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(2):103–106. (In Russian)].
31. Alekberova Z., Goloeva R., Cherkasova M., Lila A., Nasonova VA. Ovarian reserve in Behçet's Disease. *Ann Rheum Dis: Scientific Abstracts of European Congress of Rheumatology*. 2022;81(1):1748–49.
 32. Jadaon J., Shushan A., Ezra Y., Sela H.Y., Ozcan C., Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(10):939–44. DOI: 10.1111/j.0001-6349.2005.00761.x
 33. Xu C., Bao S. Behçet's disease and pregnancy—a case report and literature review. *Am. J. Reprod. Immunol*. 2017;77(1). DOI: 10.1111/aji.12530
 34. Lee S., Czuzoj-Shulman N., Abenhaim H.A. Behçet's disease and pregnancy: obstetrical and neonatal outcomes in a population-based cohort of 12 million births. *J. Perinat. Med*. 2019;47(4):381–387. DOI: 10.1515/jpm-2018-0161
 35. Arbrile M., Radin M., Rossi D., Menegatti E., Roccatello D., Sciascia S. Pregnancy outcomes in Behçet's disease: Results from a monocentric cohort. *J. Reprod. Immunol*. 2022;153:103682. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103682
 36. Ben-Chetrit E. Behçet's syndrome and pregnancy: course of the disease and pregnancy outcome. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S93–8.
 37. Mainini G., Di Donna M.C., Esposito E., Ercolano S., Correa R., Stradella L., Della Gala A., De Francis P. Pregnancy management in Behçet's disease treated with uninterrupted infliximab. Report of a case with fetal growth restriction and mini-review of the literature. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol*. 2014;41(2):205–7.
 38. Bang D., Chun Y.S., Haam I.B., Lee E.S., Lee S.Y. The influence of pregnancy on Behçet's. *Med. J*. 1997;38(6):437–43. DOI: 10.3349/ymj.1997.38.6.437
 39. Uzun S., Alpsoy E., Durdu M., Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J. Dermatol*. 2003;30(7):499–502. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00423.x
 40. Noel N., Wechsler B., Nizard J., Costedoat-Chalumeau N., Boutin du L.T., Dommergues M., Vauthier-Brouzes D., Cacoub P., Saadoun D. Behçet's disease and pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2450–6. DOI: 10.1002/art.38052
 41. Iskender C., Yasar O., Kaymak O., Yaman ST., Uygur D., Danisman N. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective analysis of course of disease and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(6):1598–602. DOI: 10.1111/jog.12386
 42. Merlino L., Del Prete F., Lobo B., Priori R., Piccioni M.G. Behçet's disease and pregnancy: a systematic review. *Minerva Ginecol*. 2020;72(5):332–338. DOI: 10.23736/S0026-4784.20.04564-5
 43. Buntrock A., McNamara M., Tantoush H., Von Wald T. Worsening of Behçet syndrome symptoms during pregnancy. *S. D. Med*. 2021;74(3):112–114.
 44. La Regina M., Gasparyan A.Y., Orlandini F., Prisco D. Behçet's Disease as a Model of Venous Thrombosis. *Open Cardiovasc. Med. J*. 2010 23;4:71–7. DOI: 10.2174/1874192401004020071
 45. Guzelian G., Norton M.E. Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature. *J. Perinatol*. 1997;17(4):318–20.
 46. Barros T., Braga A., Marinho A., Braga J. Behçet's disease and pregnancy: a retrospective case-control study. *Yale J. Biol. Med*. 2021;94(4):585–592.
 47. Gungor A.N., Kalkan G., Oguz S., Sen B., Ozoguz P., Takci Z. et al. Behçet disease and pregnancy. *Clin. Exp. Obs. Gyn*. 2014;41(6): 617–9.
 48. Chan T.M., Chiou M.J., Kuo C.F. Adverse pregnancy outcomes in women with Behçet's disease: population-based registry linkage study in Taiwan. *Clin. Rheumatol*. 2021;40(10):4135–4142. DOI: 10.1007/s10067-021-05688-6
 49. Alekberova Z., Goloeva R., Lila A. I V.A. Nasonova VA. Behçet's disease and pregnancy outcomes. *Ann Rheum Dis: Scientific Abstracts of European Congress of Rheumatology*. 2022;81(1): 1006.
 50. Orgul G., Aktöz F., Beksac M.S. Behçet's disease and pregnancy: what to expect? *J. Obstet. Gynaecol*. 2018;38(2):185–188. DOI: 10.1080/01443615.2017.1336614
 51. Sims C., Clowse M.E.B. A comprehensive guide for managing the reproductive health of patients with vasculitis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2022;18(12):711–723. DOI: 10.1038/s41584-022-00842-z
 52. Ross C., D'Souza R., Pagnoux C. Pregnancy Outcomes in Systemic Vasculitides. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2020;22(10):63. DOI: 10.1007/s11926-020-00940-5

Поступила 12.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Цхай Виталий Борисович (Tskhai Vitaly B.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Шестерня Павел Анатольевич (Shesternya Pavel A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, проректор по научной работе ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Киденко В.А.¹, Метова М.М.¹, Габриелян Е.Ю.¹, Трусов Ю.А.², Мелихова А.Д.¹, Муслимова Е.П.³,
Седьмова Я.В.², Хабибуллина К.Р.³, Маликова Е.В.¹, Валиуллина Л.А.³, Багаутдинова Д.Д.³,
Петракова А.В.¹, Терехина К.С.³

НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара, Россия

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смерти во всем мире. Потеря кардиомиоцитов в результате повреждений, таких как ИМ, часто приводит к фиброзному рубцеванию и угнетению сердечной функции. Использование систем адресной доставки лекарств всегда необходимо, поскольку они обеспечивают уникальные преимущества для повышения эффективности и снижения нежелательных эффектов. Наночастицы (НЧ) являются наиболее распространенными средствами доставки терапевтических агентов к ткани-мишени. НЧ для доставки лекарственных средств могут состоять из различных наноматериалов и структур, включая липиды, полимеры, дендримеры, углеродные нанотрубки и металлические наночастицы. Нами были рассмотрены подходы к кардиоспецифической доставке терапевтических средств на основе НЧ для лечения ишемической болезни сердца в доклинических и клинических исследованиях. Доставка лекарственных веществ на основе НЧ обладает потенциалом для специфического нацеливания на ткани и клетки, а также для пролонгированного высвобождения множества терапевтических агентов. Однако применение НЧ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний относительно ограничено по сравнению с другими областями, такими как онкология и неврология. Одним из основных препятствий является отсутствие специфичности в современных системах нацеливания на сердце. Будущие исследования необходимы для выявления специфических лигандов/рецепторов в кардиомиоцитах и разработки новых НЧ с высокой аффинностью и специфичностью.

Ключевые слова: наночастицы; адресная доставка; кардиология; молекулярная биология; инфаркт миокарда; ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Киденко В.А., Метова М.М., Габриелян Е.Ю., Трусов Ю.А., Мелихова А.Д., Муслимова Е.П., Седьмова Я.В., Хабибуллина К.Р., Маликова Е.В., Валиуллина Л.А., Багаутдинова Д.Д., Петракова А.В., Терехина К.С. Наночастицы для адресной доставки лекарственных средств в современной кардиологии. *Клиническая медицина*. 2023; 101(9–10):454–466. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-454-466>

Для корреспонденции: Киденко Виктория Александровна — e-mail: sagidullin12@bk.ru

Kidenko V.A.¹, Metova M.M.¹, Gabrielyan E. Yu.¹, Trusov Yu.A.², Melikhova A.D.¹, Muslimova E.P.³, Sedmova Ya.V.², Khabibullina K.R.³, Malikova E.V.¹, Valiullina L.A.³, Bagautdinova D.D.³, Petrakova A.V.¹, Terekhina K.S.³

NANOPARTICLES FOR TARGETED DRUG DELIVERY IN MODERN CARDIOLOGY

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

²Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 443099, Samara, Russia

³Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 450008, Ufa, Russia

Myocardial infarction (MI) is the leading cause of death worldwide. The loss of cardiomyocytes resulting from injuries such as acute MI often leads to fibrotic scarring and depressed cardiac function. The use of targeted drug delivery systems is always necessary as they provide unique advantages for increasing efficacy and reducing undesirable effects. Nanoparticles (NPs) are the most common means of delivering therapeutic agents to target tissues. NPs for drug delivery can be composed of various nanomaterials and structures, including lipids, polymers, dendrimers, carbon nanotubes, and metal nanoparticles. We have reviewed approaches to cardio-specific drug delivery based on NPs for the treatment of ischemic heart disease in preclinical and clinical studies. Drug delivery based on NPs has the potential for specific targeting of tissues and cells, as well as for prolonged release of multiple therapeutic agents. However, the use of NPs in the therapy of cardiovascular diseases is relatively limited compared to other areas such as oncology and neurology. One of the main obstacles is the lack of specificity in current targeting systems for the heart. Future research is needed to identify specific ligands/receptors in cardiomyocytes and develop new NPs with high affinity and specificity.

Key words: nanoparticles; targeted delivery; cardiology; molecular biology; myocardial infarction; ischemic heart disease.

For citation: Kidenko V.A., Metova M.M., Gabrielyan E. Yu., Trusov Yu.A., Melikhova A.D., Muslimova E.P., Sedmova Ya.V., Khabibullina K.R., Malikova E.V., Valiullina L.A., Bagautdinova D.D., Petrakova A.V., Terekhina K.S. Nanoparticles for targeted drug delivery in modern cardiology. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):454–466.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-454-466>

For correspondence: Victoria A. Kidenko — e-mail: sagidullin12@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Инфаркт миокарда (ИМ) является ведущей причиной смерти во всем мире. Потеря кардиомиоцитов в результате повреждений, таких как острый ИМ, часто приводит к фиброзу рубцеванию и угнетению сердечной функции. В последнее время наблюдается активная разработка новых методов лечения, направленных на восстановление поврежденного миокарда, включая клеточную терапию [1], генную инженерию [2], а также новые препараты с противовоспалительным [3] и проангиогенным действием [4]. Несмотря на эти обнадеживающие открытия, системное введение терапевтических средств часто приводит к развитию побочных эффектов в результате распределения по всему телу. Адресная доставка терапевтических агентов к сердцу является предметом активных научных исследований в области кардиологии [5, 6]. В настоящее время подходы к кардиоспецифической доставке лекарственных средств включают интракоронарное [7, 8], перикардиальное [9], эпикардиальное [10, 11] и интрамиокардиальное введение [12], а также доставку на основе имплантируемых устройств [13, 14]. Хотя эти подходы увеличивают локальное распределение и концентрацию терапевтических агентов в сердце, их применение часто требует проведения инвазивных процедур.

Использование систем адресной доставки лекарств всегда необходимо, поскольку они обеспечивают уникальные преимущества для повышения эффективности и снижения нецелевых эффектов. Наночастицы (НЧ) являются наиболее распространенными средствами доставки терапевтических агентов к ткани-мишени. НЧ для доставки лекарственных средств могут состоять из различных наноматериалов и структур, включая липиды, полимеры, дендримеры, углеродные нанотрубки и металлические наночастицы [15, 16]. НЧ привлекли большое внимание в области сердечно-сосудистых заболеваний благодаря их уникальным биологическим свойствам и биосовместимости. По сравнению с другими векторами наноматериалы обладают уникальными свойствами, включая контролируемое и замедленное высвобождение, сниженную деградацию лекарств, отсутствие системных побочных эффектов и высокую эффективность *in vivo* [17]. Кроме того, благодаря малым размерам (1–100 нм) НЧ могут преодолевать клеточные мембраны и доставлять терапевтические материалы во внутриклеточные компартменты [15]. Также поверхность НЧ можно модифицировать, чтобы увеличить их сродство к специфическим поверхностям клетки [18, 19]. Разработка систем адресной доставки НЧ позволяет одновременно доставлять несколько препаратов, включая небольшие молекулы, нуклеиновые кислоты, пептиды и т.д., к определенным органам или клеткам [20]. Недавние исследования показали, что терапевтические НЧ снижают постинфарктное повреждение миокарда [21–24]. В настоящем исследовании мы представили последние публикации, касающиеся систем доставки лекарственных средств на основе НЧ, и обобщили их применение в доклинических и клинических исследованиях в терапии ишемической болезни сердца. Авторами был проведен электронный

поиск публикаций в базе данных PubMed по следующим ключевым словам: «cardiac» AND «targeted delivery» AND «myocardial» AND «ischemia» AND «nanomaterial» OR «nanoparticles». Для обзора выбраны результаты исследований, опубликованные в период с 2010 по 2022 г.

Типы наночастиц лекарственных средств

НЧ обычно определяют как частицы диаметром менее 100 нанометров (нм), которые используются в диагностических или терапевтических целях [25]. Частицы размером менее 10 нм или более 200 нм будут быстро фильтроваться почками и накапливаться в печени и селезенке после попадания в кровоток [26]. Свойства НЧ, такие как размер, липофильность и поверхностный заряд, являются определяющими факторами для адресной доставки [27]. Наряду с достижениями в области биоинженерии появились новые материалы и методы синтеза НЧ.

По материалам НЧ можно разделить на органические, неорганические или гибридные [15]. К первым относятся белки [28], углеводы [29], липиды [30], полимеры [31] и другие органические соединения [32]. Среди органических НЧ липосома является первой частицей, одобренной FDA для доставки лекарств благодаря высокой биосовместимости [33, 34]. Полиэфир PLGA, который представляет собой сополимер полимолочной (PLA) и полигликолевой кислоты, — еще один одобренный FDA носитель для доставки лекарств [35]. К неорганическим НЧ относятся частицы на основе углерода, такие как углеродные нанотрубки [36], бакиболы [37], графен [38] и металлические частицы, состоящие из золота [39], серебра [40] или оксида железа [41]. Благодаря своим физическим, электрическим, магнитным и оптическим свойствам неорганические НЧ обладают уникальными преимуществами в приспособлении к конкретным функциям клеток или органов-мишеней [42]. Более того, множество гибридных НЧ, которые сочетают в себе преимущества органических и неорганических частиц, могут увеличить время высвобождения, а также повысить специфичность и эффективность лекарств [43]. Например, слияние липосом и магнитных НЧ приводит к образованию магнитолипосом (МЛ) [44], дезоксирибозимных функционализированных НЧ [45] и молекулярно-органических/неорганических гибридных полых мезопористых органосиликатных НЧ (HMON — hollow mesoporous organosilica nanoparticles) [46]. Поскольку область кардиоспецифических НЧ быстро развивается, все три типа частиц были использованы для разработки системы доставки лекарств, нацеленных на сердце [26].

Стратегии адресной доставки лекарственных средств

Стратегии адресной доставки на основе НЧ можно условно разделить на два класса, а именно: пассивный таргетинг и активный таргетинг. Пассивный таргетинг основан на физико-химических свойствах клеток и микроокружения при определенных обстоятельствах. Например, высвобождение цитокинов из поврежденных тканей увеличивает локальную проницаемость сосудов

и воспалительные реакции, что приводит к эффекту повышенной проницаемости и удержания (ЭПР) [47]. Недавние исследования показали, что НЧ могут быть доставлены в миокард с помощью эффекта ЭПР в сердце после перенесенного ИМ [48–50]. Однако проницаемость сосудов нормализуется в течение нескольких дней [51], что указывает на то, что эффект ЭПР не обеспечивает долгосрочного варианта пассивного таргетинга НЧ в поврежденный миокард. Альтернативно пассивный таргетинг может осуществляться за счет способности НЧ ковалентно связываться с клетками крови после модификации поверхности [52], которая позволяет НЧ связываться со специфическими клетками в периферической крови и перемещаться к сердцу [53, 54]. В отличие от пассивного таргетинга, для активного используются клеточно-специфические лиганды, которые обеспечивают специфическое и высокоэффективное связывание

с поверхностными рецепторами/транспортёрами кардиомиоцитов или других клеток сердца [55, 56]. Например, НЧ могут конъюгировать с поверхностными белками кардиомиоцитов, специфическими антителами, малыми пептидами или цитокинами, которые служат биомаркерами ИМ [57, 58].

Типоспецифический клеточный таргетинг

В постинфарктном ремоделировании левого желудочка участвуют различные типы клеток: кардиомиоциты, фибробласты, воспалительные клетки и др. [59]. Соответственно, специфическая для сердца доставка лекарственного средства может быть достигнута путем нацеливания на эти клетки. В данном разделе мы рассмотрим исследования, посвященные кардиоспецифической адресной доставке, классифицируя их по различным клеткам-мишеням и сайтам.

Исследования, посвященные кардиоспецифической адресной доставке лекарственных агентов

Мишень/Рецептор	Наноноситель	Терапевтический агент	Животная модель	Исходы	Источник
Кардиомиоциты/рецептор ангиотензина II 1-го типа	АТ1-ПЭГилированный дендриграфтполи-L-лизин НЧ	Антисмысловый олигонуклеотид против miR-1	Мыши C57BL/6, модель ИМ	Снижение апоптоза кардиомиоцитов и размера инфаркта	Xue X. и соавт. [65]
Кардиомиоциты/васкулярная молекула клеточной адгезии 1 (VCAM-1)	Ядро полидофаминна и НЧ оболочки мембраны макрофага	Мембранная оболочка макрофагов	Крысы Sprague-Dawley, модель ишемия-реперфузия	Снижение окисления и пироптоза в кардиомиоцитах	Wei Y. и соавт. [72]
Кардиомиоциты/антиген CD63 экзосом или поверхностные маркеры легкой цепи миозина на кардиомиоцитах	Ядро Fe ₃ O ₄ с оболочкой из кремнезема, с НЧ полиэтиленгликоля	CD63-экспрессирующие экзосомы	Кролики и крысы, модель ИМ	Уменьшение размера инфаркта и сохранение фракции выброса левого желудочка и ангиогенеза	Liu S. и соавт. [76]
Эндокард/предсердные рецепторы натрийуретического пептида	ПЭГилированные НЧ пористого кремния	Предсердный натрийуретический пептид	Крысы Wister, модель ишемии миокарда	Ослабленная гипертрофическая передача сигналов в эндокарде	Ferreira M.P.A. и соавт. [77]
Сосудистый эндотелий	НЧ мембраны тромбоцитов	Азелат поли(5,5-диметил-4,6-дифенилпропиленгликоля) и циклоспорин	Мыши Kunming, модель ишемия-реперфузия	Уменьшение воспаления, активных форм кислорода и фиброза миокарда, улучшение ремоделирования левого желудочка	Li F. и соавт. [81]
Сосудистый эндотелий	Мембранные везикулы тромбоцитов	Карведилол	Крысы Sprague-Dawley, модель ишемия-реперфузия	Снижение апоптоза кардиомиоцитов и размера инфаркта, а также сохранение сердечной функции	Zhou T. и соавт. [82]
Покрытые коллагеном поверхности и аорта, лишенная эндотелия	Нановезикулы тромбоцитов	Кардиосферные стволовые клетки сердца	Крысы Wistar-Kyoto и взрослые сельскохозяйственные свиньи, модель ишемия-реперфузия	Увеличение удержания в сердце и уменьшение размера инфаркта	Tang J. и соавт. [83]
Циркулирующие моноциты	PLGA НЧ	Ирбесартан	Мыши C57BL/6, модель ишемия-реперфузия	Уменьшение размера инфаркта и снижение ремоделирования желудочков	Nakano Y. и соавт. [86]
Циркулирующие моноциты	PLGA НЧ	Пиоглитазон	Мыши C57BL/6 и китайские минисвиньи Wata, модель ишемия-реперфузия и модель ИМ	Уменьшение воспаления	Tokutome M. и соавт. [87]

Примечание: НЧ — наночастицы; PLGA — сополимер полимолочной и полигликолевой кислоты; ИМ — инфаркт миокарда.

Кардиомиоциты

Кардиомиоциты в сердце взрослых млекопитающих никогда не вступают повторно в клеточный цикл и выполняют свои функции до гибели, соответственно их способность регенерировать миокард после поврежденного миокарда является важной стратегией лечения ИМ [60, 61]. В мембране кардиомиоцитов имеется несколько рецепторов, предназначенных для доставки терапевтических НЧ к ишемизированному сердцу. Известно, что экспрессия рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT1R) повышена в мембране кардиомиоцитов ишемизированного миокарда. Таким образом, AT1R использовался для разработки кардиоспецифической таргетной терапии на ранней стадии ишемии [62–64]. X. Xue и соавт. [65] разработали НЧ с пептидами AT1 на поверхности, которые связываются с AT1R в мембране кардиомиоцитов в ишемизированном участке миокарда. Антисмысловой олигонуклеотид анти-миРНК-1 (АМО-1) доставляли в кардиомиоциты мышей после инфаркта миокарда с использованием НЧ, конъюгированных с пептидом AT1 (AT1-АМО-1-НЧ), для ингибирования апоптоза. После внутривенной инъекции AT1-АМО-1-НЧ активно накапливались в ишемизированном миокарде в течение желаемого раннего периода. По сравнению с группой без пептида AT1 (АМО-1-НЧ) лечение AT1-АМО-1-НЧ продемонстрировало кардиопротекторный эффект за счет ингибирования апоптоза в пограничной зоне инфаркта у мышей после ИМ и уменьшения площади некроза. Несмотря на повышенную экспрессию в ишемизированном миокарде, AT1R также экспрессируется в других органах, таких как печень, легкие, надпочечники и почки [66]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать специфичность доставки лекарств на основе AT1R.

Чтобы получить более специфические лиганды, нацеленные на сердце, была применена техника фагового дисплея для выделения пептидов с высокой аффинностью к кардиомиоцитам. С помощью этой техники M.J. McGuire и соавт. идентифицировали пептид в фаге РСМ.1 (WLSEAGPVVTVRALRGTGSW), который связывался с изолированными первичными кардиомиоцитами в большей степени, чем контрольный пептид [67]. Этот фаговый пептид содержит сегмент из 12 аминокислот с последовательностью, идентичной пептиду тенасцина-X (TNX). TNX является членом семейства тенасцинов и экспрессируется в соединительной ткани сердца [68]. ПЦР в реальном времени показала, что локализация фага РСМ.1 была значительно выше в кардиомиоцитах по сравнению с другими тканями. Кроме того, фаг РСМ.1 демонстрировал повышенную аффинность с тканью сердца *in vivo* по сравнению с фагами, содержащими другие пептиды. Эти данные предполагают, что нацеливание на рецептор TNX может быть потенциальным подходом для адресной доставки лекарств к кардиомиоцитам.

Технология покрытия клеточной мембраной применялась для синтеза НЧ. Данный метод позволяет НЧ при-

обретать характеристики естественных клеток [69, 70]. Предыдущие исследования подтвердили, что макрофаги могут связываться с молекулой адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которая сильно экспрессируется в кардиомиоцитах во время ишемии и реперфузии [71]. Чтобы имитировать взаимодействие между кардиомиоцитами и макрофагами, Y. Wei и соавт. [72] установили биомиметическую наноплатформу, состоящую из полидопамина (PDA) и мембранной оболочки макрофага (PDA-М-НЧ). При экспрессии интегрина $\alpha 4\beta 1$ на поверхности оболочки мембраны макрофага PDA-М-НЧ приобретают внутренние свойства мембраны макрофага. PDA-М-НЧ продемонстрировали более высокое сродство к кардиомиоцитам, которые подвергаются воздействию гипоксии и реперфузии, по сравнению с НЧ без макрофагального мембранного покрытия. Кроме того, PDA-М-НЧ показали кардиопротекторное действие благодаря антиоксидантной и антиапоптозной активности при внутривенной инъекции мышам в постинфарктном периоде.

Экзосомы представляют собой естественные наноразмерные внеклеточные везикулы, которые несут несколько сигнальных биомолекул, включая белок и нуклеиновые кислоты [73]. Экзосомы и их применение в лечении сердечной недостаточности широко изучались на протяжении десятилетий в качестве внеклеточных органелл, которые опосредуют системный обмен информацией и межклеточные взаимодействия на большие расстояния [74, 75]. S. Liu и соавт. разработали магнитные наночастицы для нацеливания на экзосомы кардиомиоцитов после ИМ. НЧ, состоящие из Fe_3O_4 и кремнеземной оболочки, модифицировали двумя антителами, которые связываются либо с антигеном CD63 на поверхности экзосом, либо с поверхностными мейкерами легких цепей миозина в поврежденном миокарде [76]. После приложения локального магнитного поля накопление НЧ и разрыв гидразонных связей в условиях кислого pH поврежденной сердечной ткани приводили к локальному высвобождению экзосом из НЧ. Магнитно-управляемое накопление захваченных экзосом, экспрессирующих CD63, в постинфарктном миокарде приводило к улучшению функции сердца и уменьшению зоны некроза после внутривенной инъекции кроликам и крысам.

Эндокард экспрессирует рецепторы предсердного натрийуретического пептида. M.P.A. Ferreira и соавт. разработали пегилированные наночастицы пористого кремния, которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом [77]. Внутривенная инъекция НЧ, конъюгированных с предсердным натрийуретическим пептидом, крысам после ИМ показала их более высокое накопление в эндокардиальном слое левого желудочка. Это говорит о том, что конъюгация с предсердным натрийуретическим пептидом может нацеливать НЧ на эндокард сердца. J. Yu и соавт. разработали липидные НЧ, нагруженные аденозином, которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом [78]. Конъюгированные с предсердным натрийуретическим пептидом НЧ накапливались в инфарктном эндокарде крыс после их внутривенного

введения и уменьшали зону некроза по сравнению с неконъюгированными НЧ.

Сосудистый эндотелий

ИМ вызывает повреждение эндотелия сосудов и воздействие компонентов субэндотелиального матрикса, включая коллаген, фибронектин и фактор фон Виллебранда (ФВ), что приводит к рекрутированию тромбоцитов в поврежденную область [79, 80]. Таким образом, тромбоциты могут действовать как естественные «лиганды», связывающиеся с поврежденным эндотелием после ИМ. F. Li и соавт. [81] сформулировали НЧ с азелатом поли(5,5-диметил-4,6-дитиопропиленгликоля) (РТК) и циклоспорином А и покрыли их тромбоцитарной мембраной. После внутривенной инъекции мышам НЧ специфически связывались с поврежденным эндотелием инфарктного миокарда. Это привело к уменьшению воспаления, снижению выработки активных форм кислорода и миокардиального фиброза, а также к уменьшению ремоделирования левого желудочка [81]. T. Zhou и соавт. разработали мембранные везикулы тромбоцитов (МВТ) с неселективным β -блокатором карведилолом (МВТ-К). МВТ-К значительно накапливались в поврежденном эндотелии сосудов ишемизированного миокарда в модели ИМ у крыс. Кроме того, лечение МВТ-К показало снижение апоптоза кардиомиоцитов и области некроза, а также сохранение сердечной функции [82]. J. Tang и соавт. [83] объединили мембрану стволовых клеток сердца (СКС) кардиосферного происхождения с нановезикулами тромбоцитов, которые экспрессируют поверхностные маркеры тромбоцитов. СКС, слитые с нановезикулами тромбоцитов, избирательно связывались с поверхностями, покрытыми коллагеном, и аортой, лишенной эндотелия, и уменьшали область некроза в модели ИМ у крыс.

Моноциты

Провоспалительные цитокины, высвобождаемые из поврежденных кардиомиоцитов, привлекают циркулирующие иммунные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, к поврежденному миокарду [84]. В поврежденном миокарде фенотипический переход макрофагов из противовоспалительных М2 в провоспалительные М1 ускоряет воспалительную реакцию, приводя к обострению инфаркта, ремоделированию левого желудочка и сердечной дисфункции [85]. Привлечение моноцитов к ишемическому миокарду использовалось в качестве пассивного подхода к доставке лекарственного средства в поврежденную сердечную ткань.

Блокатор АТ1R ирбесартан широко используется в кардиологии. Y. Nakano и соавт. [86] разработали биорассасывающиеся PLGA-НЧ, содержащие ирбесартан (НЧ-И). В результате повышенной проницаемости сосудов при ишемии миокарда и реперфузии НЧ-И быстро поглощаются циркулирующими моноцитами за счет ЭПР и накапливаются в поврежденном миокарде при рекрутировании моноцитов. В результате внутривенное введение НЧ-И ограничивало область некроза и улучша-

ло ремоделирование желудочков в модели ишемии-реперфузии у мышей.

Пиоглитазон является агонистом PPAR γ с уникальным противовоспалительным действием на моноциты и макрофаги. Внутривенная инъекция PLGA-НЧ, содержащих пиоглитазон, продемонстрировала кардиопротекторные свойства на моделях ишемии-реперфузии миокарда у мышей [87]. Кроме того, НЧ, содержащие пиоглитазон, преимущественно доставлялись к циркулирующим моноцитам и макрофагам, что приводило к ингибированию активации моноцитов и опосредованного макрофагами острого воспаления, а также к улучшению заживления миокарда после ИМ [87].

В дополнение к ЭПР конъюгирование НЧ с лигандами, которые связываются со специфическими рецепторами моноцитов, представляет собой подход активного таргетинга для доставки лекарств в поврежденный миокард [55, 56]. Данный подход основывается на способности моноцитов активно мигрировать к месту повреждения и высвобождать лекарственные препараты при достижении цели. Например, воспалительные моноциты Ly-6Chigh, происходящие из селезенки, мигрировали в сердце после ИМ и способствовали воспалению через хемокиновый рецептор 2-го типа (CCR2) у мышей [88]. J. Wang и соавт. разработали липидные мицеллы полиэтиленгликоль-дистеароилфосфатидилэтаноламин, приготовленные с антагонистом CCR2, и конъюгировали их с антителом против CCR2 [89]. Мицеллы проявляли высокое сродство к CCR2-положительным макрофагам и снижали количество воспалительных моноцитов как в сердце, так и в селезенке мышей. Кроме того, мицеллы ингибировали инфильтрацию воспалительных моноцитов в инфарктный миокард, значительно уменьшали область некроза и улучшали сердечную функцию у мышей после ИМ [89].

Гиалуроновая кислота (ГК) — анионный несультурированный гликозаминогликан — важный компонент внеклеточного матрикса (ВКМ). ГК связывается с рецепторами CD44 и CD168 в мембране моноцитов [90, 91]. T. Ben-Mordechai и соавт. [92] разработали НЧ на основе липидов, содержащих ГК (ГК-ЛП), для нацеливания на воспалительные макрофаги в области инфаркта. ГК-ЛП значительно больше накапливались в миокарде, чем в других органах, в модели ИМ у мышей. Гемин представляет собой железосодержащий порфирин, который активирует гемоксигеназу-1, фермент с противовоспалительными и цитопротекторными свойствами. Авторы инкапсулировали гемин в ГК-ЛП, нацеленный на макрофаги (гемин/ГК-ЛП). После внутривенной инъекции гемин/ГК-ЛП эффективно и специфически нацеливался на макрофаги в сердце и способствовал фенотипическому переключению макрофагов с М1 (провоспалительные) на М2 (противовоспалительные), что привело к снижению ремоделирования желудочков и улучшению сердечной функции в модели ИМ у мышей [92]. В совокупности данные свидетельствуют о том, что модуляция фенотипа макрофагов может быть многообещающей стратегией для ускорения заживления сердца.

Систематическая эволюция лигандов экспоненциальным обогащением (Cell-SELEX — Systematic Evolution of Ligands by EXponential Enrichment) позволяет проводить скрининг лигандов с высокой аффинностью к конкретным клеткам [93]. С помощью этой техники S.S. Huang и соавт. [94] идентифицировали аптамер (обозначенный как аптамер J10), который обладает высокой аффинностью связывания с моноцитами. Авторы разработали J10-конъюгированные липидные НЧ и исследовали их *in vivo* на модели ишемии-реперфузии миокарда у мышей. J10-конъюгированные липидные НЧ демонстрировали высокую аффинность связывания с моноцитами и минимальную аффинность к эндотелиальным клеткам сердца по сравнению с НЧ без модификации. Авторы дополнительно инкапсулировали IOX2 в конъюгированные с J10 липидные наночастицы и продемонстрировали, что внутривенная инъекция таких НЧ улучшает функцию сердца у мышей с ишемией и реперфузией. В совокупности покрытие клеточной мембраной может быть использовано для модификации поверхности НЧ и повышения их аффинности связывания со специфическими сайтами-мишенями [69, 70].

Тромбоциты

Известно, что тромбоциты взаимодействуют с моноцитами во время ИМ посредством связывания между Р-селектином и гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 (PSGL-1) [95]. Являясь частью семейства молекул клеточной адгезии, PSGL-1 в высокой степени экспрессируется в циркулирующих LубChi-моноцитах и ишемизированном миокарде [96–98]. В. Cheng и соавт. установили систему тромбоцитоподобных протеолипосом (PLP — platelet-like proteoliposomes) для имитации взаимодействия между тромбоцитами и циркулирующими моноцитами [99]. С целью достижения высокой аффинности связывания с моноцитами для изготовления PLP использовали несколько мембранных белков тромбоцитов (МБТ), включая CD62P, GPIIb и CD42c, которые, как известно, опосредуют связывание тромбоцитов с моноцитами [100]. Внутривенная инъекция PLP показала значительно более высокое накопление в поврежденном миокарде по сравнению с липосомами без модификации в модели ИМ у мышей. Н. Тан и соавт. [101] разработали протокол для покрытия наносфер мезопористого кремнезема тромбоцитоподобными фузогенными липосомами. Система доставляла микроРНК-21, противовоспалительный агент, к воспалительным моноцитам в кровотоке мышей (модель ишемия-реперфузия) путем связывания с мембранными белками тромбоцитов, такими как Р-селектин, CD42c, CD47, интегрин GP IIb/IIIa и GP Ib [101]. В результате микроРНК-21 проникла в цитоплазму воспалительных моноцитов посредством слияния мембран и перепрограммировала воспалительные макрофаги, происходящие из моноцитов, что привело к значительному снижению концентрации медиаторов воспаления и сохранению сердечной функции на модели ИМ у мышей.

Активация, адгезия и агрегация тромбоцитов играют решающую роль в развитии атеросклеротических

и острых тромботических событий, которые являются факторами риска ИМ [102]. Тромболитическая терапия является важным методом восстановления кровотока у пациентов с ИМ, особенно у пациентов с подъемом сегмента ST [103]. Однако своевременное удаление тромбов представляет собой большую проблему, учитывая плотные сети фибрина. S. Xie и соавт. [104] собрали *E. coli* Nissle 1917 (EcN) в нанотрубки для доставки урокиназы (uPA), наиболее часто используемого тромболитика. С целью обеспечения точной доставки uPA к тромбу использовали фукоидан для покрытия поверхности нанотрубок. Фукоидан представляет собой тип высокосульфатированного полисахарида, содержащего группы L-фукозы, которые проявляют высокое сродство к Р-селектину, имитируя его основной лиганд, гликопротеиновый лиганд Р-селектина-1 (PSGL-1). Фукоидан избирательно взаимодействует с Р-селектином на поверхности активированных тромбоцитов в тромбе и обладает различными биологическими свойствами, включая антикоагулянтные и антитромботические [105]. При управляемом движении EcN нанотрубки взаимодействуют с активированными тромбоцитами, способствуя накоплению uPA в тромбе, тем самым обеспечивая тромболитический эффект. Таким образом, синергизм между движением, вызываемым бактериями, и специфическим лигандом может обеспечить многообещающую стратегию тромболитического лечения ИМ.

Сообщалось, что микроРНК-133 является кардиопротекторной молекулой у постинфарктных животных [106–108]. В. Sun и соавт. разработали НЧ с полиэтиленгликолем (PEG) и PLA для доставки микроРНК-133 [109]. Трипептид аргинин-глицин-аспарагиновой кислоты (RGD) был конъюгирован с НЧ (RGD-PEG-PLA-НЧ) в качестве лиганда, который придавал высокую аффинность связывания активированным тромбоцитам в тромбе, но не циркулирующим тромбоцитам [110]. RGD-PEG-PLA-НЧ доставлял микроРНК-133 в поврежденный миокард за счет эффекта RGD посредством внутривенной инъекции, что приводило к снижению апоптоза кардиомиоцитов и уменьшению размера зоны инфаркта миокарда, а также к сохранению сердечной функции в модели ИМ у крыс [109].

Митохондрии

Помимо синтеза АТФ митохондрии играют важную роль в метаболизме и гомеостазе кардиомиоцитов. При ИМ окислительный стресс и изменение pH вызывают открытие митохондриальной поры перехода проницаемости (MPTP), что приводит к митохондриальной дисфункции и активации апоптоза [111, 112].

Циклоспорин А (CsA) является хорошо известным ингибитором MPTP. G. Ikeda и соавт. генерировали PLGA-НЧ с добавлением CsA (CsA-PLGA-NP) [113]. Вследствие повышенной проницаемости клеток на стадии реперфузии концентрация CsA-PLGA-НЧ увеличивалась в кардиомиоцитах, особенно в митохондриях, после внутривенного введения мышам в модели ишемии-реперфузии миокарда. Ингибирование открытия MPTP с помо-

щью CsA защищает сердце от ишемии и реперфузионных повреждений, поддерживая структуру и функцию митохондрий и уменьшая ремоделирование желудочков. С.Х. Zhang и соавт. также синтезировали тип PLGA-PEG-НЧ, нагруженные CsA (CsA-PLGA-PEG-НЧ) [114]. Чтобы доставить CsA именно в митохондрии кардиомиоцитов, пептид Szeto-Schiller 31 (SS31) использовали в качестве лиганда для специфического связывания с кардиолипином, анионным фосфолипидом, экспрессируемым на внутренней митохондриальной мембране [115, 116]. Внутривенная инъекция митохондриально-направленных НЧ значительно уменьшала апоптоз кардиомиоцитов и размер инфаркта в модели ишемии-реперфузии миокарда у крыс по сравнению с CsA-НЧ без модификации SS31.

В дополнение к открытию МРTP пермеабилзация наружной мембраны митохондрий (MOMP) является еще одним механизмом митохондриально-опосредованной гибели клеток [117]. А. Ishikita и соавт. показали возможность использования комбинации PLGA-НЧ с ингибитором митохондриального деления 1 (Mdivil-НЧ) с целью уменьшения зоны ишемического повреждения миокарда [118]. Mdivil-НЧ значительно накапливались в цитозоле и митохондриях кардиомиоцитов, предварительно обработанных H_2O_2 . Mdivil-НЧ, введенные внутривенно, уменьшали размер инфаркта и апоптоз кардиомиоцитов у мышей с ишемическим повреждением миокарда. Эти кардипротекторные эффекты были связаны не только с ингибированием МРTP с помощью Mdivil, но также с ингибированием MOMP посредством подавления пути Drp1/Bax. Хотя это исследование продемонстрировало, что НЧ в избытке поглощались митохондриями кардиомиоцитов в условиях гипоксии, необходимы исследования биораспределения *in vivo* для подтверждения специфического таргетного действия Mdivil-НЧ на сердце по сравнению с другими органами.

Доставка активных ингредиентов из натуральных растений с помощью НЧ обеспечивает новую стратегию лечения ИМ. Таншинон IIA (TN) является основным активным компонентом растения *Salvia miltiorrhiza*, который широко применяется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в Азии [119]. S. Zhang и соавт. разработали липидно-полимерные наночастицы для доставки TN [120]. Для повышения специфичности нацеливания и терапевтической эффективности наночастицы были конъюгированы с трифенилфосфонием (TRP), который может легко проходить липидные бислои и накапливаться в митохондриях благодаря своему высокому отрицательному мембранному потенциалу. По сравнению со свободным TN и TN-НЧ без соединения лиганда TN-TRP-НЧ показали повышенную скорость поглощения и биодоступность в сердце после их внутривенного введения крысам в модели ИМ. Лечение TN-TRP-НЧ значительно уменьшило размер инфаркта. Точно так же J. Wang и соавт. разработали полимерные наночастицы липидов, нагруженные байкалином (BA), которые были конъюгированы с предсердным натрийуретическим пептидом и TRP [121]. BA представляет собой биоактивное соединение, извлеченное из растений, которое, как

было показано, ослабляет ишемическое повреждение путем ингибирования митохондриально-опосредованного апоптоза за счет снижения активации митоген-активируемого протеинкиназного пути [122]. Внутривенная инъекция BA-TRP-НЧ показала большее распределение в миокарде, более длительное время высвобождения препарата и более высокую эффективность уменьшения размера инфаркта по сравнению с контрольными НЧ на модели крыс с ИМ [121].

Циклические аргинин-глицин-аспарагиновые (RGD) пептиды могут специфически связываться с интегринным $\alpha v \beta 3$, который в высокой степени экспрессируется в инфарктном миокарде как часть процесса ангиогенеза [123, 124]. J. Yan и соавт. [125] использовали липидно-полимерные НЧ, конъюгированные с циклическим пептидом RGD, для доставки TN и каликозина (CAL) в поврежденный миокард. После внутривенного введения RGD-TN-CAL-НЧ продемонстрировали пролонгированное время высвобождения и повышенное накопление лекарственного средства в митохондриях кардиомиоцитов, что привело к уменьшению размера инфаркта [125].

Нанозимы представляют собой наноматериалы с присутствующими им ферментоподобными характеристиками. Они способны удалять цитотоксические свободные радикалы, имитируя активность природных ферментов, таких как пероксидаза (POD) [126], супероксиддисмутаза (SOD) [127] и каталаза (CAT) [128]. Y. Zhang и соавт. [129] разработали нанозим, имитирующий фермент, состоящий из рекомбинантной наноклетки ферритина человека (FTn) с ядром фенозима MnO_2 . После модификации TRP TRP-FTn-нанозим был оснащен способностью нацеливаться на митохондрии. После внутривенного введения мышам, перенесшим инфаркт миокарда, TRP-FTn-нанозим ослаблял окислительное повреждение в сердце, уменьшал размер инфаркта и сохранял сердечную функцию. Благодаря высокой стабильности и долговечности, различным биологическим функциям и низкой стоимости нанозим показал широкий потенциал применения в области регенеративной медицины [130].

Белки внеклеточного матрикса

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство ферментов ВКМ миокарда, а ММП-2 и ММП-9 активируются в миокарде после ИМ [131]. M.M. Nguyen и соавт. [132] генерировали сферические мицеллярные НЧ, конъюгированные с фермент-чувствительными пептидно-полимерными амфифилами (ППА-НЧ). ППА-НЧ претерпели морфологический переход от дискретных материалов сферической формы к сетчатым агрегатам при расщеплении ММП-2 и ММП-9. ППА-НЧ после их внутривенного введения накапливались в поврежденном миокарде, особенно в зоне инфаркта, но не в отдаленной зоне с жизнеспособным миокардом в модели ИМ мышей. Кроме того, фермент-чувствительные НЧ демонстрировали длительное удержание (до 28 дней) в инфарктном миокарде.

Когда повреждение ткани вызывает кровотечение, фибриноген превращается в фибрин в области раны под

действием фермента свертывания тромбина. Сообщалось, что тимозин бета 4 (Тβ4) обеспечивает кардиозащиту при повреждении сердца, в то время как его эффективность ограничена низкой локальной концентрацией в инфарктном миокарде [133, 134]. Z. Huang и соавт. установили систему доставки Тβ4 путем конъюгации Тβ4 и цистеина-аргинина-глутаминовой кислоты-лизина-аланина (CREKA), пептида, связывающего сгусток, с фрагментом, нацеленным на фибрин, с НЧ (СNP-Тβ4) [135]. После внутривенной инъекции мышам в модели ишемии-реперфузии CNP-Тβ4 продемонстрировал большее сродство к фибрину и его накопление в инфарктном миокарде по сравнению с контрольными НЧ, что привело к большей эффективности в облегчении сердечной недостаточности и уменьшении размера рубца. Это исследование предполагает, что нацеливание на фибрин может быть потенциальным терапевтическим подходом к доставке кардиопротекторных агентов к поврежденному миокарду.

Клинические исследования, посвященные кардиоспецифической доставке лекарственных средств

Атеросклеротическое поражение сосудов играет важную роль в патогенезе ИМ [136]. А.А. Shiozaki и соавт. разработали богатую холестерином наноэмульсию (НЭ), чтобы имитировать липидный состав и структуру липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [137]. Как только ЛПНП-НЭ попадает в кровоток, он привлекает аполипопротеин Е, который связывается с рецепторами ЛПНП на мембране артериальных эндотелиальных клеток [138]. В результате НЭ-ЛПНП связываются с участками атеросклеротической бляшки, где имеется большое количество рецепторов ЛПНП. Система ЛПНП-НЭ использовалась для доставки паклитаксела к месту атеросклеротической бляшки, тем самым ингибируя миграцию макрофагов, пролиферацию гладкомышечных клеток и инвазию интимы в модели атеросклероза у кроликов [139]. В клиническом исследовании, оценивающем влияние паклитаксела на пациентов в возрасте от 69 до 86 лет с атеросклерозом аорты, после внутривенной инъекции паклитаксела-ЛПНП-НЭ наблюдалось уменьшение размера атеросклеротического поражения у половины пациентов [137].

Новое клиническое исследование направлено на оценку безопасности и эффективности противовоспалительного средства метотрексата в сочетании с богатым холестерином небелковым НЧ (MTX-LDE) у пациентов со стабильной стенокардией [NCT04616872]. LDE может связываться с рецептором ЛПНП атеросклеротической бляшки путем получения аполипопротеина. Пациенты были рандомизированы для получения либо внутривенной инъекции MTX-LDE, либо плацебо-LDE каждые 7 дней в течение 12 недель. Показатели атеросклеротической бляшки оценивались с помощью коронарной и аортальной КТ-ангиографии. Хотя исследование еще не завершено, оно поддерживает концепцию о том, что модификация наночастиц липидом ЛПНП в качестве лиганда для атеросклеротических бляшек является много-

обещающей системой для адресной доставки лекарств к сердцу.

В отличие от внутривенных инъекций, во многих клинических исследованиях в качестве метода доставки используется интракоронарное или интрамиокардиальное введение [140–143]. Исследование NANOM FIM [NCT01270139] включало пациентов со стабильной стенокардией, сердечной недостаточностью, атеросклерозом и многососудистым поражением коронарных артерий. Циркулирующие клетки-предшественники с железосодержащими НЧ были доставлены в атеросклеротические очаги с помощью методов эндоскопической кардиохирургии. Через 12 мес. общий объем атеромы значительно уменьшился у пациентов, получавших адресную доставку клеток-предшественников на основе НП [144].

Заключение

Нами были рассмотрены подходы к кардиоспецифической доставке терапевтических средств на основе НЧ для лечения ишемической болезни сердца в доклинических и клинических исследованиях. Хотя было показано, что аденоассоциированные вирусные векторы (AAV) нацелены на кардиомиоциты, низкая эффективность трансфекции, время, необходимое для экспрессии генов, и отсутствие долгосрочной экспрессии генов являются основными проблемами, которые ограничивают их рутинное клиническое использование. Напротив, как обсуждалось выше, доставка терапевтических агентов на основе НЧ обладает потенциалом для специфического нацеливания на ткани и клетки, а также для пролонгированного высвобождения множества терапевтических агентов. Однако применение НЧ в терапии сердечно-сосудистых заболеваний относительно ограничено по сравнению с другими областями, такими как онкология и неврология. Одним из основных препятствий является отсутствие специфичности в современных системах нацеливания на сердце. Будущие исследования необходимы для выявления специфических лигандов/рецепторов в кардиомиоцитах и разработки новых НЧ с высокой аффинностью и специфичностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработки концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании, проверке и утверждении текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Li J., Hu S., Zhu D., Huang K., Mei X., López de Juan Abad B., Cheng K. All roads lead to rome (the heart): cell retention and outcomes from various delivery routes of cell therapy products to the heart. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(8):e020402. DOI: 10.1161/JAHA.120.020402
- Sahoo S., Kariya T., Ishikawa K. Targeted delivery of therapeutic agents to the heart. *Nat Rev. Cardiol.* 2021;18(6):389–399. DOI: 10.1038/s41569-020-00499-9

3. Razavi E., Ramezani A., Kazemi A., Attar A. Effect of treatment with colchicine after acute coronary syndrome on major cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc. Ther.* 2022;2022:8317011. DOI: 10.1155/2022/8317011
4. Wang D., Liu B., Xiong T., Yu W., Yang H., Wang J., Jing X., She Q. Transcription factor Foxp1 stimulates angiogenesis in adult rats after myocardial infarction. *Cell Death. Discov.* 2022;10;8(1):381. DOI: 10.1038/s41420-022-01180-5
5. Monahan D.S., Almas T., Wyile R., Cheema F.H., Duffy G.P., Hameed A. Towards the use of localised delivery strategies to counteract cancer therapy-induced cardiotoxicities. *Drug. Deliv. Transl. Res.* 2021;11(5):1924–1942. DOI: 10.1007/s13346-020-00885-3
6. Monahan D.S., Flaherty E., Hameed A., Duffy G.P. Resveratrol significantly improves cell survival in comparison to dextrazoxane and carvedilol in a h9c2 model of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Biomed. Pharmacother.* 2021;140:111702. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111702
7. Gastl M., Sürder D., Corti R., Faruque Osmany D.M.M., Gotschy A., von Spiczak J., Sokolska J., Metzen D., Alkadhhi H., Ruschitzka F., Kozerke S., Manka R. Effect of intracoronary bone marrow-derived mononuclear cell injection early and late after myocardial infarction on CMR-derived myocardial strain. *Int. J. Cardiol.* 2020;310:108–115. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.01.025
8. Lamirault G., de Bock E., Sébille V., Delasalle B., Roncalli J., Susen S., Piot C., Trochu J.N., Teiger E., Neuder Y., Le Tourneau T., Manrique A., Hardouin J.B., Lemarchand P. Sustained quality of life improvement after intracoronary injection of autologous bone marrow cells in the setting of acute myocardial infarction: results from the BONAMI trial. *Qual. Life Res.* 2017;26(1):121–125. DOI: 10.1007/s11136-016-1366-7
9. Zhang J., Wu Z., Fan Z., Qin Z., Wang Y., Chen J., Wu M., Chen Y., Wu C., Wang J. Pericardial application as a new route for implanting stem-cell cardiospheres to treat myocardial infarction. *J. Physiol.* 2018;596(11):2037–2054. DOI: 10.1113/JP275548
10. Dergilev K.V., Tsokolayeva Z.I., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Parfyonova E.V. Epicardial transplantation of cardiac progenitor cells based cells sheets is more promising method for stimulation of myocardial regeneration, than conventional cell injections. *Kardiologiia.* 2019;59(5):53–60. DOI: h10.18087/cardio.2019.5.2597
11. Lin X., Liu Y., Bai A., Cai H., Bai Y., Jiang W., Yang H., Wang X., Yang L., Sun N., Gao H. A viscoelastic adhesive epicardial patch for treating myocardial infarction. *Nat. Biomed. Eng.* 2019;3(8):632–643. DOI: 10.1038/s41551-019-0380-9
12. Mathieu E., Lamirault G., Toquet C., Lhommet P., Rederstorff E., Sourice S., Biteau K., Hulin P., Forest V., Weiss P., Guicheux J., Lemarchand P. Intramyocardial delivery of mesenchymal stem cell-seeded hydrogel preserves cardiac function and attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *PLoS One.* 2012;7(12):e51991. DOI: 10.1371/journal.pone.0051991
13. Zeng X., Zou L., Levine R.A., Guerrero J.L., Handschumacher M.D., Sullivan S.M., Braithwaite G.J.C., Stone J.R., Solis J., Muratoglu O.K., Vlahakes G.J., Hung J. Efficacy of polymer injection for ischemic mitral regurgitation: persistent reduction of mitral regurgitation and attenuation of left ventricular remodeling. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8(2):355–363. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.09.016
14. Mihic A., Cui Z., Wu J., Vlacic G., Miyagi Y., Li S.H., Lu S., Sung H.W., Weisel R.D., Li R.K. A Conductive polymer hydrogel supports cell electrical signaling and improves cardiac function after implantation into myocardial infarct. *Circulation.* 2015;132(8):772–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014937
15. Fan C., Joshi J., Li F., Xu B., Khan M., Yang J., Zhu W. Nanoparticle-mediated drug delivery for treatment of ischemic heart disease. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:687. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00687
16. Yang F., Xue J., Wang G., Diao Q. Nanoparticle-based drug delivery systems for the treatment of cardiovascular diseases. *Front. Pharmacol.* 2022; 13:999404. DOI: 10.3389/fphar.2022.999404
17. Li C., Naveed M., Dar K., Liu Z., Baig M.M.F.A., Lv R., Saeed M., Dingding C., Feng Y., Xiaohui Z. Therapeutic advances in cardiac targeted drug delivery: from theory to practice. *J. Drug. Target.* 2021; 29(3):235–248. DOI: 10.1080/1061186X.2020.1818761
18. Li Z., Hu S., Cheng K. Platelets and their biomimetics for regenerative medicine and cancer therapies. *J. Mater. Chem B.* 2018;6(45):7354–7365. DOI: 10.1039/C8TB02301H
19. Su T., Huang K., Ma H., Liang H., Dinh P.U., Chen J., Shen D., Allen T.A., Qiao L., Li Z., Hu S., Cores J., Frame B.N., Young A.T., Yin Q., Liu J., Qian L., Caranasos T.G., Brudno Y., Ligler F.S., Cheng K. Platelet-inspired nanocells for targeted heart repair after ischemia/reperfusion injury. *Adv. Funct. Mater.* 2019;29(4):1803567. DOI: 10.1002/adfm.201803567
20. Cannatà A., Ali H., Sinagra G., Giacca M. Gene therapy for the heart lesions learned and future perspectives. *Circ. Res.* 2020;126(10):1394–1414. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315855
21. O'Dwyer J., Murphy R., González-Vázquez A., Kovarova L., Pravda M., Velebný V., Heise A., Duffy G.P., Cryan S.A. Translational studies on the potential of a VEGF nanoparticle-loaded hyaluronic acid hydrogel. *Pharmaceutics.* 2021;13(6):779. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060779
22. Pala R., Pattnaik S., Busi S., Nauli S.M. Nanomaterials as Novel Cardiovascular therapeutics. *Pharmaceutics.* 2021;13(3):348. DOI: 10.3390/pharmaceutics13030348
23. Wang D.K., Rahimi M., Filgueira C.S. Nanotechnology applications for cardiovascular disease treatment: Current and future perspectives. *Nanomedicine.* 2021;34:102387. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102387
24. Joshi J., Kothapalli C.R. Nanofibers based tissue engineering and drug delivery approaches for myocardial regeneration. *Curr. Pharm. Des.* 2015;21(15):2006–20. DOI: 10.2174/1381612821666150302153138
25. Soares S., Sousa J., Pais A., Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties and regulatory issues. *Front. Chem.* 2018;6:360. DOI <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00360>
26. Hoshyar N., Gray S., Han H., Bao G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(6):673–92. DOI: 10.2217/nmm.16.5
27. Boltarova B., Kubackova J., Skoda J., Stefela A., Smekalova M., Svacinova P., Pavkova I., Dittich M., Scherman D., Zbytovska J., Pavek P., Holas O. PLGA Based Nanospheres as a Potent Macrophage-Specific Drug Delivery System. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(3):749. DOI: 10.3390/nano11030749
28. Lloris-Garcera P., Klintner S., Chen L., Skynner M.J., Löving R., Frauenfeld J. DirectMX — one-step reconstitution of membrane proteins from crude cell membranes into salipro nanoparticles. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:215. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00215
29. Medina-Cruz D., Mostafavi E., Vernet-Crua A., Cheng J., Shah V., Cholula-Diaz J.L., Guisbiers G., Tao J., Garcia-Martín J.M., Webster T.J. Green nanotechnology-based drug delivery systems for osteogenic disorders. *Expert Opin. Drug. Deliv.* 2020;17(3):341–356. DOI: 10.1080/17425247.2020.1727441
30. Aziz A., Rehman U., Sheikh A., Abouehab M.A.S., Kesharwani P. Lipid-based nanocarrier mediated CRISPR/Cas9 delivery for cancer therapy. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2023;34(3):398–418. DOI: 10.1080/09205063.2022.2121592
31. Yu C.H., Betrethem U.M., Ali N., Khan A., Ali F., Nawaz S., Sajid M., Yang Y., Chen T., Bilal M. Design strategies, surface functionalization, and environmental remediation potentialities of polymer-functionalized nanocomposites. *Chemosphere.* 2022;306:135656. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.135656
32. Radhakrishnan D., Mohan S., Choi G., Choy J.H., Tiburcius S., Trinh H.T., Bolan S., Verrills N., Tanwar P., Karakoti A., Vinu A. The emergence of nanoporous materials in lung cancer therapy. *Sci. Technol. Adv. Mater.* 2022;23(1):225–274. DOI: 10.1080/14686996.2022.2052181
33. Katsuki S., Matoba T., Koga J.I., Nakano K., Egashira K. Anti-inflammatory nanomedicine for cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017;4:87. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00087
34. Vinhas R., Mendes R., Fernandes A.R., Baptista P.V. Nanoparticles-Emerging Potential for Managing Leukemia and Lymphoma. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:79. DOI: 10.3389/fbioe.2017.00079
35. Pascual-Gil S., Simón-Yarza T., Garbayo E., Prósper F., Blanco-Prieto M.J. Cytokine-loaded PLGA and PEG-PLGA microparticles showed similar heart regeneration in a rat myocardial infarction model. *Int. J. Pharm.* 2017;523(2):531–533. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.022
36. Raphey V.R., Henna T.K., Nivitha K.P., Mufeedha P., Sabu C., Pramod K. Advanced biomedical applications of carbon nanotube. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 2019;100:616–630. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.043
37. Noon W.H., Kong Y., Ma J. Molecular dynamics analysis of a buckyball-antibody complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2002; 99(2):6466–70. DOI: 10.1073/pnas.022532599
38. Lai C., Lia L., Luo B., Shena J., Shaoa J. Current advances and prospects in carbon nanomaterials-based drug delivery systems for

- cancer therapy. *Curr. Med. Chem.* 2022. DOI: 10.2174/092986732966220821195353
39. Yañez-Aulestia A., Gupta N.K., Hernández M., Osorio-Toribio G., Sánchez-González E., Guzmán-Vargas A., Rivera J.L., Ibarra I.A., Lima E. Gold nanoparticles: current and upcoming biomedical applications in sensing, drug and gene delivery. *Chem. Commun. (Camb)*. 2022;58(78):10886–10895. DOI: 10.1039/d2cc04826d
40. Sakthi Devi R., Girigoswami A., Siddharth M., Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2022;194(9):4187–4219. DOI: 10.1007/s12010-022-03963-z
41. Ahmad F., Salem-Bekhit M.M., Khan F., Alshehri S., Khan A., Ghoneim M.M., Wu H.F., Taha E.I., Elbagory I. Unique properties of surface-functionalized nanoparticles for bio-application: functionalization mechanisms and importance in application. *Nanomaterials (Basel)*. 2022;12(8):1333. DOI: 10.3390/nano12081333
42. Shepherd S.J., Issadore D., Mitchell M.J. Microfluidic formulation of nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*. 2021;274:120826. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120826
43. Morgan M.T., Carnahan M.A., Finkelstein S., Prata C.A., Degoricija L., Lee S.J., Grinstaff M.W. Dendritic supramolecular assemblies for drug delivery. *Chem. Commun. (Camb)*. 2005;(34):4309–11. DOI: 10.1039/b502411k
44. Namdari M., Cheraghi M., Negahdari B., Eatemadi A., Dar-ae H. Recent advances in magnetoliposome for heart drug delivery. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2017;45(6):1–7. DOI: 10.1080/21691401.2017.1299159
45. Somasuntharam I., Yehl K., Carroll S.L., Maxwell J.T., Martinez M.D., Che P.L., Brown M.E., Salaita K., Davis M.E. Knockdown of TNF- α by DNzyme gold nanoparticles as an anti-inflammatory therapy for myocardial infarction. *Biomaterials*. 2016;83:12–22. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.12.022
46. Zhu K., Wu M., Lai H., Guo C., Li J., Wang Y., Chen Y., Wang C., Shi J. Nanoparticle-enhanced generation of gene-transfected mesenchymal stem cells for in vivo cardiac repair. *Biomaterials*. 2016;74:188–99. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.010
47. Takakura Y., Takahashi Y. Strategies for persistent retention of macromolecules and nanoparticles in the blood circulation. *J. Control. Release*. 2022;350:486–493. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.063
48. Evers M.J.W., Du W., Yang Q., Kooijmans S.A.A., Vink A., van Steenberg M., Vader P., de Jager S.C.A., Fuchs S.A., Mastrobattista E., Sluijter J.P.G., Lei Z., Schiffelers R. Delivery of modified mRNA to damaged myocardium by systemic administration of lipid nanoparticles. *J. Control. Release*. 2022;343:207–216. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.027
49. Asanuma H., Sanada S., Yoshitomi T., Sasaki H., Takahama H., Ihara M., Takahama H., Shinozaki Y., Mori H., Asakura M., Nakano A., Sugimachi M., Asano Y., Minamoto T., Takashima S., Nagasaki Y., Kitakaze M. Novel synthesized radical-containing nanoparticles limit infarct size following ischemia and reperfusion in canine hearts. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2017;31(5–6):501–510. DOI: 10.1007/s10557-017-6758-6
50. Allijn I.E., Czarny B.M.S., Wang X., Chong S.Y., Weiler M., da Silva A.E., Metselaar J.M., Lam C.S.P., Pastorin G., de Kleijn D.P.V., Storm G., Wang J.W., Schiffelers R.M. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *J. Control. Release*. 2017;247:127–133. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.12.042
51. Paulis L.E., Geelen T., Kuhlmann M.T., Coolen B.F., Schäfers M., Nicolay K., Strijkers G.J. Distribution of lipid-based nanoparticles to infarcted myocardium with potential application for MRI-monitored drug delivery. *J. Control. Release*. 2012;162(2):276–85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.035
52. Díez-Pascual A.M. Surface engineering of nanomaterials with polymers, biomolecules, and small ligands for nanomedicine. *Materials (Basel)*. 2022;15(9):3251. DOI: 10.3390/ma15093251
53. Anselmo A.C., Mitragotri S. Cell-mediated delivery of nanoparticles: taking advantage of circulatory cells to target nanoparticles. *J. Control. Release*. 2014;190:531–41. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.03.050
54. Ferreira M.P., Ranjan S., Correia A.M., Mäkilä E.M., Kinnunen S.M., Zhang H., Shahbazi M.A., Almeida P.V., Salonen J.J., Ruskoaho H.J., Airaksinen A.J., Hirvonen J.T., Santos H.A. In vitro and in vivo assessment of heart-homing porous silicon nanoparticles. *Biomaterials*. 2016;94:93–104. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.046
55. Jaiswal S., Rajnikanth P.S., Thakur S., Deepak P., Anand S. A Review on novel ligand targeted delivery for cardiovascular disorder. *Curr. Drug. Deliv.* 2021;18(8):1094–1104. DOI: 10.2174/1567201818666210301095046
56. Ruckenstein E., Li Z.F. Surface modification and functionalization through the self-assembled monolayer and graft polymerization. *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2005;113(1):43–63. DOI: 10.1016/j.cis.2004.07.009
57. Torchilin V.P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014;13(11):813–27. DOI: 10.1038/nrd4333
58. Verma V.K., Kamaraju S.R., Kancherla R., Kona L.K., Beevi S.S., Debnath T., Usha S.P., Vadapalli R., Arbab A.S., Chelluri L.K. Fluorescent magnetic iron oxide nanoparticles for cardiac precursor cell selection from stromal vascular fraction and optimization for magnetic resonance imaging. *Int. J. Nanomedicine*. 2015;10:711–26. DOI: 10.2147/IJN.S75445
59. Peet C., Ivetic A., Bromage D.I., Shah A.M. Cardiac monocytes and macrophages after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(6):1101–1112. DOI: 10.1093/cvr/cvz336
60. Fan C., Oduk Y., Zhao M., Lou X., Tang Y., Pretorius D., Valarmathi M.T., Walcott G.P., Yang J., Menasche P., Krishnamurthy P., Zhu W., Zhang J. Myocardial protection by nanomaterials formulated with CHIR99021 and FGF1. *JCI Insight*. 2020;5(12):e132796. DOI: 10.1172/jci.insight.132796
61. Du J., Zheng L., Gao P., Yang H., Yang W.J., Guo F., Liang R., Feng M., Wang Z., Zhang Z., Bai L., Bu Y., Xing S., Zheng W., Wang X., Quan L., Hu X., Wu H., Chen Z., Chen L., Wei K., Zhang Z., Zhu X., Zhang X., Tu Q., Zhao S.M., Lei X., Xiong J.W. A small-molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell. Stem. Cell*. 2022;29(4):545–558.e13. DOI: 10.1016/j.stem.2022.03.009
62. Molavi B., Chen J., Mehta J.L. Cardioprotective effects of rosiglitazone are associated with selective overexpression of type 2 angiotensin receptors and inhibition of p42/44 MAPK. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(2):H687–93. DOI: 10.1152/ajpheart.00926.2005
63. Yang B.C., Phillips M.I., Ambuehl P.E., Shen L.P., Mehta P., Mehta J.L. Increase in angiotensin II type 1 receptor expression immediately after ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Circulation*. 1997;96(3):922–6. DOI: 10.1161/01.cir.96.3.922
64. Dvir T., Bauer M., Schroeder A., Tsui J.H., Anderson D.G., Langer R., Liao R., Kohane D.S. Nanoparticles targeting the infarcted heart. *Nano Lett.* 2011; 1(10):4411–4. DOI: 10.1021/nl2025882
65. Xue X., Shi X., Dong H., You S., Cao H., Wang K., Wen Y., Shi D., He B., Li Y. Delivery of microRNA-1 inhibitor by dendrimer-based nanovector: An early targeting therapy for myocardial infarction in mice. *Nanomedicine*. 2018;14(2):619–631. DOI: 10.1016/j.nano.2017.12.004
66. Gasc J.M., Shanmugam S., Sibony M., Corvol P. Tissue-specific expression of type 1 angiotensin II receptor subtypes. An in situ hybridization study. *Hypertension*. 1994;24(5):531–7. DOI: 10.1161/01.hyp.24.5.531
67. McGuire M.J., Samli K.N., Johnston S.A., Brown K.C. In vitro selection of a peptide with high selectivity for cardiomyocytes in vivo. *J. Mol. Biol.* 2004;342(1):171–82. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.06.029
68. Ikuta T., Sogawa N., Ariga H., Ikemura T., Matsumoto K. Structural analysis of mouse tenascin-X: evolutionary aspects of reduplication of FNIII repeats in the tenascin gene family. *Gene*. 1998;217(1–2):1–13. DOI: 10.1016/s0378-1119(98)00355-2
69. Hu B., Boakye-Yiadom K.O., Yu W., Yuan Z.W., Ho W., Xu X., Zhang X.Q. Nanomedicine Approaches for Advanced Diagnosis and Treatment of atherosclerosis and Related Ischemic Diseases. *Adv. Healthc. Mater.* 2020;9(16):e2000336. DOI: 10.1002/adhm.202000336
70. Li R., He Y., Zhang S., Qin J., Wang J. Cell membrane-based nanoparticles: a new biomimetic platform for tumor diagnosis and treatment. *Acta Pharm. Sin. B*. 2018;8(1):14–22. DOI: 10.1016/j.apsb.2017.11.009
71. Radecke C.E., Warrick A.E., Singh G.D., Rogers J.H., Simon S.I., Armstrong E.J. Coronary artery endothelial cells and microparticles increase expression of VCAM-1 in myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2015;113(3):605–16. DOI: 10.1160/TH14-02-0151
72. Wei Y., Zhu M., Li S., Hong T., Guo X., Li Y., Liu Y., Hou X., He B. Engineered biomimetic nanoplatform protects the myocardium against ischemia/reperfusion injury by inhibiting pyroptosis. *ACS App. Mater. Interfaces*. 2021;13(29):33756–33766. DOI: 10.1021/acami.1c03421.

73. Neves K.B., Rios F.J., Sevilla-Montero J., Montezano A.C., Touyz R.M. Exosomes and the cardiovascular system: role in cardiovascular health and disease. *J. Physiol.* 2022. DOI: 10.1113/JP282054
74. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M., Lee J.J., Lötvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat. Cell Biol.* 2007;9(6):654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
75. Xu R., Greening D.W., Zhu H.J., Takahashi N., Simpson R.J. Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application. *J. Clin. Invest.* 2016;126(4):1152–62. DOI: 10.1172/JCI81129
76. Liu S., Chen X., Bao L., Liu T., Yuan P., Yang X., Qiu X., Gooding J.J., Bai Y., Xiao J., Pu F., Jin Y. Treatment of infarcted heart tissue via the capture and local delivery of circulating exosomes through antibody-conjugated magnetic nanoparticles. *Nat. Biomed. Eng.* 2020;4(11):1063–1075. DOI: 10.1038/s41551-020-00637-1
77. Ferreira M.P.A., Ranjan S., Kinnunen S., Correia A., Talman V., Mäkilä E., Barrios-Lopez B., Kemell M., Balasubramanian V., Salonen J., Hirvonen J., Ruskoaho H., Airaksinen A.J., Santos H.A. Drug-loaded multifunctional nanoparticles targeted to the endocardial layer of the injured heart modulate hypertrophic signaling. *Small.* 2017;13(33). DOI: 10.1002/smll.201701276
78. Yu J., Li W., Yu D. Atrial natriuretic peptide modified oleate adenosine prodrug lipid nanocarriers for the treatment of myocardial infarction: in vitro and in vivo evaluation. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2018;12:1697–1706. DOI: 10.2147/DDDT.S166749
79. Jamasbi J., Ayabe K., Goto S., Nieswandt B., Peter K., Siess W. Platelet receptors as therapeutic targets: past, present and future. *Thromb. Haemost.* 2017;117(7):1249–1257. DOI: 10.1160/TH16-12-0911
80. Hernández-Reséndiz S., Muñoz-Vega M., Contreras W.E., Crespo-Avilan G.E., Rodríguez-Montesinos J., Arias-Carrión O., Pérez-Méndez O., Boisvert W.A., Preissner K.T., Cabrera-Fuentes H.A. Responses of endothelial cells towards ischemic conditioning following acute myocardial infarction. *Cond. Med.* 2018;1(5):247–258.
81. Li F., Liu D., Liu M., Ji Q., Zhang B., Mei Q., Cheng Y., Zhou S. Tregs biomimetic nanoparticle to reprogram inflammatory and redox microenvironment in infarct tissue to treat myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *J. Nanobiotechnology.* 2022;20(1):251. DOI: 10.1186/s12951-022-01445-2
82. Zhou T., Yang X., Wang T., Xu M., Huang Z., Yu R., Jiang Y., Zhou Y., Shi J. Platelet-Membrane-Encapsulated Carvedilol with Improved Targeting Ability for Relieving Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Membranes (Basel).* 2022;12(6):605. DOI: 10.3390/membranes12060605
83. Tang J., Su T., Huang K., Dinh P.U., Wang Z., Vandergriff A., Hensley M.T., Cores J., Allen T., Li T., Sproul E., Mihalko E., Lobo L.J., Ruterbories L., Lynch A., Brown A., Caranasos T.G., Shen D., Stouffer G.A., Gu Z., Zhang J., Cheng K. Targeted repair of heart injury by stem cells fused with platelet nanovesicles. *Nat. Biomed. Eng.* 2018;2:17–26. DOI: 10.1038/s41551-017-0182-x
84. Valikaiserli I., Athanasiou A.A., Stakos D. Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. *Coron. Artery Dis.* 2021;32(6):567–577. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000997
85. Konegawa Y., Kuwahara T., Jo J.I., Murata K., Takeda T., Ikeda T., Minatoya K., Masumoto H., Tabata Y. Pioglitazone-incorporated microspheres targeting macrophage polarization alleviates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2022;62(5):ezac414. DOI: 10.1093/ejcts/ezac414
86. Nakano Y., Matoba T., Tokutome M., Funamoto D., Katsuki S., Ikeda G., Nagaoka K., Ishikita A., Nakano K., Koga J., Sunagawa K., Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of irbesartan induces cardioprotection from myocardial ischemia-reperfusion injury by antagonizing monocyte-mediated inflammation. *Sci. Rep.* 2016;6:29601. DOI: 10.1038/srep29601
87. Tokutome M., Matoba T., Nakano Y., Okahara A., Fujiwara M., Koga J.I., Nakano K., Tsutsui H., Egashira K. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(2):419–431. DOI: 10.1093/cvr/cvy200
88. Swirski F.K., Nahrendorf M., Etzrodt M., Wildgruber M., Cortez-Retamozo V., Panizzi P., Figueiredo J.L., Kohler R.H., Chudnovskiy A., Waterman P., Aikawa E., Mempel T.R., Libby P., Weissleder R., Pittet M.J. Identification of splenic reservoir monocytes and their deployment to inflammatory sites. *Science.* 2009;325(5940):612–6. DOI: 10.1126/science.1175202
89. Wang J., Seo M.J., Deci M.B., Weil B.R., Canty J.M., Nguyen J. Effect of CCR2 inhibitor-loaded lipid micelles on inflammatory cell migration and cardiac function after myocardial infarction. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:6441–6451. DOI: 10.2147/IJN.S178650
90. Puré E., Cuff C.A. A crucial role for CD44 in inflammation. *Trends Mol. Med.* 2001;7(5):213–21. DOI: 10.1016/s1471-4914(01)01963-3
91. Glucksam-Galnoy Y., Zor T., Margalit R. Hyaluronan-modified and regular multilamellar liposomes provide sub-cellular targeting to macrophages, without eliciting a pro-inflammatory response. *J. Control. Release.* 2012;160(2):388–93. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.008
92. Ben-Mordechai T., Kain D., Holbova R., Landa N., Levin L.P., Elron-Gross I., Glucksam-Galnoy Y., Feinberg M.S., Margalit R., Leor J. Targeting and modulating infarct macrophages with hemin formulated in designed lipid-based particles improves cardiac remodeling and function. *J. Control Release.* 2017;257:21–31. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.01.001
93. Соловров И.С., Хаснатинов М.А., Ляпунова Н.А., Кондратов И.Г., Данчинова Г.А. Разработка подходов к селекции ДНК-аптамеров на основе мембранной ультрафильтрации комплекса аптамер-мишень. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):119–127. [Solovarov I.S., Khasnatinov M.A., Liapunova N.A., Kondratov I.G., Danchinova G.A. Development of DNA aptamer selection approach based on membrane ultrafiltration of aptamer/target complex. *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):119–127. (In Russian)] DOI: 10.29413/ABS.2022-7.6.12
94. Huang S.S., Lee K.J., Chen H.C., Prajnamitra R.P., Hsu C.H., Jian C.B., Yu X.E., Chueh D.Y., Kuo C.W., Chiang T.C., Choong O.K., Huang S.C., Beh C.Y., Chen L.L., Lai J.J., Chen P., Kamp T.J., Tien Y.W., Lee H.M., Hsieh P.C. Immune cell shuttle for precise delivery of nanotherapeutics for heart disease and cancer. *Sci. Adv.* 2021;7(17):eabf2400. DOI: 10.1126/sciadv.abf2400
95. Wong D.J., Park D.D., Park S.S., Haller C.A., Chen J., Dai E., Liu L., Mandhapaty A.R., Eradi P., Dhakal B., Wever W.J., Hanes M., Sun L., Cummings R.D., Chaikof E.L. A PSGL-1 glycomimetic reduces thrombus burden without affecting hemostasis. *Blood.* 2021;138(13):1182–1193. DOI: 10.1182/blood.2020009428
96. Sarma J., Laan C.A., Alam S., Jha A., Fox K.A., Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105(18):2166–71. DOI: 10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f
97. An G., Wang H., Tang R., Yago T., McDaniel J.M., McGee S., Huo Y., Xia L. P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2008;117(25):3227–37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771048
98. Huo Y., Schober A., Forlow S.B., Smith D.F., Hyman M.C., Jung S., Littman D.R., Weber C., Ley K. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 2003;9(1):61–7. DOI: 10.1038/nm810
99. Cheng B., Toh E.K., Chen K.H., Chang Y.C., Hu C.J., Wu H.C., Chau L.Y., Chen P., Hsieh P.C. Biomimicking platelet-monocyte interactions as a novel targeting strategy for heart healing. *Adv. Healthc. Mater.* 2016;5(20):2686–2697. DOI: 10.1002/adhm.201600724
100. Liu Y., Gao X.M., Fang L., Jennings N.L., Su Y., Q X., Samson A.L., Kiriazis H., Wang X.F., Shan L., Sturgeon S.A., Medcalf R.L., Jackson S.P., Dart A.M., Du X.J. Novel role of platelets in mediating inflammatory responses and ventricular rupture or remodeling following myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(4):834–41. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.220467
101. Tan H., Song Y., Chen J., Zhang N., Wang Q., Li Q., Gao J., Yang H., Dong Z., Weng X., Wang Z., Sun D., Yakufu W., Pang Z., Huang Z., Ge J. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of mir-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post myocardial ischemia-reperfusion injury. *Adv. Sci. (Weinh).* 2021;8(15):e2100787. DOI: 10.1002/advs.202100787
102. Schanze N., Bode C., Duerschmied D. Platelet contributions to myocardial ischemia/reperfusion injury. *Front Immunol.* 2019;10:1260. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01260
103. Keykhaei M., Ashraf H., Rashedi S., Farokhpour H., Heidari B., Zokaei S., Bagheri S., Foroumadi R., Asgarian S., Amirian A., Saleh S.K., James S. Differences in the 2020 ESC Versus 2015 ESC and 2014 ACC/AHA Guidelines on the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021;23(12):77. DOI: 10.1007/s11883-021-00976-7

104. Xie S., Mo C., Cao W., Xie S., Li S., Zhang Z., Li X. Bacteria-propelled microtubular motors for efficient penetration and targeting delivery of thrombolytic agents. *Acta Biomater.* 2022;142:49–59. DOI: 10.1016/j.actbio.2022.02.008
105. Juenet M., Aid-Launais R., Li B., Berger A., Aerts J., Ollivier V., Nicoletti A., Letourneur D., Chauvierre C. Thrombolytic therapy based on fucoidan-functionalized polymer nanoparticles targeting P-selectin. *Biomaterials.* 2018;156:204–216. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.11.047
106. Chen Y., Zhao Y., Chen W., Xie L., Zhao Z.A., Yang J., Chen Y., Lei W., Shen Z. MicroRNA-133 overexpression promotes the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells on acute myocardial infarction. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):268. DOI: 10.1186/s13287-017-0722-z
107. Yu B.T., Yu N., Wang Y., Zhang H., Wan K., Sun X., Zhang C.S. Role of miR-133a in regulating TGF- β 1 signaling pathway in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(19):8588–8597. DOI: 10.26355/eurrev_201910_19175
108. Zhang X.G., Wang L.Q., Guan H.L. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019;23(13):5934–5940. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18338
109. Sun B., Liu S., Hao R., Dong X., Fu L., Han B. RGD-PEG-PLA Delivers MiR-133 to Infarct Lesions of Acute Myocardial Infarction Model Rats for Cardiac Protection. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):575. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060575
110. Duro-Castano A., Gallon E., Decker C., Vicent M.J. Modulating angiogenesis with integrin-targeted nanomedicines. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;119:101–119. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.008
111. Halestrap A.P. Mitochondrial permeability: dual role for the ADP/ATP translocator? *Nature.* 2004;430(7003):1. DOI: 10.1038/nature02816
112. Huo J., Lu S., Kwong J.Q., Bround M.J., Grimes K.M., Sargent M.A., Brown M.E., Davis M.E., Bers D.M., Molkenstein J.D. MCUB induction protects the heart from postischemic remodeling. *Circ. Res.* 2020;127(3):379–390. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.119.316369
113. Ikeda G., Matoba T., Nakano Y., Nagaoka K., Ishikita A., Nakano K., Funamoto D., Sunagawa K., Egashira K. Nanoparticle-mediated targeting of cyclosporine A enhances cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. *Sci. Rep.* 2016;6:20467. DOI: 10.1038/srep20467
114. Zhang C.X., Cheng Y., Liu D.Z., Liu M., Cui H., Zhang B.L., Mei Q.B., Zhou S.Y. Mitochondria-targeted cyclosporin A delivery system to treat myocardial ischemia reperfusion injury of rats. *J. Nanobiotechnology.* 2019;17(1):18. DOI: 10.1186/s12951-019-0451-9
115. Zhao K., Zhao G.M., Wu D., Soong Y., Birk A.V., Schiller P.W., Szeto H.H. Cell-permeable peptide antioxidants targeted to inner mitochondrial membrane inhibit mitochondrial swelling, oxidative cell death and reperfusion injury. *J. Biol. Chem.* 2004;279(33):34682–90. DOI: 10.1074/jbc.M402999200
116. Birk A.V., Liu S., Soong Y., Mills W., Singh P., Warren J.D., Seshan S.V., Pardee J.D., Szeto H.H. The mitochondrial-targeted compound SS-31 re-energizes ischemic mitochondria by interacting with cardiolipin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;24(8):1250–61. DOI: 10.1681/ASN.2012121216
117. Yuan Y., Wang Y.Y., Liu X., Luo B., Zhang L., Zheng F., Li X.Y., Guo L.Y., Wang L., Jiang M., Pan Y.M., Yan Y.W., Yang J.Y., Chen S.Y., Wang J.N., Tang J.M. KPC1 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in rat cardiomyocyte cells through BAX degradation. *J. Cell Physiol.* 2019;234(12):22921–22934. DOI: 10.1002/jcp.28854
118. Ishikita A., Matoba T., Ikeda G., Koga J., Mao Y., Nakano K., Takeuchi O., Sadoshima J., Egashira K. Nanoparticle-mediated delivery of mitochondrial division inhibitor 1 to the myocardium protects the heart from ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondria outer membrane permeabilization: a new therapeutic modality for acute myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(7):e003872. DOI: 10.1161/JAHA.116.003872
119. Zhou L., Zuo Z., Chow M.S. Danshen: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. *J. Clin. Pharmacol.* 2005;45(12):1345–59. DOI: 10.1177/0091270005282630
120. Zhang S., Li J., Hu S., Wu F., Zhang X. Triphenylphosphonium and D- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate-modified, tanshinone IIA-loaded lipid-polymeric nanocarriers for the targeted therapy of myocardial infarction. *Int. J. Nanomedicine.* 2018;13:4045–4057. DOI: 10.2147/IJN.S165590
121. Wang J., Zhang S., Di L. Acute myocardial infarction therapy: in vitro and in vivo evaluation of atrial natriuretic peptide and triphenylphosphonium dual ligands modified, baicalin-loaded nanoparticulate system. *Drug. Deliv.* 2021;28(1):2198–2204. DOI: 10.1080/10717544.2021.1989086
122. Wang X., He F., Liao Y., Song X., Zhang M., Qu L., Luo T., Zhou S., Ling Y., Guo J., Chen A. Baicalin pretreatment protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial damage-mediated apoptosis. *Int. J. Cardiol.* 2013;168(4):4343–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.05.077
123. Chen Y., Jia L., Zhu G., Wang W., Geng M., Lu H., Zhang Y., Zhou M., Zhang F., Cheng X. Sortase A-mediated cyclization of novel polycyclic RGD peptides for α v β 3 integrin targeting. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022;73:128888. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128888
124. Makowski M.R., Ebersberger U., Nekolla S., Schwaiger M. In vivo molecular imaging of angiogenesis, targeting alphavbeta3 integrin expression, in a patient after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008;29(18):2201. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh129
125. Yan J., Guo J., Wang Y., Xing X., Zhang X., Zhang G., Dong Z. Acute myocardial infarction therapy using calycosin and tanshinone co-loaded; mitochondrion-targeted tetrapeptide and cyclic arginyl-glycyl-aspartic acid peptide co-modified lipid-polymer hybrid nano-system: preparation, characterization, and anti myocardial infarction activity assessment. *Drug Deliv.* 2022;29(1):2815–2823. DOI: 10.1080/10717544.2022.2118401
126. Fan K., Xi J., Fan L., Wang P., Zhu C., Tang Y., Xu X., Liang M., Ji-ang B., Yan X., Gao L. In vivo guiding nitrogen-doped carbon nanzyme for tumor catalytic therapy. *Nat. Commun.* 2018;9(1):1440. DOI: 10.1038/s41467-018-03903-8
127. Singh N., Savanur M.A., Srivastava S., D'Silva P., Mughesh G. A Redox Modulatory Mn3 O4 Nanostava with Multi-Enzyme Activity Provides Efficient Cytoprotection to Human Cells in a Parkinson's Disease Model. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2017;56(45):14267–14271. DOI: 10.1002/anie.201708573
128. Yao J., Cheng Y., Zhou M., Zhao S., Lin S., Wang X., Wu J., Li S., Wei H. ROS scavenging Mn3O4 nanozymes for in vivo anti-inflammation. *Chem. Sci.* 2018;9(11):2927–2933. DOI: 10.1039/c7sc05476a
129. Zhang Y., Khalique A., Du X., Gao Z., Wu J., Zhang X., Zhang R., Sun Z., Liu Q., Xu Z., Midgley A.C., Wang L., Yan X., Zhuang J., Kong D., Huang X. Biomimetic design of mitochondria-targeted hybrid nanozymes as superoxide scavengers. *Adv. Mater.* 2021;33(9):e2006570. DOI: 10.1002/adma.202006570
130. Huang Y., Ren J., Qu X. Nanozymes: Classification, Catalytic Mechanisms, Activity Regulation and Applications. *Chem. Rev.* 2019;119(6):4357–4412. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00672
131. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* 2007;87(4):1285–342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007
132. Nguyen M.M., Carlini A.S., Chien M.P., Sonnenberg S., Luo C., Braden R.L., Osborn K.G., Li Y., Gianneschi N.C., Christman K.L. Enzyme-responsive nanoparticles for targeted accumulation and prolonged retention in heart tissue after myocardial infarction. *Adv. Mater.* 2015; 27(37):5547–52. DOI: 10.1002/adma.201502003
133. Bock-Marquette I., Saxena A., White M.D., Dimaio J.M., Srivastava D. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature.* 2004;432(7016):466–72. DOI: 10.1038/nature03000
134. Smart N., Risebro C.A., Melville A.A., Moses K., Schwartz R.J., Chien K.R., Riley P.R. Thymosin beta4 induces adult epicardial progenitor mobilization and neovascularization. *Nature.* 2007;445(7124):177–82. DOI: 10.1038/nature05383
135. Huang Z., Song Y., Pang Z., Zhang B., Yang H., Shi H., Chen J., Gong H., Qian J., Ge J. Targeted delivery of thymosin beta 4 to the injured myocardium using CREKA-conjugated nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine.* 2017;12:3023–3036. DOI: 10.2147/IJN.S131949
136. Мальчикова С.В., Трушниковая Н.С., Казаковцева М.В., Максимчук-Колобова Н.С. Факторы сердечно-сосудистого риска, клинические проявления и тактика ведения инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста и долгожителей в зависимости от гернатрического статуса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(2):3376. [Malchikova S.V., Trushnikova N.S., Kazakovtseva M.V., Maksimchuk-Kolobova N.S. Cardiovascular risk factors, clinical manifestations and

- management of myocardial infarction in elderly and longliving patients depending on geriatric status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3376. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3376.
137. Shiozaki A.A., Senra T., Morikawa A.T., Deus D.F., Paladino-Filho A.T., Pinto I.M., Maranhão R.C. Treatment of patients with aortic atherosclerotic disease with paclitaxel-associated lipid nanoparticles. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(8):435–9. DOI: 10.6061/clinics/2016(08)05
138. Ruiz J., Kouliavskaia D., Migliorini M., Robinson S., Saenko E.L., Gorlatova N., Li D., Lawrence D., Hyman B.T., Weisgraber K.H., Strickland D.K. The apoE isoform binding properties of the VLDL receptor reveal marked differences from LRP and the LDL receptor. *J. Lipid Res*. 2005;46(8):1721–31. DOI: 10.1194/jlr.M500114-JLR200
139. Maranhão R.C., Tavares E.R., Padoveze A.F., Valduga C.J., Rodrigues D.G., Pereira M.D. Paclitaxel associated with cholesterol-rich nanoemulsions promotes atherosclerosis regression in the rabbit. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):959–66. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.051
140. Romero M., Suárez-de-Lezo J., Herrera C., Pan M., López-Aguilera J., Suárez-de-Lezo J Jr., Baeza-Garzón F., Hidalgo-Lesmes F.J., Fernández-López O., Martínez-Atienza J., Cebrián E., Martín-Palanco V., Jiménez-Moreno R., Gutiérrez-Fernández R., Nogueras S., Carmona M.D., Ojeda S., Cuende N., Mata R. Randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of intracoronary injection of autologous bone marrow mononuclear cells in the improvement of the ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a study protocol. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2019;19(1):203. DOI: 10.1186/s12872-019-1182-4
141. Attar A., Nouri F., Yazdanshenas A., Hessami K., Vosough M., Abdi-Ardekani A., Izadpanah P., Ramzi M., Kojouri J., Pouladfar G., Monabati A. Single vs. double intracoronary injection of mesenchymal stromal cell after acute myocardial infarction: the study protocol from a randomized clinical trial: BOOSTER-TAHA7 trial. *Trials*. 2022;23(1):293. DOI: 10.1186/s13063-022-06276-y
142. Oommen S., Cantero Peral S., Qureshi M.Y., Holst K.A., Burkhardt H.M., Hathcock M.A., Kremers W.K., Brandt E.B., Larsen B.T., Dearani J.A., Edwards B.S., Maleszewski J.J., Nelson T.J. Wanek Program Pre-Clinical Pipeline. Autologous Umbilical Cord Blood-Derived Mononuclear Cell Therapy Promotes Cardiac Proliferation and Adaptation in a Porcine Model of Right Ventricle Pressure Overload. *Cell Transplant*. 2022;31:9636897221120434. DOI: 10.1177/09636897221120434
143. Assuncao-Jr A.N., Rochitte C.E., Kwong R.Y., Wolff Goward L.H., Krieger J.E., Jerosch-Herold M. Bone marrow cells improve coronary flow reserve in ischemic nonvascularized myocardium: a MiHeart/IHD quantitative perfusion CMR substudy. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2022;15(5):812–824. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.12.011
144. Kharlamov A.N., Tyurmina A.E., Veselova V.S., Kovtun O.P., Shur V.Y., Gabinsky J.L. Silica-gold nanoparticles for atheroprotective management of plaques: results of the NANOM-FIM trial. *Nanoscale*. 2015;7(17):8003–15. DOI: 10.1039/c5nr01050k

Поступила 22.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Киденко Виктория Александровна (Kidenko Victoria A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0001-3550-9689>

Метова Мариетта Муратовна (Metova Marietta M.) — ординатор кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0007-6333-4699>

Габриелян Елизавета Юрьевна (Gabrielyan Elizaveta Yu.) — ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0650-2461>

Трусов Юрий Александрович (Trusov Yuri A.) — врач-кардиолог, ассистент, Самарский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6407-3880>

Мелихова Анастасия Дмитриевна (Melikhova Anastatiya D.) — аспирант кафедры внутренних болезней № 3, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0008-8743-6478>

Муслимова Елена Павловна (Muslimova Elena P.) — ординатор, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0003-8777-3259>

Седьмова Яна Вячеславовна (Sedmova Yana V.) — студентка 6-го курса, Самарский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0007-0405-4849>

Хабибуллина Камилла Рустемовна (Khabibullina Kamilla R.) — аспирант кафедры госпитальной терапии №1 Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-4696-4192>

Маликова Елизавета Владимировна (Malikova Elizaveta V.) — ординатор кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-5051-2615>

Валиуллина Лилия Альбертовна (Valiullina Lilia A.) — студентка, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5893-7881>

Багаутдинова Диана Дамировна (Bagautdinova Diana D.) — студентка 6-го курса, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6834-6073>

Петракова Анна Вадимовна (Petraikova Anna V.) — аспирант, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0004-0265-3088-832X>

Терехина Ксения Сергеевна (Terekhina Ksenia S.) — доцент кафедры госпитальной терапии №2, Башкирский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0004-7664-6163>

Варданын Я.Т.

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия

Исследования последних десятилетий указывают на то, что некоторые психотропные препараты вызывают повышенный риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти. Многие антидепрессанты и антипсихотические препараты имеют аритмогенный потенциал и ассоциированы с удлинением интервала QT и развитием желудочковой аритмии по типу «пируэт», в то время как некоторые психотропные препараты связаны с изменениями ЭКГ по фенотипу синдрома Бругада и развитием полиморфных желудочковых аритмий.

Ключевые слова: психотропные препараты; аритмия; антидепрессанты; внезапная сердечная смерть; синдром Бругада; интервал QT.

Для цитирования: Варданын Я.Т. Кардиоваскулярные эффекты психотропных препаратов. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):467–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-467-473>

Для корреспонденции: Варданын Яна Тиграновна — e-mail: yana.vardanyan.99@inbox.ru

Vardanyan Ya. T.

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF PSYCHOTROPIC DRUGS

Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia

Research over the past decade indicates that some psychotropic drugs increase the risk of developing arrhythmias and sudden cardiac death. Many antidepressants and antipsychotic drugs have arrhythmogenic potential and are associated with QT interval prolongation and development of ventricular arrhythmia of the “torsades de pointes” type, while some psychotropic drugs are associated with changes in ECG phenotype of Brugada syndrome and development of polymorphic ventricular arrhythmias.

Keywords: psychotropic drugs; arrhythmia; antidepressants; sudden cardiac death; Brugada syndrome; QT interval.

For citation: Vardanyan Ya. T. Cardiovascular effects of psychotropic drugs. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):467–473. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-467-473>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

For correspondence: Yana T. Vardanyan — e-mail: yana.vardanyan.99@inbox.ru

Received 22.03.2023

В последние 60 лет особое внимание уделяется влиянию психотропных препаратов на функции сердечно-сосудистой системы. В статье N. Buckley и соавт. [1] приведены данные масштабных клинических исследований, частота побочных кардиоваскулярных эффектов при терапии психотропными препаратами достигает 75%. Более значимым негативным последствием приема некоторых препаратов является риск развития аритмий и внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов, имеющих факторы риска. В сравнительном исследовании A. Herxheimer и D. Nealy [2] отмечено увеличение (в 2–5 раз) частоты остановки сердца, желудочковых аритмий и общей смертности в группе пациентов с шизофренией, принимающих психотропные препараты (галоперидол, тиоридазин, рисперидон и клозапин) по сравнению с группой пациентов, страдающих псориазом и глаукомой. Основным побочным эффектом — субстратом для развития внезапной сердечной смерти при терапии психотропными препаратами — является удлинение интервала QT.

Аритмогенный потенциал психотропных препаратов

Первое сообщение о том, что пациенты с шизофренией могут подвергаться особому риску аритмии и внезапной смерти, появилось в начале 1960-х гг., когда было

обнаружено, что типичный нейролептик тиоридазин увеличивает интервал QT [3].

Интервал QT является важным параметром при расшифровке электрокардиограммы (ЭКГ), он отражает электрическую систолу желудочков (время от начала комплекса QRS до конца зубца T). На продолжительность интервала влияют многие факторы: пол (у женщин QT длиннее), возраст (с возрастом QT удлиняется) и частота сердечных сокращений (ЧСС) (обратно пропорционально). Для объективной оценки интервала QT в настоящее время пользуются скорректированным (с поправкой на ЧСС) интервалом QT (QTc), определяемым по формулам Базетта и Фредерика: формула Базетта ($QTc = QT / RR^{1/2}$ при $RR < 1000$ мс, формула Фредерика $QTc = QT / RR^{1/3}$ при $RR > 1000$ мс. Длительность интервала QTc свыше 450 мс у мужчин и 460 мс у женщин считается увеличенной, но не является доказанным предиктором развития желудочковой тахикардии по типу «пируэт» (TdP). Удлинение скорректированного интервала QT (QTc) в ортостазе более 499–500 мс является предиктором развития желудочковых аритмий, а именно TdP, и внезапной сердечной смерти [4].

Доказанными факторами риска развития TdP являются врожденный синдром удлиненного интервала QT, структурные заболевания сердца (например, дилатаци-

онная и гипертрофическая кардиомиопатии), приобретенный синдром удлинённого интервала QT , внезапная сердечная смерть до 40 лет в семейном анамнезе, прием препаратов, удлиняющих реполяризацию кардиомиоцитов, а также прием препаратов, снижающих активность микросомальных ферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, брадикардия, женский пол, пожилой возраст, гипокалиемия, гипомagneмия, нарушения функций печени и почек [5].

Синдром Бругада является врожденной каналопатией и характеризуется блокадой правой ножки пучка Гиса и стойким подъемом сегмента ST в отведениях V1–V3, сопряжен с развитием фибрилляции желудочков и высоким риском ВСС. Впервые синдром, ассоциированный с высоким риском ВСС среди мужчин 30–40 лет, определили Pedro и Josep Brugada в 1992 г. [6], диагностические критерии были определены в 2002 г. [7]. На вероятность развития фенотипа синдрома влияют некоторые блокаторы натриевых и кальциевых каналов, парасимпатические агонисты, прием препаратов, снижающих активность микросомальных ферментов CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, нарушения функции печени и почек и другие факторы.

Выделяют 3 типа изменений при синдроме Бругада. При лекарственно индуцированном синдроме Бругада развиваются изменения, относящиеся к 1-му типу: элевация сегмента $ST \geq 0,2$ мВ, переходящая в отрицательный зубец T [5].

Рутинная консультация кардиолога при назначении психотропных препаратов не рекомендована пациентам без факторов риска. В случаях повышенного риска, включая совместное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT , выраженное удлинение интервала QTc (более 500 мс) или внезапное увеличение интервала QTc (на 60 мс от исходной длительности), показана консультация кардиолога или даже госпитализация в кардиологическое отделение. Причем наличие имплантированного устройства (электрокардиостимулятор — ЭКС или имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор — ИКД) не дает гарантии, что пациент «защищен» при назначении лекарственных препаратов с проаритмическими эффектами, наоборот, наличие имплантированного устройства должно указывать на необходимость повышенного внимания к такому пациенту при назначении лекарственных средств [8].

Кардиоваскулярные эффекты антидепрессантов

Пациенты, страдающие депрессией, имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие депрессии и сердечно-сосудистого заболевания может привести к внезапной сердечной смерти [9]. Статистические данные говорят о том, что в США с 2005 по 2008 г. антидепрессанты были наиболее часто назначаемыми препаратами пациентам в возрасте 18–44 лет и были третьими по распространенности среди всех возрастов [10]. Наибольшим аритмогенным потенциалом среди антидепрессантов обладают трициклические антидепрессанты (ТЦА), часть из которых ассоцииро-

ваны не только с удлинением интервала QT , но и развитием синдром Бругада. Исследования указывают на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) в целом обладают меньшими кардиоваскулярными эффектами, но риск развития аритмий при назначении СИОЗС имеет большое значение в клинике. Современные данные свидетельствуют о том, что антидепрессанты нового поколения оказывают меньшее влияние на сердечно-сосудистую систему и проявляют меньше антихолинергических эффектов в случае передозировки по сравнению с ТЦА [11]. Тем не менее имеются препараты, ассоциированные не только с удлинением интервала QT , но и развитием паттерна синдрома Бругада, например тетрациклический антидепрессант мапротилин и препараты лития (класс доказательности IIa) [12, 13]. Среди наиболее часто назначаемых пожилым пациентам антидепрессантов препараты по риску удлинению интервала QT располагаются следующим образом (от высокого риска к низкому): мirtазапин (ТЦА), циталопрам, сертралин и амитриптилин [14]. Имеются сведения об изменении частоты сердечных сокращений при приеме антидепрессантов (СИОЗС и СИОЗСнН) [15, 16] и снижении вариабельности сердечного ритма [17], вероятно, что низкая вариабельность сердечного ритма является значимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [18].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗС являются препаратами первой линии в терапии пожилых пациентов или пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за простоты их приема, безопасности и хорошей переносимости [19]. С начала продаж СИОЗС считались более предпочтительными антидепрессантами по сравнению с трициклическими для назначения кардиологическим пациентам [20]. До недавнего времени такие препараты, как флуоксетин, пароксетин и сертралин, в International Registry for Drug-Induced Arrhythmias Arizona Classification относились к группе 4, то есть препаратам с низкой вероятностью приводящим к удлинению интервала QTc или риску развития TdP. Но исследования последних лет показали, что некоторые препараты из группы СИОЗС, особенно циталопрам, могут оказывать негативный эффект на длительность интервала QT . На животной модели было доказано, что в основе удлинения интервала QT лежит блокада калиевых каналов задержанного выпрямления IKr , играющих ключевую роль в процессе реполяризации кардиомиоцитов [7]. Другие препараты группы СИОЗС меньше влияют на длительность интервала QT . Эсциталопрам, несмотря на меньшее влияние на длительность интервала, не является безопасной альтернативой циталопраму при назначении пациентам с имеющимися факторами риска. Далее по степени влияния располагаются флуоксетин, флувоксамин и сертралин, и менее всего на длительность интервала QT в группе препаратов СИОЗС влияет пароксетин. Тем не менее при подборе препарата необходимо учитывать индивидуальные факторы паци-

ента и риск развития аритмий [21]. К развитию фенотипа синдрома Бругада могут привести флуоксетин, флувоксамин и пароксетин [22].

Применение препаратов, удлиняющих интервал QT , может быть использовано при синдроме короткого интервала QT , флуоксетин оказывает ингибирующее воздействие на $KV4.3$ альфа-субъединицу желудочкового транзитного калиевого канала выходящего тока $I_{to,f}$, тем самым удлиняя длительность процесса реполяризации и интервала QT . В настоящее время ведутся исследования по использованию в лечении препаратов с подобным механизмом действия [23].

Ортостатическая гипотензия является распространенным побочным эффектом СИОЗС, хотя механизм ее развития до конца еще не изучен. Постуральная гипотензия при приеме СИОЗС особенно распространена у пожилых пациентов [24]. Пароксетин среди СИОЗС наиболее часто ассоциирован с ортостатической гипотензией, в том числе из-за его антихолинергических эффектов [25]. Также ортостатическая гипотензия может развиваться при приеме флуоксетина [26].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

В настоящее время нет большой доказательной базы связи селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСн) и нарушений проводимости сердца и аритмий [27]. Имеются доклады о некотором удлинении интервала QT при терапевтических и повышенных дозах венлафаксина и при превышении терапевтической дозы бупропиона [28]. E. Whiskey и D. Taylor [29] в обзоре говорят о повышении базальной частоты сердечных сокращений при приеме венлафаксина и дулоксетина. Левомилнаципран из-за своих норадренергических эффектов также ассоциирован с повышением базальной частоты сердечных сокращений [11]. Среди эффектов СИОЗСн на сердечно-сосудистую систему выделяется повышение диастолического давления (ДАД) до 15 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем при приеме венлафаксина, причем этот эффект являлся дозозависимым [29]. В исследовании E.M. Johnson и соавт. [30] ортостатическая гипотензия при приеме венлафаксина наблюдалась у 29% испытуемых. Также повышение диастолического давления может наблюдаться при приеме дулоксетина [31], при приеме левомилнаципрана может отмечаться клинически незначимое повышение как диастолического, так и систолического давления [32].

Трициклические антидепрессанты

В исследовании D. Goldgran-Toledano и соавт. [33] было проанализировано 98 случаев интоксикации трициклическими антидепрессантами, причем в 15 случаях отмечался паттерн синдрома Бругада. Смертность в результате аритмий достигала 3,0% среди всей выборки, причем 6,7% среди пациентов с фенотипом синдрома Бругада и 2,4% среди пациентов без подобного фенотипа.

Побочные эффекты ТЦА включают в себя ортостатическую гипотензию, так как они обладают антагонистической активностью к α_1 -адренергическим рецепторами [34], замедлением сердечной проводимости, повышение ЧСС и снижением вариабельности сердечного ритма [19]. Назначение трициклических антидепрессантов, как правило, приводит к значительному риску развития желудочковых аритмий у пациентов с имеющимися кардиологическими заболеваниями, включая нарушения внутрижелудочковой проводимости или ИБС [35]. ТЦА оказывают большее влияние на продолжительность интервала QT по сравнению с СИОЗС [36]. В основе механизма удлинения интервала QT при терапии ТЦА лежит блокада натриевых каналов (SCN5A), приводящая к расширению комплекса QRS , кальциевых каналов L-типа и калиевых каналов задержанного выпрямления (hERG). Наибольшим кардиотоксическим эффектом среди ТЦА выделяются амитриптилин и мапротилин, в то время как клопирамин меньше влияет на длительность интервала QT среди представителей данной группы препаратов [37, 38]. Считается, что дулоксетин не ассоциирован с удлинением интервала QT [39]. M.M. Alampay и соавт. [40] в своей статье говорят о бупропионе как препарате, способном привести к развитию фенотипу синдрома Бругада (класс доказательности Ib). Среди ТЦА с развитием синдрома Бругада (класс доказательности Ia) ассоциированы амитриптилин [41, 12], дезипрамин [42, 43], нортриптилин [44, 45], клопирамин [46]. Также с развитием фенотипа синдрома Бругада ассоциированы досулепин, доксерин [5].

Новые циклические и атипичные антидепрессанты более безопасны в отношении сердечно-сосудистых осложнений, демонстрируя удлинение интервала QT и TdP лишь при превышении терапевтических доз.

Аритмогенный потенциал антипсихотических средств

Типичные антипсихотики

Проведенные исследования по-прежнему указывают на то, что типичные антипсихотические препараты оказывают большее влияние на пролонгирование интервала QT , чем атипичные антипсихотические препараты. В исследовании G. Carra и соавт. (2016) у пациентов, принимающих типичные антипсихотические препараты, наблюдалось умеренное (< 5 мс), но статически значимое пролонгирование интервала QT по сравнению с пациентами, не принимающими препараты. Напротив, атипичные антипсихотики не были связаны с удлинением интервала QT .

При исследовании влияния антипсихотических препаратов на частоту возникновения желудочковых аритмий, TdP или ВСС не было замечено статически значимых различий между терапией типичными и атипичными антипсихотиками. Перекрестное сравнение случаев C.S. Wu и соавт. (2015) [48], в выборку которого вошло более 17 тыс. человек, продемонстрировало повышение риска жизнеугрожающих аритмий и ВСС в 1,53 раза. Хотя считается, что типичные антипсихотики при назна-

чений обладают большим кардиотоксическим эффектом по сравнению с атипичными, в этом же исследовании не было выявлено статически значимой разницы.

Тиоридазин является первым антипсихотическим препаратом, ассоциированным с удлинением интервала QT и TdP [3], и до сих пор обладает большим риском ВСС среди нейролептиков [49].

В рандомизированном проспективном исследовании тиоридазин (в дозировке 300 мг/сут) продемонстрировал самое большее влияние на длительность интервала QT (увеличение длительности интервала на 30 мс) по сравнению с галоперидолом (15 мг/сут) и атипичными антипсихотиками — zipрасидоном (160 мг/сут), рисперидоном (более 16 мг/сут), олазапином (20 мг/сут).

Сообщения о ВСС чаще встречаются при терапии препаратами группы фенотиазинов в целом и тиоридазином в частности, чем при терапии антидепрессантами или другими антипсихотиками (например, бутирофенонами, тioxантенами), что указывает на аритмогенное следствие удлинения интервала QT при приеме фенотиазинов, особенно у пациентов с сопутствующими факторами риска [50]. Кроме того, тиоридазин и циамемазин ассоциированы с развитием фенотипа синдрома Бругада (класс доказательности IIa) [5].

Флуфеназин ассоциирован с удлинением интервала QT у пациентов с шизофренией [51]. Пимозид и дроперидол пролонгируют интервал QT и ассоциированы с развитием TdP [52]. В основе механизма удлинения интервала QT при приеме хлорпромазина, тиоридазина, как и в большинстве других случаев, лежит блокада калиевых каналов задержанного выпрямления (IKr), и большие дозы препарата могут привести к развитию TdP [53]. В целом считается, что типичные антипсихотики с низкой эффективностью несут больший риск, чем препараты с высокой эффективностью, и этот риск зависит от дозы [52].

Галоперидол ассоциирован с удлинением интервала QT и риском развития TdP, особенно у пожилых пациентов, причем парентеральное введение связано с большим риском пролонгации QT , чем таблетированная форма препарата [54]. Недавний метаанализ показал, что влияние галоперидола на длительность интервала несколько схоже с влиянием некоторых атипичных антипсихотических препаратов: арипипразолом, кветиапином и азенапином [55], но значительно меньше, чем у тиоридазина и ему подобных препаратов [48].

Большое ретроспективное когортное исследование Medicaid-Medicare, где в генеральную совокупность вошли пациенты 30–75 лет, находящиеся на монотерапии галоперидолом, показало, что его прием ведет к значительному повышению риска желудочковых аритмий и ВСС по сравнению с терапией олазапином, рисперидоном или кветиапином. Важно отметить, что галоперидол чаще назначается пациентам с уже имеющимися факторами риска (пожилым пациентам с хроническими заболеваниями) [56].

Локсапин, который с недавнего времени стал выпускаться в ингаляционной форме, выделяется среди ан-

типсихотиков тем, что пролонгирование интервала QT при его назначении обусловлено воздействием не только на калиевые каналы IKr, но и на натриевые [56]. Недавно проведенные исследования говорят о том, что первая доза локсапина (10 мг) привела к увеличению длительности интервала QTc на 5,42 мс [57], вторая доза (10 мг), принятая через 2 ч после первой, привела к увеличению QTc на 4 мс [58]. Результаты этих исследований приводят к выводу о том, что назначение локсапина пациентам без значительных факторов риска удлинения интервала QT является безопасным [56]. Также локсапин ассоциирован с развитием фенотипа синдрома Бругада (класс доказательности IIa) [5]. Послеоперационное назначение дроперидола не оказывает значительного влияния на длительность интервала QT , и препарат может назначаться в терапевтических дозах [59].

Атипичные антипсихотики

В исследовании J.V. Cassella и соавт. [58] было продемонстрировано, что илоперидон и zipрасидон оказывают выраженное воздействие на длительность интервала QT среди атипичных антипсихотиков.

Некоторое удлинение интервала QT , наблюдаемое при применении атипичных антипсихотических препаратов, может быть связано, по крайней мере частично, с тахикардией, влияющей на коррекцию Базетта, особенно для препаратов с антихолинергическими свойствами [56].

Среди атипичных антипсихотических препаратов арипипразол имеет меньший потенциал пролонгирования интервала QT . В недавнем метаанализе было продемонстрировано, что арипипразол не оказывает влияния на длительность интервала QT по сравнению с плацебо [60].

Zipрасидон, напротив, согласно недавним исследованиям, обладает высоким риском пролонгирования интервала QT [34], кроме того, этот риск является дозозависимым [61]: у большинства испытуемых без факторов риска пролонгирование интервала составило 3,6 мс, а у 9% — более 30 мс [62].

В метаанализе множественных методов лечения S. Leucht и соавт. [55] продемонстрировано, что илоперидон может влиять на длительность интервала QT в той же степени, что и zipрасидон, рисперидон, азенапин и оланзапин, и вызывать большее удлинение QT , чем арипипразол, кветиапин, луразидон, галоперидол и палиперидон. [63]. Клозапин также ассоциирован с риском развития пролонгирования QT . Луразидон является относительно новым препаратом (в РФ запатентован в 2006 г.), но имеющиеся исследования указывают на то, что луразидон оказывает меньшее влияние на пролонгирование интервала QT по сравнению с галоперидолом, рисперидоном, кветиапином, илоперидоном, азенапином и zipрасидоном, схож с арипипразолом и палиперидоном [55].

Заключение

В последние десятилетия особое внимание уделяют мониторингу за длительностью интервала QTc при назначении психотропных препаратов. Различные психо-

Психотропные препараты и риск развития TdP (по Serge Sicouri, Charles Antzelevitch, 2018, с изменениями [5])

Психотропные препараты	Влияние на вероятность развития TdP
Антидепрессанты	
<i>Трициклические антидепрессанты</i>	
Амитриптилин	
Амоксапин	
Кломипрамин	
Дезипрамин	Доказанный риск развития TdP
Нортриптилин	
Протриптилин	
Доксепин	
Имипрамин	
Тримипрамин	Возможный риск развития TdP
Исрадилпин	
<i>Другие антидепрессанты</i>	
Флуоксетин	
Сертралин	
Флувоксамин	«Ситуационный» риск развития TdP (только при определенных состояниях, например при высокой дозе, гипокалиемии или взаимодействии с другими препаратами)
Пароксетин	
Дулоксетин	
Бупропион	
<i>Препараты лития</i>	
Венлафаксин	
Прометазин	Возможный риск развития TdP
Левомилнаципран	
Дулоксетин	
Циталопрам	
Эсциталопрам	Доказанный риск развития TdP
Антипсихотические препараты	
Хлорпромазин	
Левопромазин	
Галоперидол	
Дроперидол	
Пимозид	
Тиоридазин	
Рisperидон	
Флулентиксол	Доказанный риск развития TdP
Циамемазин	
Дромперидон	
Сульпирид	
Левосульпирид	
Сультоприд	
Зотепин	
Клозапин	
Сертиндол	
Зипрасидон	Возможный риск развития TdP
Протипендил	
Пимавансерин	
Бенперидол	
Кветиапин	«Ситуационный» риск развития TdP

тропные препараты обладают разной степенью влияния на длительность интервала QT и разными кардиотоксическими эффектами, поэтому при их назначении особое внимание стоит уделить факторам риска пролонгирования интервала QT. Хотя мониторинг электрокардиограммы полезен при назначении психотропных препаратов при наличии сопутствующих факторов риска, не обязательно его выполнять перед назначением терапии. Мониторирование ЭКГ до назначения потенциально аритмогенных препаратов следует проводить, если имеется повышенный риск пролонгирования интервала QT и сердечно-сосудистых событий, а также при наличии у пациента острого системного воспаления, недавно перенесенного инфаркта миокарда, заболеваний почек и печени. Результаты мониторинга состояния сердца следует оценивать в контексте общего состояния здоровья, в особенности возможных нарушений обмена. Если после назначенной терапии на ЭКГ отмечается удлинение интервала QTc > 500 мс, удлинение интервала > 60 мс от исходного, изменение T-волны, брадикардия или фенотип синдрома Бругада, то пациент нуждается в особом контроле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Buckley N.A., Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Safety*. 2000;23(3):215–28. DOI: 10.2165/00002018-200023030-00004
- Herxheimer A., Healy D. Arrhythmias and sudden death in patients taking antipsychotic drugs. *BMJ*. 2002;325(7375):1253–1254. DOI: 10.1136/BMJ.325.7375.1253
- Thioridazine hydrochloride (mellaril): its effect on the electrocardiogram and a report of two fatalities with electrocardiographic abnormalities. *PubMed*. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14045347/> (accessed Nov. 30, 2021)
- Yuhas J. et al. Patients' attitudes and perceptions of implantable cardioverter-defibrillators: potential barriers to appropriate primary prophylaxis. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2012;35(10):1179–1187. DOI: 10.1111/J.1540-8159.2012.03497.X
- Sicouri S., Antzelevitch C. Clinical Reviews: Drugs and Devices Drug-induced Long QT Syndrome and Torsade de Pointes by Antidepressant and Antipsychotic Agents Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Crit. Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/aer.2018.29.2
- Brugada P., Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992;20(6):1391–1396. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90253-J
- Wilde A.A.M. et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514–2519. DOI: 10.1161/01.CIR.0000034169.45752.4A
- Funk M.C. et al. QTc Prolongation and Psychotropic Medications. *Am. J. Psychiatry*. 2020;177(3):273–274. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2019.1760501
- Teplý R.M., Packard K.A., White N.D., Hilleman D.E., DiNicolantonio J.J. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;58(5):514–528. DOI: 10.1016/J.PCAD.2015.11.003
- Gibbons R.D., Hur K., Bhaumik D.K., Mann J.J. The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62(2):165–172. DOI: 10.1001/archpsyc.62.2.165
- Carvalho A.F., Sharma M.S., Brunoni A.R., Vieta E., Fava G.A. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother. Psychosom.* 2016;85(5):270–288. DOI: 10.1159/000447034
- Bolognesi R., Tsialtas D., Vasini P., Conti M., Manca C. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am. J. Cardiol.* 1997;79(2):242–245. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00727-8

13. Darbar D., Yang T., Churchwell K., Wilde A.A.M., Roden D.M. Unmasking of brugada syndrome by lithium. *Circulation*. 2005;112(11):1527–1531. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548487
14. Danielsson B., Collin J., Jonasdottir Bergman G., Borg N., Salmi P., Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults — a Swedish nationwide study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2016;81(4):773. DOI: 10.1111/BCP.12829
15. O'Regan C., Kenny R.A., Cronin H., Finucane C., Kearney P.M. Antidepressants strongly influence the relationship between depression and heart rate variability: findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Psychol. Med.* 2015;45(3):623–636. DOI: 10.1017/S0033291714001767
16. Kemp A.H. et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1328–1334. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2014.13121605
17. Kemp A.H. et al. Effects of depression, anxiety, comorbidity, and antidepressants on resting-state heart rate and its variability: an ELSA-Brasil cohort baseline study. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1328–1334. DOI: 10.1176/APPI.AJP.2014.13121605
18. Taylor C.B. Depression, heart rate related variables and cardiovascular disease. *Int. J. Psychophysiol.* 2010;78(1):80–88. DOI: 10.1016/J.IJPSYCHO.2010.04.006
19. Behlke L.M., Lenze E.J., Carney R.M. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those With or At High Risk for Cardiovascular Diseases. *CNS Drugs*. 2020;34(11):1133–1147. DOI: 10.1007/S40263-020-00763-Z
20. Upward J., Edwards J., Goldie A., and Waller D. Comparative effects of fluoxetine and amitriptyline on cardiac function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1988;26(4):399–402. DOI: 10.1111/J.1365-2125.1988.TB03397.X
21. Funk K.A., Bostwick J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann. Pharmacother.* 2013;47(10):1330–1341. DOI: 10.1177/1060028013501994
22. Sicouri S., Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/AER.2018.29.2
23. Cubeddu L. Drug-induced Inhibition and Trafficking Disruption of ion Channels: Pathogenesis of QT Abnormalities and Drug-induced Fatal Arrhythmias. *Curr. Cardiol. Rev.* 2016;12(2):141–154. DOI: 10.2174/1573403X12666160301120217
24. Seo J.S. et al. Korean Medication Algorithm for Depressive Disorder 2021, Fourth Revision: An Executive Summary. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021;19(4):751–772. DOI: 10.9758/cpn.2021.19.4.751
25. Darowski A., Chambers S.A.C.F., Chambers D.J., Antidepressants and falls in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(5):381–394. DOI: 10.2165/00002512-200926050-00002
26. Cherin P., Colvez A., De Periere G.D., Sereni D. Risk of syncope in the elderly and consumption of drugs: a case-control study. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50(3):313–320. DOI: 10.1016/S0895-4356(96)00385-X
27. Pehrson A.L. et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder - A review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur. J. Pharmacol.* 2015;753:19–31. DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2014.07.044
28. Jasiak N.M., Bostwick J.R. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 2014;48(12):1620–1628. DOI: 10.1177/1060028014550645
29. Whiskey E. Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J. Psychopharmacol.* 2013;27(8):732–739. DOI: 10.1177/0269881113492027
30. Johnson E.M. et al. Cardiovascular changes associated with venlafaxine in the treatment of late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2006;14(9):796–802. DOI: 10.1097/01.JGP.0000204328.50105.B3
31. Thase M.E., Tran P.V., Wiltse C., Pangallo B.A., Mallinckrodt C., Detke M.J. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25(2):132–140. DOI: 10.1097/01.JCP.0000155815.44338.95
32. Asnis G.M., Henderson M.A. Levomilnacipran for the treatment of major depressive disorder: a review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015;11:125–135. DOI: 10.2147/NDT.S54710
33. Goldgran-Toledano D., Sideris G., Kevorkian J.-P. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2002;346(20):1591–1592. DOI: 10.1056/NEJM200205163462020
34. De La Torre B.R. et al. Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther. Drug Monit.* 2001;23(4):435–440. DOI: 10.1097/00007691-200108000-00019
35. Glassman A.H. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Annu. Rev. Med.* 1984;35:503–511. DOI: 10.1146/ANNUREV.ME.35.020184.002443
36. Beach S.R. et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J. Clin. Psychiatry*. 2014;75(5):e441–449. DOI: 10.4088/JCP.13R08672
37. Vieweg W.V.R., Wood M.A. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004;45(5):371–377. DOI: 10.1176/APPI.PSY.45.5.371
38. Wenzel-Seifert K., Wittmann M., Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011;108(41):687–693. DOI: 10.3238/ARZTEBL.2011.0687
39. Nelson J.C., Pritchett Y.L., Martynov O., Yu J.Y., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2006;8(4):212–219. DOI: 10.4088/PCC.V08N0404
40. Alampay M.M., Haigney M.C., Flanagan M.C., Perito R.M., Love K.M., Grammer G.G., Transcranial magnetic stimulation as an antidepressant alternative in a patient with Brugada syndrome and recurrent syncope. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1584–1587. DOI: 10.1016/J.MAYOCP.2014.08.010
41. Rouleau F. et al. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: relationship to the Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12(1):61–65. DOI: 10.1046/J.1540-8167.2001.00061.X
42. Chaw B.J.W., Gallab M., Birnie D. Brugada syndrome precipitated by a tricyclic antidepressant. *Heart*. 2005;91(5):651. DOI: 10.1136/HRT.2004.049593
43. Babalariu V.C., Hurst J.W. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. *Clin. Cardiol.* 2002;25(8):395–398. DOI: 10.1002/CLC.4950250809
44. Tada H., Sticherling C., Oral H., Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001;12(2):275. DOI: 10.1046/J.1540-8167.2001.00275.X
45. Bigwood B., Galler D., Amir N., Smith W. Brugada syndrome following tricyclic antidepressant overdose. *Anaesth. Intensive Care*. 2005;33(2):266–270. DOI: 10.1177/0310057X0503300219
46. Sicouri S., Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* 2018;7(3):199–209. DOI: 10.15420/AER.2018.29.2
47. Carrá G. et al. First-generation antipsychotics and QTc: any role for mediating variables? *Hum. Psychopharmacol.* 2016;31(4):313–318. DOI: 10.1002/HUP.2540
48. Wu C.S., Tsai Y.T., Tsai H.J. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015;4(2). DOI: 10.1161/JAHA.114.001568
49. Beach S.R., Celano C.M., Noseworthy P.A., Januzzi J.L., Huffman J.C. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*. 2013;54(1):1–13. DOI: 10.1016/J.PSYM.2012.11.001
50. Harrigan E.P. et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004;24(1):62–69. DOI: 10.1097/01.JCP.0000104913.75206.62
51. Chong S.A., Mythily A., Lum A., Goh H.Y., Chan Y.H. Prolonged QTc intervals in medicated patients with schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 2003;18(8):647–649. DOI: 10.1002/HUP.540
52. Glassman A.H., Bigger J. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am. J. Psychiatry*. 2001;158(11):1774–1782. DOI: 10.1176/APPI.AJP.158.11.1774
53. Thomas D. et al. The antipsychotic drug chlorpromazine inhibits HERG potassium channels. *Br. J. Pharmacol.* 2003;139(3):567–574. DOI: 10.1038/SJ.BJP.0705283
54. Zeuli J.D., Wilson J.W., Estes L.L. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *An-*

- timicrob. Agents Chemother.* 2013;57(3):1121–1127. DOI: 10.1128/AAC.00958-12
55. Leucht S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9896):951–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
56. Beach S.R. et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105–122. DOI: 10.1016/J.PSYM.2017.10.009
57. Spyker D.A., Voloshko P., Heyman E.R., Cassella J.V. Loxapine delivered as a thermally generated aerosol does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2014;54(6):665–674. DOI: 10.1002/JCPH.257
58. Cassella J.V., Spyker D.A., Yeung P.P. A randomized, placebo-controlled repeat-dose thorough QT study of inhaled loxapine in healthy volunteers. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015;53(11):963–971. DOI: 10.5414/CP202457
59. Tracz K., Owczuk R. Small doses of droperidol do not present relevant torsadogenic actions: a double-blind, ondansetron-controlled study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;79(4):669–676. DOI: 10.1111/BCP.12527
60. Polcwiartek C. et al. The cardiac safety of aripiprazole treatment in patients at high risk for torsade: a systematic review with a meta-analytic approach. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(18):3297–3308. DOI: 10.1007/S00213-015-4024-9
61. Goff D.C. et al. High-dose oral ziprasidone versus conventional dosing in schizophrenia patients with residual symptoms: the ZEBRAS study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2013;33(4):485–490. DOI: 10.1097/JCP.0B013E3182977308
62. Camm A.J. et al. Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs*. 2012;26(4):351–365. DOI: 10.2165/11599010-000000000-00000
63. Edinoff A. et al. Cariprazine to Treat Schizophrenia and Bipolar Disorder in Adults. *Psychopharmacol. Bull.* 2020;50(4):83–117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012874/>. Accessed: Nov. 30, 2021.

Поступила 22.03.2023

Информация об авторе/Information about the author

Варданын Яна Тиграновна (Vardanyan Yana T.) — студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Гайсина Г.О.¹, Лучникова Ю.А.², Хрущева А.В.¹, Руфуллаева Л.Х.², Тагирова Р.Р.¹,
Мамедли С.Э.³, Ляшок М.Ю.², Смородова С.Ю.⁴, Борискина П.А.⁵, Ватулин Д.А.²,
Лазаренко А.С.², Магафурова В.А.¹, Косинская Н.Е.²

РОЛЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ И РЕПАРАЦИИ ДНК ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГЛАЗ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижний Новгород, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», 300012, Тула, Россия

Зрение жизненно важно для повседневной деятельности, и все же наиболее распространенные глазные заболевания — катаракта, диабетическая ретинопатия (ДР), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома — с возрастом приводят к потере зрения. Хирургическое лечение катаракты является одной из наиболее часто выполняемых операций и результат, как правило, превосходный при отсутствии сопутствующей патологии органа зрения. Однако у пациентов с ДР, ВМД и глаукомой часто развиваются значительные нарушения зрения. В патогенезе этих многофакторных заболеваний часто присутствуют генетические и наследственные компоненты, при этом последние данные подтверждают роль повреждения и репарации ДНК как важных патогенных факторов. В настоящем обзоре мы подробно описываем основные механизмы повреждения и репарации ДНК, включая эксцизионную репарацию оснований, нуклеотидную эксцизионную репарацию, репарацию двухнитевых разрывов ДНК, а также обсуждаем их роль в развитии ДР, ВМД и глаукомы.

Ключевые слова: повреждение ДНК; восстановление ДНК; диабетическая ретинопатия; возрастная макулярная дегенерация; глаукома.

Для цитирования: Гайсина Г.О., Лучникова Ю.А., Хрущева А.В., Руфуллаева Л.Х., Тагирова Р.Р., Мамедли С.Э., Ляшок М.Ю., Смородова С.Ю., Борискина П.А., Ватулин Д.А., Лазаренко А.С., Магафурова В.А., Косинская Н.Е. Роль повреждения и репарации ДНК при хронических заболеваниях глаз. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):474–482.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-474-482>

Для корреспонденции: Гайсина Гульназ Олеговна – e-mail: medicallscience@bk.ru

Gaisina G.O.¹, Luchnikova Yu.A.², Khrushcheva A.V.¹, Rufullayeva L.H.², Tagirova R.R.¹,
Mamedli S.E.³, Lyashok M.Yu.², Smorodova S.Yu.⁴, Boriskina P.A.⁵, Vatulin D.A.²,
Lazarenko A.S.², Magafurova V.A.¹, Kosinskaya N.E.²

ROLE OF DNA DAMAGE AND REPAIR IN CHRONIC EYE DISEASES

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 450008, Ufa, Russia

²Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

⁴Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

⁵Tula State University, Tula, Russia

Vision is essential for everyday activities, yet the most common eye diseases — cataracts, diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (AMD), and glaucoma — lead to vision loss with age. Cataract surgery is one of the most frequently performed operations and results are usually excellent in the absence of accompanying eye pathology. However, patients with DR, AMD, and glaucoma often develop significant visual impairments. The pathogenesis of these multifactorial diseases often involves genetic and hereditary components, with recent data confirming the role of DNA damage and repair as important pathogenic factors. In this review, we describe in detail the main mechanisms of DNA damage and repair, including base excision repair, nucleotide excision repair, double-strand break repair, and discuss their role in the development of DR, AMD, and glaucoma.

Key words: DNA damage; DNA repair; diabetic retinopathy; age-related macular degeneration; glaucoma.

For citation: Gaisina G.O., Luchnikova Yu.A., Khrushcheva A.V., Rufullayeva L.H., Tagirova R.R., Mamedli S.E., Lyashok M.Yu., Smorodova S.Yu., Boriskina P.A., Vatulin D.A., Lazarenko A.S., Magafurova V.A., Kosinskaya N.E. Role of DNA damage and repair in chronic eye diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):474–482.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-474-482>

For correspondence: Gulnaz O. Gaisina — e-mail: medicallscience@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Хронические заболевания глаз, такие как диабетическая ретинопатия (ДР), возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и глаукома, являются ведущими причинами слепоты во всем мире [1]. Действительно, пациенты преимущественно с этими состояниями направляются офтальмологами в службы реабилитации слабовидящих из-за нарушений зрения [2, 3]. Следовательно, дальнейшее понимание основного механизма патологии имеет решающее значение для разработки новых терапевтических средств с целью предотвращения необратимой потери зрения у этих пациентов. В частности, считается, что повреждение ДНК играет важную роль в прогрессировании хронических глазных заболеваний.

Цель исследования — выделить различные механизмы повреждения и репарации ДНК, связанные с прогрессированием глазных патологий, а также определить их роль в краткосрочных и долгосрочных результатах лечения.

Механизмы повреждения и репарации ДНК

Экологические и метаболические факторы, такие как активные формы кислорода (АФК), УФ-излучение, алкилирующие агенты и гетероциклические ароматические амины, повреждают ДНК, вызывая потерю генетической информации, и могут привести к гибели и старению клеток [1, 2]. Повреждение ДНК также вызывает совокупность мутаций, таких как изменения в структуре или последовательности оснований, вставки и делеции одиночных оснований, вставки и делеции коротких последовательностей и более крупные хромосомные перестройки, которые являются общими для многих заболеваний человека [2–4]. Некоторые дефекты репарации ДНК ассоциированы с нарушением функций глаза [5, 6]. Естественно, клетки имеют определенные механизмы для обнаружения и устранения повреждений ДНК (так называемая репарация ДНК), чтобы избежать вредных последствий для клеток и организма, а также поддерживать генетическую целостность. Таким образом, дефекты репарации ДНК предрасполагают людей к множеству заболеваний и ускоренному старению клеток [1].

Эксцизионная репарация оснований

АФК или алкилирующие агенты вызывают повреждение оснований ДНК, которые приводят к неправильному спариванию азотистых оснований и их замене [7]. АФК также связаны с развитием дисфункции митохондрий, клеточным стрессом и гипергликемией, общими состояниями, ассоциированными с развитием заболеваний глаз [8].

Эксцизионная репарация оснований (ЭРО) представляет собой специализированный путь репарации, который распознает повреждения оснований и расщепляет гликозидную связь модифицированного основания одной из нескольких гликозилаз, образуя нуклеотиды без основания, также известные как апуриновый/апириминовый (АП) сайт, в качестве ключевых промежуточных соединений репарации [9]. АП-сайт впоследствии расщепляется АП-эндонуклеазой и заменяется правиль-

ным нуклеотидом с помощью ДНК-полимеразы β . В качестве альтернативы, синтез репарационной ДНК может выходить за пределы одного нуклеотида и заменять более длинные участки ДНК в месте повреждения [10, 11]. Поздние этапы ЭРО также имеют механистическое сходство с восстановлением одноцепочечных разрывов и тесно связаны с метаболическим и энергетическим статусом клетки [12]. Поскольку окислительный стресс является основным типом повреждения ДНК при заболеваниях глаз, как гиперактивация, так и снижение ЭРО вовлечены в патогенез ДР [13, 14]. Полиморфизм генов ЭРО (MUTYH и hOGG1) также ассоциирован с развитием ВМД [15].

Нуклеотидная эксцизионная репарация

Свет входит в глаз через роговицу, проходит последовательно сквозь жидкость передней и задней камер, хрусталик и стекловидное тело, пройдя через всю толщину сетчатки, попадает на отростки светочувствительных клеток — палочек и колбочек [16]. Воздействие ультрафиолета индуцирует пиримидиновые димеры и объемные ДНК-аддукты, искажая структуру ДНК и препятствуя достоверной репликации и транскрипции [17]. Нуклеотидная эксцизионная репарация (НЭР) отвечает за обнаружение таких деформирующих ДНК повреждений, вырезает обе стороны аберрантно модифицированных оснований двумя ДНК-эндонуклеазами (ERCC1/XPF и XPG) и катализирует ресинтез вырезанной последовательности ДНК [18].

Существуют два механизма НЭР, которые различаются в первую очередь на этапе обнаружения дефекта. НЭР, связанная с транскрипцией (TC-NER), связывает распознавание повреждений ДНК и последующие события репарации с процессом транскрипции и таким образом фокусируется на устранении повреждений ДНК в транскриптах, кодирующих ДНК [19]. Глобальная геномная НЭР (GG-NER) распознает повреждения ДНК в любом месте генома, используя комплекс DDB/XPC/hHR23B [20, 21].

Репарация двухцепочечных разрывов ДНК

Ионизирующее излучение и радиомиметические агенты вызывают двухцепочечные разрывы ДНК (ДРД), которые являются наиболее тяжелым типом повреждения ДНК и представляют серьезную угрозу для выживания клеток и организма в целом [22]. Нерепарированные ДРД способны индуцировать делецию и транслокацию хромосом, а также продукцию генов слияния, характерных для раковых клеток. Несмотря на то что образование ДРД не характерно для глаз, такие повреждения могут возникать по типу вторичных в случае модификации первичного путем репликации ДНК [23]. Во всех эукариотических клетках эффективная элиминация ДРД зависит от двух эволюционно консервативных механизмов: гомологичной рекомбинации (ГР) и негомологичного соединения концов (НСК). ГР начинается с образования 3'-одноцепочечной ДНК (оцДНК) путем нуклеолитической деградации 5'-концов ДНК, называемой ре-

зекцией 5'-3'-концов [24–26]. Затем оцДНК связывается рекомбиназой Rad51, которая ищет и копирует гомологичные матрицы через разрыв ДНК [27]. НСК вместо этого запечатывает разорванную ДНК с помощью ДНК-лигазы IV после сопоставления и выравнивания концов хромосом [28]. Важно отметить, что резекция 5'-3'-конца играет ключевую роль в выборе пути репарации, ингибируя НСК [29]. Концевая резекция также приводит клетки к ГР и альтернативному негомологичному соединению концов, называемому микрогомологичное соединение концов (МСК) [29]. Важность репарации ДРД дополнительно подчеркивается данными о том, что множественные заболевания человека, приводящие к иммунным дисфункциям или предрасположенности к раку, являются результатом мутаций в генах РДРД [28].

Клеточный ответ на повреждение ДНК

Повреждение ДНК запускает сложные общеклеточные реакции, включая остановку клеточного цикла, экспрессию генов, ремоделирование хроматина, апоптоз и аутофагию в дополнение к репарации ДНК, многие из которых оказывают влияние на функционирование глаза и прогрессирование его заболеваний [30]. Центральное место в клеточном ответе на повреждение ДНК (КОПД) занимают две апикальные протеинкиназы: мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок (АТМ) и атаксия-телеангиэктазия и Rad-3-связанный белок (АТР), которые инициируют каскад передачи сигнала через множественные киназы и эффекторные молекулы и организуют репарацию ДНК с клеточным гомеостазом [31]. Соответственно, глазные заболевания часто характеризуются нарушением регуляции этих многогранных КОПД и расстройством координации клеточных функций в системе глаза и зрительного нерва, хотя и с интактной системой репарации ДНК.

Повреждение и репарация ДНК в митохондриях

Результаты современных исследований свидетельствуют о большой роли целостности и гомеостаза митохондриальной ДНК при возрастных заболеваниях [32].

Митохондрии представляют собой цитоплазматические органеллы, производящие клеточную энергию путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальная ДНК особенно уязвима, потому что окислительное фосфорилирование может генерировать АФК, способные вызвать дальнейшее повреждение ДНК [33]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что большинство путей репарации ДНК также функционируют в митохондриях, однако имеются существенные отличия от ядерных аналогов [34]. Передача сигналов о повреждении ядерной ДНК также тесно связана с целостностью, функцией и старением митохондрий [35]. Детали репарации поврежденных митохондриальной ДНК и передачи сигналов являются предметом интенсивных научных исследований. Тем не менее несколько недавних наблюдений твердо установили влияние целостности митохондриальной ДНК на профилактику и лечение возрастных заболеваний [32].

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР), наиболее распространенное микроваскулярное осложнение сахарного диабета (СД), является основной причиной слепоты, от которой страдают почти 100 млн человек во всем мире. Хотя ДР в первую очередь характеризуется сосудистой дисфункцией и нарушением перфузии капилляров, она также сопровождается нейродегенерацией [36]. Действительно, невропатия, проявляющаяся снижением электрической активности на электроретинограммах и истончением внутреннего слоя сетчатки, включающего ганглиозные и амакриновые клетки, присутствует даже до явной ишемии сетчатки. У пациентов с ДР также могут развиваться различные состояния, включая макулярную ишемию, диабетический макулярный отек, преретинальное кровоизлияние, кровоизлияние в стекловидное тело и тракционную отслойку сетчатки, что подчеркивает сложный патогенез. По современной классификации под редакцией И.И. Дедова ДР можно разделить на непролиферативную, препролиферативную, пролиферативную и терминальную на основании экстраретинальной неоваскуляризации и/или пролиферации [37].

Растущее количество данных свидетельствует о том, что СД вызывает ускоренное повреждение ДНК несколькими способами, что может объяснить его взаимосвязь с развитием онкологических заболеваний [38, 39]. Результаты показывают, что гипергликемия, по крайней мере частично, ответственна за усиленное повреждение ДНК при СД. Действительно, гипергликемия может вызывать окислительное повреждение и одноцепочечные разрывы ДНК в культивируемом эндотелии [40] и некоторых типах клеток *in vitro* [41]. Транскриптомный анализ показал, что уровень экспрессии генов BER, включая апуриновую/апиримидиновую эндодезоксирибонуклеазу 1 (APEX1) и N-метилпурин-ДНК-гликозилазу (MPG), демонстрирует выраженную корреляцию с протективным эффектом в отношении микрососудистых осложнений у пациентов с ДР [42]. Гипергликемия также приводит к истощению NAD⁺ (никотинамидадениндинуклеотида) по сравнению с NADH (никотинамидадениндинуклеотидом, водородом) и репарации дефектных ДРД. Соответственно, восстановление репарации ДРД предотвращает фиброз, вызванный метаболическим стрессом [43].

Повышенный уровень глюкозы в крови связан с клеточным старением и повреждением ДНК, что может быть причиной фиброза органов при осложнениях СД. Гипергликемия также может вызывать повреждение ДНК конечными продуктами гликозилирования (КПГ). В мышинной модели СД 2-го типа наблюдалось повышение уровня КПГ-ДНК в моче и тканях (печени и почках) [44]. В ответ на гипергликемию вырабатывается большое количество инсулина, который усиливает повреждение ДНК *in vitro* в комбинации с образованием АФК. 8-оксо-7,8-дигидрогуанин (8-oxoG) является отличительной чертой окислительного повреждения ДНК и первичным мутагенным интермедиатом окислитель-

ного стресса [45]. У пациентов с пролиферативной ДР уровни 8-охоG были значительно выше, чем у пациентов с непролиферативной ДР или без ДР [46]. Антиоксиданты, рецепторы IGF-1, блокаторы инсулина и ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы, в свою очередь, снижают образование АФК [47]. Кроме того, свободные жирные кислоты (СЖК), которые приводят к инсулинорезистентности и увеличению риска развития СД, могут быть ответственны за повреждение митохондриальной ДНК [48, 49]. Результаты исследований антиоксидантов на людях остаются противоречивыми, несмотря на обнадеживающие результаты, полученные *in vitro*. Однако некоторые комбинированные антиоксидантные методы лечения кажутся многообещающими [50].

Важно отметить, что ДР имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию, даже при достижении оптимального контроля гликемии. Гипергликемическая память также проявляется после устойчивого микросудистого повреждения, что характеризуется потерей ретинальных перicyтов. Предполагается, что феномен метаболической памяти и повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) АФК могут быть потенциально ответственны за длительное прогрессирующее течение ДР [51]. Система репарации мтДНК не функционирует адекватно при хронической гипергликемии, в отличие от острой. Повреждение мтДНК периферической крови может служить биомаркером ДР, поскольку у грызунов с ДР наблюдалась усиленное повреждение мтДНК в крови с уменьшенным числом копий по сравнению с грызунами с СД без ДР и людьми без СД [52]. Заметными последствиями повреждения мтДНК являются субнормальные комплексы I и III со сниженным мембранным потенциалом. Это вызывает петлю положительной обратной связи, где гипергликемия индуцирует супероксид, который повреждает мтДНК, препятствуя цепи переноса электронов и приводя к сверхэкспрессии супероксида [51]. Кроме того, гипергликемия увеличивает количество вариантов последовательности мтДНК в петле смещения (D-петля), которая содержит компоненты транскрипции и репликации [53].

Эпигенетические модификации также принимают участие в патогенезе ДР [54]. Гипергликемия активирует гистондеацетилазу (ГАЦ) и увеличивает ее экспрессию в сетчатке и капиллярных клетках. Гипергликемия одновременно снижает активность гистонацетилазы (ГАТ) и ингибирует ацетилирование гистона H3. Вызванные диабетом изменения экспрессии ГАЦ и ГАТ сохраняются даже после достижения гликемического контроля. Это свидетельствует о том, что деацетилирование ретинального гистона H3 может способствовать феномену метаболической памяти и, соответственно, являться звеном патогенеза ДР [55]. Длинные некодирующие РНК (LncRNAs) представляют собой некодирующие транскрипты длиной более 200 нуклеотидов, которые могут специфически связываться с ДНК, РНК или белками. При СД наблюдается сверхэкспрессия нескольких LncRNAs, которые могут транслоцироваться в митохондрии, такие как LncMALAT1 и LncNEAT1, они кодиру-

ются в ядре и участвуют в митохондриальном гомеостазе. Высокий уровень глюкозы усиливает экспрессию LncMALAT1 и LncNEAT1, нарушая потенциал мтДНК и митохондриальной мембраны [56].

При ДР мтДНК гиперметилирована с повышенным уровнем 5-метилцитозина, особенно в области D-петли. Таким образом, ингибирование метилирования ДНК уменьшает СД-индуцированное ошибочное спаривание нуклеотидов в D-петле [57]. Сверхэкспрессия Mlh1, связанная с полимеразой γ , снижала количество вариантов последовательностей ДНК в эндотелиальных клетках сетчатки, а также приводила к ухудшению митохондриального дыхания при одновременном усилении апоптоза [53]. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) метилирование ДНК сохранялось с течением времени в ключевых геномных локусах, ассоциированных с осложнениями у пациентов с СД 1-го типа [58]. Необходим дальнейший анализ, чтобы определить роль метилирования ДНК и репарации ошибочно спаренных нуклеотидов в D-петле.

Возрастная макулярная дегенерация

ВМД является ведущей причиной потери зрения у лиц старше 55 лет. ВМД характеризуется прогрессирующим ухудшением состояния фоторецепторов и наружных слоев сетчатки, а также накоплением макулярных отложений (друзы). Патогенез ВМД включает отложение липидов, хроническое воспаление, окислительный стресс и подавление поддержания внеклеточного матрикса [59]. ВМД подразделяется на сухую (неэкссудативную, или атрофическую) и влажную (экссудативную, или неоваскулярную) на основании наличия хориоидальной неоваскуляризации [60]. Хотя возраст и является основным фактором риска, другие факторы, способствующие прогрессированию ВМД, включают генетическую предрасположенность, ожирение, курение и артериальную гипертензию. Развитие ВМД сопровождается потерей целостности клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), фоторецепторов и хориокапилляров. Регенерация поврежденных центральных клеток ПЭС в макуле зависит от периферического ПЭС. Однако при старении дегенеративные участки макулы не могут быть заменены или регенерированы [61]. Стареющая клетка в некоторых аспектах схожа с раковыми, имея более выраженное повреждение ДНК, особенно ДРД и повышенный КОПД, а также хромосомные aberrации. Стареющие клетки также секретируют воспалительные цитокины, протеазы, ремоделирующие матрикс, факторы роста и хемокины, которые через белок CXCR2 способствуют слабовыраженному воспалению и изменениям, ассоциированным со старением [61, 62].

Окислительный стресс вызывает повреждение ДНК клеток ПЭС и снижает способность к восстановлению с возрастом. С использованием гель-электрофореза в импульсном поле и метода ДНК-комет было установлено, что клетки, взятые у пациентов с ВМД, демонстрируют большее эндогенное повреждение ДНК, но не двухцепочечные разрывы. У пациентов с ВМД

окислительная модификация оснований ДНК больше, чем в контроле, что подтверждается ферментами репарации ДНК NTH1 (эндонуклеаза III-подобный белок 1) и Fpg (ДНК-формамидопиримидингликозилаза). Кроме того, репарация ДНК менее эффективна в лимфоцитах пациентов с ВМД, и эти лимфоциты очень чувствительны к перекиси водорода и УФ-излучению [63]. У пациентов с экссудативным ВМД уровень 8-охоG был повышен по сравнению с контрольной группой [61]. В большинстве случаев репарация 8-охоG инициируется 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазой (hOGG1) по пути ЭРО [64]. Если 8-охоG избегает этого процесса и репликативная ДНК-полимераза неправильно вставляет аденин вместо цитозина напротив 8-охоG, альтернативный путь ЭРО может быть активирован гомологом гликозилазы MutY (MUTYH, hMYH) для удаления аденина [65, 66]. Генотипическая изменчивость hOGG1 и hMYH может быть связана с возникновением и прогрессированием ВМД, что было показано в исследовании E. Synowiec и соавт. [15]. Для предотвращения прогрессирования ВМД в настоящее время используются антиоксиданты, включая лютеин, зеаксантин и витамины С и Е [67]. Кроме того, метформин может действовать как антиоксидант и противовоспалительное средство [39]. Использование метформина связано со снижением риска развития ВМД и в настоящее время изучается для клинического применения [68].

В дополнение к дефектам ЭРО чувствительность клеток ПЭС к синему и ультрафиолетовому излучению с субнормальной репарацией ДНК может способствовать развитию ВМД [63]. Мутация в гене ERCC6, ключевом факторе репарации УФ-повреждений, сопряженной с транскрипцией (transcription coupled repair — TC-NER), вызывает синдром Коккейна (СК), аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелыми нарушениями физического и интеллектуального развития, клинически распознаваемое по признакам, включая светочувствительность, пигментную ретинопатию и дегенерацию сетчатки [69]. Более того, однонуклеотидный полиморфизм (ОНИ) аллеля G в ERCC6 C-6530>G ассоциирован с риском развития ВМД [70].

Нарушение репарации ДНК в митохондриях также вносит свой вклад в патогенез ВМД [71]. Больше повреждений мтДНК в клетках ПЭС происходит из макулярной области, а не с периферии, и способность к репарации мтДНК также особенно нарушена в макулярной области. Удивительно, но, в отличие от старения, которое влияет только на общую область делеции в митохондриальном геноме, повреждения мтДНК значительно увеличиваются во всех областях митохондриального генома у пациентов с ВМД, и эти повреждения связаны с прогрессированием ВМД [72]. Действительно, повреждение мтДНК и стадия ВМД имеют положительную корреляцию, в то время как способность к репарации мтДНК и стадия ВМД имеют отрицательную корреляцию. Кроме того, при ВМД присутствует больше митохондриальных гетероплазматических мутаций, которые имеют два или более вариантов в одной и той же клетке [73]. Одна ин-

терпретация заключается в том, что сверхактивная инициация систем репарации ДНК алкилирующими агентами может привести к повреждению сетчатки и слепоте у мышей из-за иницирующей ЭРО алкиладенин-ДНК-гликозилазы (AAG). Таким образом, уравнивание степени повреждения ДНК и способности к восстановлению может иметь большое значение для сохранения функции сетчатки [74].

Глаукома

Для глаукомы характерен тип нейропатии зрительного нерва, характеризующийся дегенерацией ганглиозных клеток, что связано с повышенным внутриглазным давлением (ВГД). Оно определяется секрецией и дренированием водянистой влаги цилиарным телом через трабекулярную сеть и пути увеосклерального оттока. Контроль ВГД с помощью лекарственной терапии или хирургического вмешательства является основной терапевтической стратегией при глаукоме. Однако у пациентов с открытоугольной глаукомой имеется заметное сопротивление оттоку через трабекулярную сеть [75]. Трабекулярная сеть представляет собой сложную перфорированную трехмерную структуру во внеклеточном матриксе, состоящую из клеток трабекулярной сети (КТС) [76]. В патогенезе глаукомы участвуют различные сигнальные пути, такие как TGF-бета, MAP-киназа, Rho-киназа, BDNF, JNK, PI-3/Akt, PTEN, Bcl-2, каспаза и передача сигналов кальций-каспазин. Эти сигнальные пути приводят к экспрессии проапоптотических генов, подавлению нейропротекторных факторов и факторов, способствующих выживанию, а также к фиброзу трабекулярной сети, что вызывает увеличение сопротивления дренированию водянистой влаги и повышение ВГД [77]. Повышенное ВГД также может способствовать деформации и ремоделированию решетчатой пластинки, что приводит к нарушению аксонального транспорта основных трофических факторов от проекционных нейронов в латеральном колечном теле (ЛКТ) к ганглиозным клеткам. Кроме того, при метаболическом стрессе, вызванном повышенным ВГД, ганглиозные клетки сетчатки могут испытывать трудности с производством достаточного количества энергии из-за митохондриальной дисфункции. Диск зрительного нерва при глаукоме характеризуется увеличением соотношения экскавации к диску, а также уменьшением толщины слоя нервных волокон сетчатки. Симптомы глаукомы развиваются при гибели ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва. Эти изменения, являющиеся наиболее важным диагностическим аспектом глаукомы, проявляются в тесте поля зрения [75].

Одним из патогенных факторов развития глаукомы является окислительное повреждение ДНК. Модифицированное основание ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-ОНdG) является маркером окислительного повреждения ДНК [78]. 8-ОНdG увеличивается в водянистой влаге и сыворотке крови больных глаукомой [79]. У пациентов с открытоугольной глаукомой значительное количество 8-ОНdG выявляется в трабекулярной сети и поло-

жительно коррелирует с ВГД и ухудшением периферического зрения [80]. N. Himogi и соавт. провели проспективное исследование с участием 30 пациентов с глаукомой, которые на протяжении 8 недель принимали таблетки, содержащие три антиоксиданта (гесперин, крокетин и *Tamarindus indica*), затем авторы изучили клинические параметры и лабораторные данные. По результатам исследования было установлено, что при 8-недельном приеме пероральных антиоксидантных добавок уровень 8-OHdG снижается у пациентов с глаукомой и относительно высоким уровнем окислительного стресса [81]. Антиоксидантные добавки могут быть перспективным методом лечения пациентов с глаукомой [82].

Кроме того, у пациентов с глаукомой наблюдается снижение способности к ЭРО [83]. Экспрессия поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP1) и 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы (hOGG1) — двух ключевых ферментов ЭРО — значительно снижена в клетках пациентов с глаукомой. PARP1 идентифицирует повреждение ДНК и облегчает процесс репарации за счет неконденсированных хроматических структур и взаимодействия с несколькими факторами восстановления ДНК. hOGG1 удаляет модифицированное основание, разрывая гликозидную связь [78]. Кроме того, генотип 399 Arg/Gln гена XRCC1 (Xray repair crosscomplementing gene 1) ассоциирован со сниженной способностью к репарации ДНК и связан с повышенным риском возникновения и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [83]. У пациентов с ПОУГ также обнаруживаются различные митохондриальные аномалии, накопление повреждений мтДНК играет ключевую роль в ее патогенезе. Повышение числа делеций мтДНК сопровождается снижением количества митохондрий на клетку и ее гибелью. Делеция мтДНК передается новым митохондриям, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [84]. Отношение мтДНК к ядерной ДНК (ядДНК), представляющее степень повреждения мтДНК, обратно пропорционально нарушению глазного кровотока у пациентов мужского пола с тяжелой открытоугольной глаукомой [85]. Секвенирование митохондриального генома показало, что половина пациентов с ПОУГ имели патогенные митохондриальные мутации, и 36,4% из них локализовались в гене митохондриального комплекса I [86].

Литературные данные свидетельствуют о том, что глаукома связана с эпигенетическими изменениями, которые модифицируют ацетилирование гистонов и метилирование ДНК, а также модулируют экспрессию генов [77]. Острое поражение зрительного нерва значительно увеличивает количество транскриптов гистондеацетилазы (HDAC) 2 и 3 и снижает ацетилирование гистона H4 в ганглиозных клетках сетчатки. Ингибиторы гистондеацетилазы, такие как трихостатин А (TSA) и вальпроевая кислота, уменьшают потерю ганглиозных клеток и даже усиливают регенерацию аксонов после повреждений зрительного нерва. Это предполагает, что аномальное ацетилирование/деацетилирование гистонов может быть связано с повреждением ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Значительное метилирование геномной

ДНК было обнаружено в периферических монокулярных клетках и клетках решетчатой пластинки склеры пациентов с открытоугольной глаукомой по сравнению с контрольной группой [87, 88].

ПОУГ также связана с повышенным количеством разрывов ДНК как локально в трабекулярной сети, так и системно в циркулирующих лейкоцитах [89]. Если двухцепочечные разрывы в нейронах (наиболее опасная форма повреждения ДНК) не восстанавливаются должным образом, постоянная активация КОПД может вызвать нарушение регуляции клеточного цикла и повторное вхождение в фазу G1, что приводит к нервной дисфункции, апоптозу и старению. На ранней стадии двухцепочечных разрывов комплекс MRN (MRE11-RAD50-NBS1), включающий белки Mre11, Rad50 и Nbs1/Nbn, активирует киназу с АТМ для КОПД, включая остановку клеточного цикла, репарацию и апоптоз [90]. Другим ранним ответом на двухцепочечные разрывы является образование γ H2AX посредством фосфорилирования остатка Ser-139 варианта гистона H2AX [91]. По сравнению с контролем индуцированная лазером хроническая глаукома, смоделированная у макаков, показала более высокую экспрессию 8-гидроксигуанозина (8-OHG), что указывает на окислительный стресс, и γ H2AX, что указывает на двухцепочечные разрывы ДНК в нейронах ЛКТ, первичной зрительной коре (V1) и вторичной зрительной коре (V2). Апуриновая/апириимидиновая эндонуклеаза 1 (APE1) и белки репарации ДНК Ku80, Mre11, ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA — proliferating cell nuclear antigen) и ДНК-лигаза IV также были повышены в ЛКТ, V1 и V2 [92]. КОПД важен для развития нервной системы. Кроме того, устойчивый КОПД может быть причиной старения и нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз [93]. Клинически модели повреждения зрительного нерва сходны с глаукомой в той степени, в которой гибель ганглиозных клеток сетчатки является основным патологическим явлением [94]. КОПД может быть ослаблен за счет ингибирования Mre11 в комплексе MRN или киназы с АТМ. Интересно, что ослабленный КОПД после повреждения зрительного нерва также оказывает нейропротекторное действие на ганглиозные клетки сетчатки и способствует регенерации ее аксонов [90]. Ослабление пути ответа на повреждение ДНК также способствует функциональному восстановлению после повреждений спинного мозга [90]. Эти результаты показывают, что КОПД может способствовать развитию глаукомы.

Заключение

При угрожающих зрению состояниях, таких как ДР, ВМД и глаукома, повреждение и репарация ДНК являются значимыми патогенетическими механизмами, которые предлагают потенциальное направление для профилактики и лечения данных инвалидирующих состояний. Кроме того, эти механизмы могут иметь значение в качестве прогностических факторов заболеваний. Как митохондриальные, так и ядерные повреж-

дения ДНК и связанные с ними механизмы репарации, по-видимому, имеют решающее значение. Однако не все реакции репарации ДНК полезны, что вызывает необходимость поддерживать баланс. Следовательно, актуально проведение дальнейших исследований, чтобы лучше понять роль повреждения и репарации ДНК в прогрессировании этих заболеваний и проложить путь к разработке новых методов терапии с учетом развития новых знаний о патогенезе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schumacher B., Pothof J., Vijg J., Hoeijmakers J.H.J. The central role of DNA damage in the ageing process. *Nature*. 2021;592(7856):695–703. DOI: 10.1038/s41586-021-03307-7
- Vijg J. From DNA damage to mutations: All roads lead to aging. *Ageing Res. Rev.* 2021;68:101316. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101316
- Kosicki M., Allen F., Steward F., Tomberg K., Pan Y., Bradley A. Cas9-induced large deletions and small indels are controlled in a convergent fashion. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3422. DOI: 10.1038/s41467-022-30480-8
- Wang K., Ma X., Zhang X., Wu D., Sun C., Sun Y., Lu X., Wu C.-I., Guo C., Ruan J. Using ultra-sensitive next generation sequencing to dissect DNA damage-induced mutagenesis. *Sci. Rep.* 2016;6:25310. DOI: 10.1038/srep25310
- Ouyang X., Yang J., Hong Z., Wu Y., Xie Y., Wang G. Mechanisms of blue light-induced eye hazard and protective measures: A review. *Biomed. Pharmacother.* 2020;130:110577. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110577
- Sacca S.C., Bolognesi C., Battistella A., Bagnis A., Izzotti A. Gene-environment interactions in ocular diseases. *Mutat. Res./Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2009;667(1–2):98–117. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.11.002
- Degtyareva N.P., Heyburn L., Sterling J., Resnick M.A., Gordenin D.A., Doetsch P.W. Oxidative stress-induced mutagenesis in single-strand DNA occurs primarily at cytosines and is DNA polymerase zeta-dependent only for adenines and guanines. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(19):8995–9005. DOI: 10.1093/nar/gkt671
- Feldman E.L., Callaghan B.C., Pop-Busui R., Zochodne D.W., Wright D.E., Bennett D.L., Bril V., Russell J.W., Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019;5(1):42. DOI: 10.1038/s41572-019-0092-1
- Beard W.A., Horton J.K., Prasad R., Wilson S.H. Eukaryotic Base Excision Repair: New Approaches Shine Light on Mechanism. *Annu. Rev. Biochem.* 2019;88:137–162. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111315
- Balakrishnan L., Brandt P.D., Lindsey-Boltz L.A., Sancar A., Bambara R.A. Long Patch Base Excision Repair Proceeds via Coordinated Stimulation of the Multienzyme DNA Repair Complex. *J. Biol. Chem.* 2009;284(22):15158–15172. DOI: 10.1074/jbc.M109.000505
- Sattler U., Frit P., Salles B., Calsou P. Long-patch DNA repair synthesis during base excision repair in mammalian cells. *EMBO Rep.* 2003;4(4):363–367. DOI: 10.1038/sj.embor.embor796
- Demin A.A., Hirota K., Tsuda M., Adamowicz M., Hailstone R., Brazina J., Gittens W., Kalasova I., Shao Z., Zha S. et al. XRCC1 prevents toxic PARP1 trapping during DNA base excision repair. *Mol. Cell.* 2021;81(14):3018–3030.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.05.009
- Meira L.B., Moroski-Erkul C.A., Green S.L., Calvo J.A., Bronson R.T., Shah D., Samson L.D. Aag-initiated base excision repair drives alkylation-induced retinal degeneration in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106(3):888–893. DOI: 10.1073/pnas.0807030106
- Brenerman B.M., Illuzzi J.L., Wilson I.D.M. Base excision repair capacity in informing healthspan. *Carcinog. Integr. Cancer Res.* 2014;35(12):2643–2652. DOI: 10.1093/carcin/bgu225
- Synowiec E., Blasiak J., Zaras M., Szaflik J., Szaflik J.P. Association between polymorphisms of the DNA base excision repair genes MUTYH and hOGG1 and age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 2012;98:58–66. DOI: 10.1016/j.exer.2012.02.008
- Antonetti D.A., Silva P.S., Stitt A.W. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17(4):195–206. DOI: 10.1038/s41574-020-00451-4
- Marteijn J.A., Lans H., Vermeulen W., Hoeijmakers J.H.J. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014;15(7):465–481. DOI: 10.1038/nrm3822
- Staresincic L., Fagbemi A.F., Enzlin J.H., Gourdin A.M., Wijgers N., Dunand-Sauthier I., Giglia-Mari G., Clarkson S.G., Vermeulen W., Schärer O.D. Coordination of dual incision and repair synthesis in human nucleotide excision repair. *EMBO J.* 2009;28(8):1111–1120. DOI: 10.1038/emboj.2009.49
- Guzder S.N., Qiu H., Sommers C.H., Sung P., Prakash L., Prakash S. DNA repair gene RAD3 of *S. cerevisiae* is essential for transcription by RNA polymerase II. *Nature*. 1994;367(6458):91–94. DOI: 10.1038/367091a0
- Fei J., Kaczmarek N., Luch A., Glas A., Carell T., Naegeli H. Regulation of nucleotide excision repair by uv-DDB: prioritization of damage recognition to internucleosomal DNA. *PLoS Biol.* 2011;9(10):e1001183. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001183
- Sohn J., Lee S.E., Shim E.Y. DNA Damage and repair in eye diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(4):3916. DOI: 10.3390/ijms24043916
- Ceccaldi R., Rondinelli B., D'Andrea A.D. Repair pathway choices and consequences at the double-strand break. *Trends Cell Biol.* 2015;26(1):52–64. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.07.009
- Hume S., Dianov G.L., Ramadan K. A unified model for the G1/S cell cycle transition. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(22):12483–12501. DOI: 10.1093/nar/gkaa1002
- Mimitou E.P., Symington L.S. Sae2, Exo1 and Sgs1 collaborate in DNA double-strand break processing. *Nature*. 2008;455(7214):770–774. DOI: 10.1038/nature07312
- Zhu Z., Chung W.-H., Shim E.Y., Lee S.E., Ira G. Sgs1 Helicase and Two Nucleases DNA2 and Exo1 Resect DNA Double-Strand Break Ends. *Cell.* 2008;134(6):981–994. DOI: 10.1016/j.cell.2008.08.037
- Sartori A.A., Lukas C., Coates J., Mistrik M., Fu S., Bartek J., Baer R., Lukas J., Jackson S.P. Human CtIP promotes DNA end resection. *Nature*. 2007;450(7169):509–514. DOI: 10.1038/nature06337
- Pellegrini L., Yu D.S., Lo T., Anand S., Lee M., Blundell T.L., Venkitesan A.R. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51–BRCA2 complex. *Nature*. 2002;420(6913):287–293. DOI: 10.1038/nature01230
- Zhao B., Watanabe G., Morten M.J., Reid D.A., Rothenberg E., Lieber M.R. The essential elements for the noncovalent association of two DNA ends during NHEJ synapsis. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3588. DOI: 10.1038/s41467-019-11507-z
- Bunting S.F., Callén E., Wong N., Chen H.-T., Polato F., Gunn A., Bothmer A., Feldhahn N., Fernandez-Capetillo O., Cao L. et al. 53BP1 Inhibits homologous recombination in brca1-deficient cells by blocking resection of DNA breaks. *Cell.* 2010;141(2):243–254. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.012
- Hyttinen J.M., Blasiak J., Niittykoski M., Kinnunen K., Kauppinen A., Salminen A., Kaamiranta K. DNA damage response and autophagy in the degeneration of retinal pigment epithelial cells—Implications for age-related macular degeneration (AMD). *Ageing Res. Rev.* 2017;36:64–77. DOI: 10.1016/j.arr.2017.03.006
- Maréchal A., Zou L. DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(9):a012716. DOI: 10.1101/cshperspect.a012716
- Kaamiranta K., Uusitalo H., Blasiak J., Felszeghy S., Kannan R., Kauppinen A., Salminen A., Sinha D., Ferrington D. Mechanisms of mitochondrial dysfunction and their impact on age-related macular degeneration. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020;79:100858. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100858
- Patel J., A Baptiste B., Kim E., Hussain M., Croteau D.L., Bohr V.A. DNA damage and mitochondria in cancer and aging. *Carcinog. Integr. Cancer Res.* 2020;41(12):1625–1634. DOI: 10.1093/carcin/bgaa114
- Tigano M., Vargas D.C., Tremblay-Belzile S., Fu Y., Sfeir A. Nuclear sensing of breaks in mitochondrial DNA enhances immune

- surveillance. *Nature*. 2021;591(7850):477–481. DOI: 10.1038/s41586-021-03269-w
35. Okur M.N., Fang E.F., Fivenson E.M., Tiwari V., Croteau D.L., Bohr V.A. Cockayne syndrome proteins CSA and CSB maintain mitochondrial homeostasis through NAD⁺ signaling. *Aging Cell*. 2020;19(12):e13268. DOI: 10.1111/acel.13268
36. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: Current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751
37. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):272277. [Budzinckaia M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., Arzhukhanov D.D. On classification of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):272277. (In Russian)] DOI: 10.17116/oftal-2019135052272/
38. Lee S.C., Chan J.C.N. Evidence for DNA Damage as a Biological Link Between Diabetes and Cancer. *Chin. Med. J.* 2015;128(11):1543–1548. DOI: 10.4103/0366-6999.157693
39. Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., Фролова Я.С., Оганесян И.Ю., Садертдинова А.Г., Назмиева К.А., Исламгулов А.Х., Каримова А.Р., Галимова А.М., Ризванова Э.В. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(5):45–55. [Kuznetsov K.O., Safina E.R., Gaimakova D.V., Frolova Y.S., Oganesyanyan I.Yu., Sadertdinova A.G., Nazmieva K.A., Islamgulov A.H., Karimova A.R., Galimova A.M., Rizvanova E.V. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of endocrinology*. 2022;68(5):45–55. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl13097
40. Lorenzi M., Montisano D.F., Toledo S., Barriera A. High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J. Clin. Investig.* 1986;77(1):322–325. DOI: 10.1172/JCI112295
41. Zhong A., Chang M., Yu T., Gau R., Riley D.J., Chen Y., Chen P.-L. Aberrant DNA Damage Response and DNA Repair Pathway in High Glucose Conditions. *J. Cancer Res. Updat.* 2018;7:64–74. DOI: 10.6000/1929-2279.2018.07.03.1
42. Özgümüş T., Sulaieva O., Jessen L.E., Jain R., Falhammar H., Nyström T., Catrina S.-B., Jörneskog G., Groop L., Eliasson M. et al. Reduced expression of OXPHOS and DNA damage genes is linked to protection from microvascular complications in long-term type 1 diabetes: The PROLONG study. *Sci. Rep.* 2021;11(1):20735. DOI: 10.1038/s41598-021-00183-z
43. Kumar V., Agrawal R., Pandey A., Kopf S., Hoeffgen M., Kaymak S., Bandapalli O.R., Gorbunova V., Seluanov A., Mall M.A. et al. Compromised DNA repair is responsible for diabetes-associated fibrosis. *EMBO J.* 2020;39(11):e103477. DOI: 10.15252/embj.2019103477
44. Jaramillo R., Shuck S.C., Chan Y.S., Liu X., Bates S.E., Lim P.P., Tamae D., Lacoste S., O'Connor T.R., Termini J. DNA Advanced Glycation End Products (DNA-AGEs) Are Elevated in Urine and Tissue in an Animal Model of Type 2 Diabetes. *Chem. Res. Toxicol.* 2017;30(2):689–698. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00414
45. Haghdoost S., Czene S., Näslund I., Skog S., Harms-Ringdahl M. Extracellular 8-oxo-dG as a sensitive parameter for oxidative stress in vivo and in vitro. *Free Radic. Res.* 2005;39(2):153–162. DOI: 10.1080/10715760500043132
46. Dong Q.Y., Cui Y., Chen L., Song J., Sun L. Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine Levels in Diabetic Retinopathy Patients. *Eur. J. Ophthalmol.* 2008;18(1):94–98. DOI: 10.1177/112067210801800116
47. Othman E.M., Kreissl M.C., Kaiser F.R., Arias-Loza P.-A., Stopper H. Insulin-Mediated Oxidative Stress and DNA Damage in LLC-PK1 Pig Kidney Cell Line, Female Rat Primary Kidney Cells, and Male ZDF Rat Kidneys In Vivo. *Endocrinology*. 2013;154(4):1434–1443. DOI: 10.1210/en.2012-1768
48. Grishko V., Rachek L., Musiyenko S., LeDoux S.P., Wilson G.L. Involvement of mtDNA damage in free fatty acid-induced apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* 2005;38(6):755–762. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.023
49. Bergman R.N., Ader M. Free Fatty Acids and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol. Metab.* 2000;11(9):351–356. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00323-4
50. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Foulquie-Moreno E., Casaroli-Marano R.P., Pinazo-Duran M.D., Zanon-Moreno V., Del-Rio-Vellosillo M. Update on the Effects of Antioxidants on Diabetic Retinopathy: In Vitro Experiments, Animal Studies and Clinical Trials. *Antioxidants*. 2020;9(6):561. DOI: 10.3390/antiox9060561
51. Madsen-Bouterse S.A., Mohammad G., Kanwar M., Kowluru R.A. Role of mitochondrial DNA damage in the development of diabetic retinopathy, and the metabolic memory phenomenon associated with its progression. *Antioxid. Redox Signal.* 2010;13(6):797–805. DOI: 10.1089/ars.2009.2932
52. Mishra M., Lillvis J., Seyoum B., Kowluru R.A. Peripheral Blood Mitochondrial DNA Damage as a Potential Noninvasive Biomarker of Diabetic Retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016;57(10):4035–4044. DOI: 10.1167/iovs.16-19073
53. Mishra M., Kowluru R.A. Retinal Mitochondrial DNA Mismatch Repair in the Development of Diabetic Retinopathy, and Its Continued Progression after Termination of Hyperglycemia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014;55(10):6960–6967. DOI: 10.1167/iovs.14-15020
54. Kowluru R.A. Mitochondrial Stability in Diabetic Retinopathy: Lessons Learned From Epigenetics. *Diabetes*. 2019;68(2):241–247. DOI: 10.2337/dbi18-0016
55. Zhong Q., Kowluru R.A. Role of histone acetylation in the development of diabetic retinopathy and the metabolic memory phenomenon. *J. Cell. Biochem.* 2010;110(6):1306–1313. DOI: 10.1002/jcb.22644
56. Mohammad G., Kowluru R.A. Nuclear Genome-Encoded Long Noncoding RNAs and Mitochondrial Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2021;10(12):3271. DOI: 10.3390/cells10123271
57. Mishra M., Kowluru R.A. DNA Methylation — A Potential Source of Mitochondria DNA Base Mismatch in the Development of Diabetic Retinopathy. *Mol. Neurobiol.* 2018;56(1):88–101. DOI: 10.1007/s12035-018-1086-9
58. Chen Z., Miao F., Paterson A.D., Lachin J.M., Zhang L., Schones D.E., Wu X., Wang J., Tompkins J.D., Genuth S. et al. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113(21):E3002–E3011. DOI: 10.1073/pnas.1603712113
59. Бикбов М.М., Халимов Т.А. Этиопатогенез нежкссудативной возрастной макулярной дегенерации (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96–105. [Bikbov M.M., Khalimov T.A. Etiopathogenesis of nonexudative age-related macular degeneration (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(1):96–105 (In Russian)]
60. Thomas C.J., Mirza R., Gill M. Age-Related Macular Degeneration. *Med. Clin. N. Am.* 2021;105(3):473–491. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.01.003
61. Blasiak J., Piechota M., Pawlowska E., Szatkowska M., Sikora E., Kaarniranta K. Cellular Senescence in Age-Related Macular Degeneration: Can Autophagy and DNA Damage Response Play a Role? *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:5293258. DOI: 10.1155/2017/5293258
62. d'Adda di Fagnana F. Living on a break: Cellular senescence as a DNA-damage response. *Nat. Rev. Cancer*. 2008;8(7):512–522. DOI: 10.1038/nrc2440
63. Wang T.-S., Ruchirawat M., Narasumrit P., Xia Z.-L., Au W.W. Lymphocyte-based challenge DNA-repair assays for personalized health risk assessment. *Mutat. Res. Mutat. Res.* 2022;790:108427. DOI: 10.1016/j.mrrev.2022.108427
64. D'Augustin O., Huet S., Campalans A., Radicella J.P. Lost in the Crowd: How Does Human 8-Oxoguanine DNA Glycosylase 1 (OGG1) Find 8-Oxoguanine in the Genome? *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(21):8360. DOI: 10.3390/ijms21218360
65. Banda D.M., Nuñez N.N., Burnside M.A., Bradshaw K.M., David S.S. Repair of 8-oxoG: A mismatches by the MUTYH glycosylase: Mechanism, metals and medicine. *Free Radic. Biol. Med.* 2017;107:202–215. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.008
66. Markkanen E., Dorn J., Hübscher U. MUTYH DNA glycosylase: The rationale for removing undamaged bases from the DNA. *Front. Genet.* 2013;4:18. DOI: 10.3389/fgene.2013.00018
67. Khoo H.E., Ng H.S., Yap W.-S., Goh H.J.H., Yim H.S. Nutrients for Prevention of Macular Degeneration and Eye-Related Diseases. *Antioxidants*. 2019;8(4):85. DOI: 10.3390/antiox8040085
68. Brown E.E., Ball J.D., Chen Z., Khurshid G.S., Prospero M., Ash J.D. The Common Antidiabetic Drug Metformin Reduces Odds of Developing Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(5):1470–1477. DOI: 10.1167/iovs.18-26422
69. Baas D.C., Despriet D.D., Gorgels T.G.M.F., Bergeron-Sawitzke J., Uitterlinden A.G., Hofman A., van Duijn C.M., Merriam J.E., Smith R.T., Barile G.R. et al. The ERCC6 Gene and Age-Related Macular Degeneration. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e13786. DOI: 10.1371/journal.pone.0013786

70. Tuo J., Ning B., Bojanowski C.M., Lin Z.-N., Ross R.J., Reed G.F., Shen D., Jiao X., Zhou M., Chew E.Y. et al. Synergic effect of polymorphisms in *ERCC6 5'* flanking region and *complement factor H* on age-related macular degeneration predisposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(24):9256–9261. DOI: 10.1073/pnas.0603485103
71. Blasiak J., Glowacki S., Kauppinen A., Kaarniranta K. Mitochondrial and Nuclear DNA Damage and Repair in Age-Related Macular Degeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(2):2996–3010. DOI: 10.3390/ijms14022996
72. Karunadharm P.P., Nordgaard C.L., Olsen T.W., Ferrington D.A. Mitochondrial DNA Damage as a Potential Mechanism for Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(11):5470–5479. DOI: 10.1167/iovs.10-5429
73. Lin H., Xu H., Liang F.-Q., Liang H., Gupta P., Havey A.N., Boulton M.E., Godley B.F. Mitochondrial DNA Damage and Repair in RPE Associated with Aging and Age-Related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011;52(6):3521–3529. DOI: 10.1167/iovs.10-6163
74. Allocca M., Corrigan J.J., Mazumder A., Fake K.R., Samson L.D. Inflammation, necrosis, and the kinase RIP3 are key mediators of AAG-dependent alkylation-induced retinal degeneration. *Sci. Signal.* 2019;12(568):aau9216. DOI: 10.1126/scisignal.aau9216
75. Саркисян А.С., Балалин С.В., Балалин А.С., Джаши Б.Г. Анализ пигментации трабекулы у больных первичной открытоугольной глаукомой с помощью гониоскопа NIDEK GS-1. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(1):40–45. [Sarkisyan A.S., Balalin S.V., Balakin A.S., Jashi B.G. Analysis of trabecular pigmentation in patients with primary open-angle glaucoma using a NIDEK GS-1 gonioscope. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2022;19(1):40–45. (In Russian)].
76. Buffault J., Labbé A., Hamard P., Brignole-Baudouin F., Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J. Fr. D'ophtalmol.* 2020;43(7):e217–e230. DOI: 10.1016/j.jfo.2020.05.002
77. Gauthier A.C., Liu J. Epigenetics and Signaling Pathways in Glaucoma. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:5712341. DOI: 10.1155/2017/5712341
78. Mohanty K., Dada R., Dada T. Oxidative DNA damage and reduced expression of DNA repair genes: Role in primary open angle glaucoma (POAG) *Ophthalmic Genet.* 2017;38(5):446–450. DOI: 10.1080/13816810.2016.1261904
79. Sorkhabi R., Ghorbanihaghjo A., Javazadeh A., Rashtchizadeh N., Moharrery M. Oxidative DNA damage and total antioxidant status in glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2011;17:41–46.
80. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: Clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005;123(4):458–463. DOI: 10.1001/archoph.123.4.458
81. Himori N., Yanagimachi M.I., Omodaka K., Shiga Y., Tsuda S., Kunikata H., Nakazawa T. The Effect of Dietary Antioxidant Supplementation in Patients with Glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2021;15:2293–2300. DOI: 10.2147/OPTH.S314288
82. Garcia-Medina J.J., Rubio-Velazquez E., Lopez-Bernal M.D., Cobo-Martinez A., Zanon-Moreno V., Pinazo-Duran M.D., del-Rio-Vellosillo M. Glaucoma and Antioxidants: Review and Update. *Antioxidants*. 2020;9(11):1031. DOI: 10.3390/antiox9111031
83. Cuchra M., Markiewicz L., Mucha B., Pytel D., Szymanek K., Szmraj J., Szaflik J., Szaflik J.P., Majsterek I. The role of base excision repair in the development of primary open angle glaucoma in the Polish population. *Mutat. Res./Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2015;778:26–40. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.003
84. Saccà S.C., Gandolfi S., Bagnis A., Manni G., Damonte G., Traversono C.E., Izzotti A. From DNA damage to functional changes of the trabecular meshwork in aging and glaucoma. *Ageing Res. Rev.* 2016;29:26–41. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.012
85. Inoue-Yanagimachi M., Himori N., Sato K., Kokubun T., Asano T., Shiga Y., Tsuda S., Kunikata H., Nakazawa T. Association between mitochondrial DNA damage and ocular blood flow in patients with glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2018;103(8):1060–1065. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2018-312356
86. Sundaresan P., Simpson D.A., Sambare C., Duffy S., Lechner J., Dastane A., Dervan E.W., Vallabh N., Chelkerkar V., Deshpande M. et al. Whole-mitochondrial genome sequencing in primary open-angle glaucoma using massively parallel sequencing identifies novel and known pathogenic variants. *Genet. Med.* 2015;17(4):279–284. DOI: 10.1038/gim.2014.121
87. He S., Li X., Chan N., Hinton D.R. Review: Epigenetic mechanisms in ocular disease. *Mol. Vis.* 2013;19:665–674.
88. McDonnell F.S., McNally S.A., Clark A.F., O'Brien C.J., Wallace D.M. Increased global DNA methylation and decreased TGFβ1 promoter methylation in glaucomatous lamina cribrosa cells. *J. Glaucoma.* 2016;25(10):e834–e842. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000453
89. Mozaffarieh M., Schoetzau A., Sauter M., Grieshaber M., Orgül S., Golubnitschaja O., Flammer J. Comet assay analysis of single-stranded DNA breaks in circulating leukocytes of glaucoma patients. *Mol. Vis.* 2008;14:1584–1588.
90. Tuxworth R.I., Taylor M.J., Anduaga A.M., Hussien-Ali A., Chatzimathaiou S., Longland J., Thompson A.M., Almutiri S., Alifragis P., Kyriacou C.P. et al. Attenuating the DNA damage response to double-strand breaks restores function in models of CNS neurodegeneration. *Brain Commun.* 2019;1(1):fcz005. DOI: 10.1093/braincomms/fcz005
91. Mah L.J., El-Osta A., Karagiannis T. gammaH2AX: A sensitive molecular marker of DNA damage and repair. *Leukemia.* 2010;24(4):679–686. DOI: 10.1038/leu.2010.6
92. Yan Z., Liao H., Deng C., Zhong Y., Mayeesa T.Z., Zhuo Y. DNA damage and repair in the visual center in the rhesus monkey model of glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2022;219:109031. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109031
93. Madabhushi R., Pan L., Tsai L.-H. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron.* 2014;83(2):266–282. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.06.034
94. Tang Z., Zhang S., Lee C., Kumar A., Arjunan P., Li Y., Zhang F., Li X. An optic nerve crush injury murine model to study retinal ganglion cell survival. *J. Vis. Exp.* 2011;50:2685. DOI: 10.3791/2685

Поступила 15.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Гайсина Гульназ Олеговна (Gaisina Gulnaz O.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-0047-1382>

Лучникова Юлия Алексеевна (Luchnikova Yulia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0004-0353-1111>

Хрущева Анастасия Валерьевна (Khrushcheva Anastasia V.) — ассистент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0008-8765-2154>

Руфуллаева Лейла Хабилевна (Rufullayeva Leila H.) — ординатор, Ростовский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0005-0712-9944>

Тагирова Разида Ринатовна (Tagirova Rezeda R.) — аспирант кафедры медицинской биологии и генетики Института дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0008-8445-7679>

Мамедли Сона Этибаркызы (Mamedli Sona Etibarukyzy) — ординатор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, <https://orcid.org/0000-0002-7769-208X>

Ляшок Марина Юрьевна (Lyashok Marina Yu.) — аспирант кафедры медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0001-9401-0183>

Смородова Светлана Юрьевна (Smorodova Svetlana Yu.) — ординатор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Приволжского исследовательского медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0003-1236-1460>

Борискина Полина Алексеевна (Boriskina Polina A.) — ординатор кафедры офтальмологии медицинского института Тульского государственного университета, <https://orcid.org/0009-0005-6308-922X>

Ватулин Дмитрий Алексеевич (Vatulin Dmitry A.) — ординатор кафедры офтальмологии Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0002-7238-2776>

Лазаренко Анастасия Сергеевна (Lazarenko Anastasia S.) — студентка 6-го курса Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0006-9470-1829>

Магафурова Виолетта Алмазовна (Magafurova Violetta A.) — студентка 5-го курса Башкирского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0001-6949-3614>

Косинская Наталья Евгеньевна (Kosinskaya Natalia E.) — аспирант кафедры офтальмологии Ростовского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0009-3718-832X>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Сокогутун С.А., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Михайлов А.О., Барбашев М.Д.,
Барбашева Д.Ю., Александрова А.В., Хафизова Л.Я.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ВАКЦИНАЦИИ

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, Владивосток,
Россия

Цель: дать сравнительную характеристику клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у вакцинированных и невакцинированных пациентов. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ 160 историй болезни пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции (COVID-19), из них 80 человек невакцинированных и 80 вакцинированных препаратами «ЭпиВакКорона», «КовиВак» и «Гам-Ковид-Вак».

Результаты. Вакцинация против COVID-19 не позволяет полностью исключить возможность заражения вирусом, однако есть ряд существенных преимуществ и отличий в течении коронавирусной инфекции среди вакцинированных пациентов. Продолжительность заболевания в среднем составляла около 2 нед. и у невакцинированных лиц — $18,1 \pm 0,4$ сут. Вакцинированные пациенты вне зависимости от примененного препарата достоверно выздоравливали раньше. Признаков наличия полисегментарной пневмонии не отмечалось у 21,3% вакцинированных. Респираторная поддержка продолжалась у невакцинированных пациентов в течение $6,0 \pm 0,3$ дней, а у вакцинированных «ЭпиВакКорона» — $4,4 \pm 0,7$ дня, «КовиВак» — $3,5 \pm 0,6$ дня, «Гам-Ковид-Вак» — $3,2 \pm 0,4$ дня, что достоверно ниже показателей для лиц контрольной группы ($p < 0,05$). **Заключение.** Клинически COVID-19 у вакцинированных пациентов протекал в более легкой форме по сравнению с невакцинированными, у которых наиболее частыми симптомами отмечены слабость, кашель и наблюдалось обширное повреждение легких.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; SARS-CoV-2; COVID-19; вакцинация.

Для цитирования: Сокогутун С.А., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Михайлов А.О., Барбашев М.Д., Барбашева Д.Ю., Александрова А.В., Хафизова Л.Я. Сравнительная характеристика клинического течения новой коронавирусной инфекции в зависимости от статуса вакцинации. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):483–488.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-483-488>

Для корреспонденции: Сокогутун Светлана Анатольевна — e-mail: sokotun.s@mail.ru

Sokotun S.A., Simakova A.I., Plekhova N.G., Mikhailov A.O., Barbashev M.D.,
Barbasheva D.Yu., Alexandrova A.V., Hafizova L.Ya.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION DEPENDING ON THE VACCINATION STATUS

Pacific State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 690002, Vladivostok, Russia

Objective: to provide a comparative analysis of clinical manifestations of the new coronavirus infection in vaccinated and unvaccinated patients. **Materials and methods.** A retrospective analysis of 160 medical histories of patients with laboratory-confirmed diagnosis of coronavirus infection (COVID-19) was presented, including 80 unvaccinated individuals and 80 vaccinated with “EpiVacCorona”, “CoviVac”, and “Gam-COVID-Vac” vaccines. **Results.** Vaccination against COVID-19 does not completely eliminate the possibility of infection with the virus, but there are a number of significant advantages and differences in the course of coronavirus infection among vaccinated patients. The duration of the disease on average was about 2 weeks, and for unvaccinated individuals — 18.1 ± 0.4 days. Vaccinated patients, regardless of the vaccine used, recovered significantly earlier. Signs of polysegmental pneumonia were not observed in 21.3% of vaccinated patients. Respiratory support lasted for 6.0 ± 0.3 days in unvaccinated patients, and for vaccinated individuals with “EpiVacCorona” — 4.4 ± 0.7 days, “CoviVac” — 3.5 ± 0.6 days, “Gam-COVID-Vac” — 3.2 ± 0.4 days, which was significantly lower than the indicators for the control group ($p < 0.05$). **Conclusion.** Clinically, COVID-19 in vaccinated patients was milder compared to unvaccinated individuals, who most commonly experienced weakness, coughing, and extensive lung damage.

Key words: coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19; vaccination.

For citation: Sokotun S.A., Simakova A.I., Plekhova N.G., Mikhailov A.O., Barbashev M.D., Barbasheva D.Yu., Alexandrova A.V., Hafizova L.Ya. Comparative characteristics of the clinical course of a new coronavirus infection depending on the vaccination status. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):483–488. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-483-488>

For correspondence: Svetlana A. Sokotun — e-mail: sokotun.s@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Появление и распространение коронавирусной инфекции в мире поставило перед специалистами здравоохранения проблемы быстрой диагностики и оказания своевременной медицинской помощи больным при тяжелых формах заболевания. Для ограничения пандемического распространения SARS-CoV-2 вакцинация имеет решающее значение, но значительное недоверие к мерам профилактики среди населения представляет серьезную проблему [1, 2]. Тем не менее приобретенный иммунитет определяет восприимчивость к заражению, степени тяжести заболевания, скорости элиминации вируса и формированию клеток памяти и защитной реакции организма при повторном инфицировании SARS-CoV-2. Так, когортное сравнительное исследование заболеваемости среди невакцинированных и вакцинированных лиц, проведенное в 2022 г. в Калифорнии и Нью-Йорке, показало высокие показатели у непривитых пациентов [6]. Также установлено, что однократная доза вакцины предотвращает возникновение инфекции на 78,6%, количество госпитализаций на 87,6% и смертей на 84,7% [7]. По результатам промежуточных итогов 3-й фазы для более чем 20 000 участников испытаний российская вакцина «Гам-Ковид-Вак» (торговая марка «Спутник V») зарекомендовала себя положительно. Применение этой вакцины показало длительное защитное действие во всех возрастных группах населения [3]. «Спутник V» и «Спутник лайт» предотвратили около 58% и 50% случаев заражения дельта-штаммом SARS-CoV-2, тогда как для вакцины «Ковивак» этот показатель оказался несколько ниже — 38% [5]. Согласно данным метаанализа 2021 г., применение вакцины «Гам-Ковид-Вак» не вызывает побочных эффектов и защищает от тяжелого течения инфекции, вызванного вирусом SARS-CoV-2 [4, 8]. Вакцина на 91,6% эффективна против COVID-19 и в 100% случаев эффективна против тяжелых форм COVID-19 [4]. Вакцины «Ковивак» и «ЭпиВакКорона» также показали хорошую переносимость и безопасность [9, 10].

По данным французского исследования, у вакцинированных пациентов заболевание, вызванное дельта-штаммом коронавируса SARS-CoV-2, протекало в более легкой форме [11]. В исследовании Getting Vaccinated Helps: Prospective Study Reveals Lower CT Severity Scores amongst COVID Vaccine Recipients показано, что объем поражения легких (данные компьютерной томографии (КТ)) существенно ниже у вакцинированных пациентов по сравнению с невакцинированными [12]. Отечественные вакцины ввиду высокой доступности и безопасности остаются перспективными для использования в клинической практике. В связи с важностью профилактических мероприятий при COVID-19 вакцинация является наиболее значимой, так как ее применение не только предотвращает заболевание, но и оказывает влияние на тяжесть течения болезни и смертность [13, 14]. С этих позиций представляет интерес проведение анализа клинической картины у вакцинированных и невакцинированных пациентов.

Цель исследования. Дать сравнительную характеристику клинических проявлений новой коронавирусной

инфекции у вакцинированных и невакцинированных пациентов в Приморском крае.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование 160 медицинских карт стационарных больных, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (код МКБ-10: U07.1) в инфекционное отделение ГБУЗ «ККБ № 2» в период 2020–2021 гг. Возраст пациентов составил от 45 до 85 лет (средний возраст $62,3 \pm 12,3$ года), среди которых преобладали женщины (63,7%). Группу сравнения составили невакцинированные пациенты в возрасте от 45 до 85 лет (80 человек). Средний возраст в данной группе был сопоставим с первой группой — $56,7 \pm 1,9$ года, также преобладали женщины (60%). Критериями включения в исследование медицинских карт служили: наличие в материале из носоглотки вируса SARS-CoV-2, подтвержденного ПЦР-анализом, сведения о полном завершении за 2 мес. и более до заболевания курса вакцинации (препараты «ЭпиВакКорона», «КовиВак» «Гам-Ковид-Вак») от коронавирусной инфекции или его отсутствию, возраст пациентов старше 18 лет. Критерии исключения: наличие положительных данных анализа крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, беременность или кормление грудью, существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, аутоиммунные заболевания, серьезная активная бактериальная, грибковая, вирусная инфекция, активный или латентный туберкулез, острый коронарный синдром, наличие редких, интерстициальных и генетически детерминированных заболеваний легких.

Медицинские карты были подразделены на 4 группы: 1-ю группу составили карты пациентов ($n = 33$), вакцинированных «ЭпиВакКорона» (ФБУН ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирск, Россия), препаратом на основе пептидных антигенов SARS-CoV-2; 2-ю группу — карты лиц ($n = 20$), вакцинированных «КовиВак» (компания «Нанолек», Москва, Россия) — препаратом, включающим инактивированный целновирионный очищенный концентрат; 3-ю группу — карты пациентов ($n = 27$), вакцинированных «Гам-Ковид-Вак» (торговая марка «Спутник V», ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия) — комбинированным векторным препаратом, содержащим рекомбинантные вектора аденовируса человека 26-го и 5-го серотипов, несущих ген белка S вируса SARS-CoV-2; 4-ю группу — невакцинированные пациенты ($n = 80$). Проанализированы данные о длительности заболевания, продолжительности госпитализации больных, клинических формах, результатах инструментальных методов исследования, наличии и длительности респираторной поддержки.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты

Средний возраст вакцинированных пациентов трех групп составил $68,9 \pm 1,4$, $67,6 \pm 3,7$ и $64,3 \pm 2,6$ года соответственно, невакцинированных — $56,7 \pm 1,9$ года. При анализе сроков возникновения заболевания от момента вакцинации было установлено, что подавляющее большинство обследуемых заболели спустя 4 мес. и более. Наименьший период до заболевания определен у пациентов, вакцинированных препаратом «ЭпиВак-Корона», показатель составил $16,7 \pm 2,05$ нед., а наибольший у лиц, вакцинированных «Гам-Ковид-Вак», — $22,7 \pm 1,6$ нед. Отмечалось достоверное различие между показателями периода от окончания вакцинации до заболевания для пациентов, привитых «ЭпиВакКорона» и «КовиВак», по сравнению с вакцинированными «Гам-Ковид-Вак» ($p < 0,05$). Следует отметить, что в группе пациентов, вакцинированных вакциной «КовиВак», обнаружены случаи начала заболевания минимально через 2–4 нед., тогда как у остальных привитых лиц такого срока не наблюдалось.

Продолжительность заболевания в среднем составляла около 2 нед., а у невакцинированных пациентов $18,1 \pm 0,4$ сут. Вне зависимости от примененного препарата привитые лица достоверно выздоравливали раньше. Период болезни составил в 1-й группе $15,4 \pm 0,6$ дня, во 2-й — $16,1 \pm 0,7$ и в 3-й — $14,1 \pm 0,7$. Продолжительность стационарного лечения невакцинированных пациентов была длительной и составила $11,4 \pm 0,5$ койко-дня, однако достоверное снижение этого показателя было зафиксировано у пациентов, вакцинированных препаратом «КовиВак», — $8,7 \pm 0,6$ койко-дня ($p < 0,05$).

Мультиспиральная компьютерная томография (МС КТ) проводилась пациентам с первого дня поступления в круглосуточный стационар. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), определялась площадь поражения легочной ткани [15]. Признаков наличия полисегментарной пневмонии не отмечено у 21,3% вакцинированных пациентов (КТ-0). Вовлечение легочной ткани в процесс поражения не превышало 60% (КТ-3) и составляло в 1-й

группе привитых лиц $35,9 \pm 14,6\%$ (КТ-2–3), во 2-й группе $35,6 \pm 19,4\%$ (КТ-2–3) и $31,3 \pm 15,5\%$ (КТ-2–3) в 3-й, тогда как у невакцинированных этот параметр доходил в некоторых случаях до 100% (КТ-4).

Нами было проанализировано наличие основных клинических симптомов у пациентов, а именно: частота встречаемости лихорадки, слабости, кашля, одышки, болей в грудной клетке, нарушения сознания, саднения в горле и за грудиной, а также жидкого стула. У всех невакцинированных пациентов и лиц, привитых препаратом «ЭпиВакКорона», отмечалось повышение температуры до фебрильных значений. У одного невакцинированного пациента в течение 2 дней наблюдалась резистентная к глюкокортикоидам и антипиретикам гипертермия до 42°C , что сопровождалось выраженными нарушениями периферического кровообращения, болевым синдромом в грудной клетке, разлитыми болями в животе и развитием дыхательной недостаточности 2-й степени при отсутствии изменений в легких по данным МС КТ, сделанной накануне поступления в стационар. В динамике после купирования лихорадки на повторном МС КТ выявлена пневмония КТ тяжесть 2–3, что объясняло быстро прогрессирующую дыхательную недостаточность. У пациентов, вакцинированных препаратом «КовиВак», лихорадка наблюдалась в 65% случаев. Наименьший процент повышения температуры (58%) отмечен у лиц, привитых «Гам-Ковид-Вак». При этом жалобы на слабость в 100% случаев наблюдались у пациентов трех анализируемых групп, что являлось проявлением выраженного астенического синдрома. У лиц после вакцинации «Гам-Ковид-Вак» наличие слабости отмечено у 81%. Хочется подчеркнуть, что слабость у пациентов часто достигала такой степени выраженности, что ограничивала физическую активность в пределах палаты и являлась основной причиной для обращения за медицинской помощью.

Кашель значительно чаще наблюдался у невакцинированных пациентов (100%), реже у пациентов 2-й группы («КовиВак») — 80% и 3-й группы («Гам-Ковид-Вак») — 71% и наименьший показатель отмечен у лиц 1-й группы («ЭпиВакКорона») — 47%. Очень ча-

Основные показатели, характеризующие течение болезни COVID-19

Параметр	Вакцинированные пациенты			Невакцинированные пациенты
	«ЭпиВакКорона»	«КовиВак»	«Гам-Ковид-Вак»	
Возраст (годы)	$68,9 \pm 1,4$	$67,6 \pm 3,7$	$64,3 \pm 2,6$	$56,7 \pm 1,9$
Период от вакцинации до инфицирования (нед.)	$16,7 \pm 2,05$	$17,8 \pm 1,8$	$22,7 \pm 1,6^*$	–
Длительность болезни (сут)	$15,4 \pm 0,6^*$	$16,1 \pm 0,7^*$	$14,1 \pm 0,7^*$	$18,1 \pm 0,4$
Койко-дни в стационаре (сут)	$10,6 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,6^*$	$9,2 \pm 0,9$	$11,4 \pm 0,5$
Прогрессирование дыхательной недостаточности (%)	42,4	40	33,3	60
Дни на респираторной поддержке (сут)	$4,4 \pm 0,7^*$	$3,5 \pm 0,6^*$	$3,2 \pm 0,4^*$	$6,0 \pm 0,3$
Поражение легочной ткани (%)	$35,9 \pm 14,6$	$35,6 \pm 19,4$	$31,3 \pm 15,5$	$51,3 \pm 23,9$

Примечание: * — различие между показателями достоверно при $p < 0,05$.

сто (до 90% случаев) кашель наблюдался на протяжении всего времени суток и был в начале болезни сухой, над-рывный, приступообразный как рефлекторного характера, так и связанный с развитием трахеита. Это требовало назначения противокашлевой терапии нейролептиками ввиду неэффективности терапии муколитиками и ненаркотическими противокашлевыми средствами. В большинстве случаев отхождение мокроты было затруднено, мокрота была преимущественно слизистая, вязкая. У пациентов сохранялся кашель и после выписки из стационара в течение длительного времени — до нескольких месяцев.

Одышка как основной клинический признак дыхательной недостаточности у невакцинированных и привитых «КовиВак» пациентов наблюдалась в 55%. У лиц, вакцинированных «ЭпиВакКорона» одышка отмечена в 39% случаев. Часто одышка усиливалась внезапно на 2–3-й день госпитализации и сопровождалась значительным снижением сатурации, что требовало назначения респираторной поддержки увлажненным кислородом со скоростью потока от 5 до 15 л/мин через лицевую маску. Прогрессирование дыхательной недостаточности у невакцинированных лиц отмечалось в 60% случаев, в 1-й группе вакцинированных — у 42,4%, во 2-й — у 40%, в 3-й — у 33,3%. На фоне нарастающей дыхательной недостаточности пациенты не могли принимать пищу и говорить, в связи с чем на время еды применялась непрерывная оксигенация через назальные кислородные канюли и после продолжалась через лицевые маски. Одышка носила смешанный характер, иногда достигая 34 дыхательных движений в минуту, и сопровождалась чувством «нехватки воздуха», страхом смерти, тревоги и требовала перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и начала неинвазивной вентилизации легких. Характерно, что после купирования явлений дыхательной недостаточности пациенты продолжали субъективно ощущать чувство «нехватки воздуха» и тревоги еще на протяжении одной-двух недель. Респираторная поддержка пациентов осуществлялась в непрерывном круглосуточном режиме и продолжалась у невакцинированных в течение $6,0 \pm 0,3$ дня, у вакцинированных 1-й группы — $4,4 \pm 0,7$ дня, 2-й группы — $3,5 \pm 0,6$ дня, 3-й группы — $3,2 \pm 0,4$ дня, что достоверно ниже показателей контрольной группы.

Клиническая характеристика коронавирусной инфекции у вакцинированных и невакцинированных пациентов

Боли в грудной клетке у пациентов всех анализируемых групп встречались в небольшом количестве — от 11% в 3-й группе («Гам-Ковид-Вак») до 34% во 2-й («КовиВак»). У невакцинированных лиц жалобы на боли в грудной клетке отмечены у 21%, были постоянными, малой и средней интенсивности (по визуально-аналоговой шкале от 2 до 4 баллов), усиливающиеся при глубоком дыхании с обеих сторон грудной клетки, преимущественно в области проекции нижних долей легких. Нарушения сознания (делирий, онейроид, количественные

расстройства сознания в виде оглушения, сопора, ступора и сумеречное расстройство сознания) встречались только в группе невакцинированных пациентов и составили 27%. Ранее, до поступления в стационар, обследуемые не обнаруживали расстройств сознания в течение жизни. Это были пациенты преимущественно старшей возрастной группы (старше 65 лет) с наличием сопутствующих сосудистых и нейродегенеративных заболеваний головного мозга. В структуре психопатологических синдромов встречались профессиональный делирий у 4 пациентов, мусситирующий делирий у 3, онейроидный синдром был у 2 человек с наличием развернутых картин фантастических сновидных и истинных галлюцинаторных зрительных и слуховых переживаний, переплетающихся с реальностью, со сценами угрозы для жизни. Сумеречное расстройство наблюдалось у 2 пациентов с эпилепсией. Расстройства сознания возникали у обследуемых в острый период болезни и длились в среднем до 3 дней, в большинстве случаев на фоне фебрильной лихорадки.

Катаральный синдром в виде саднения в горле и за грудиной чаще наблюдался у невакцинированных пациентов и лиц третьей группы («Гам-Ковид-Вак») (в каждой группе по 38%). На фоне вакцинации «ЭпиВак-Корона» данный синдром обнаружен у 32% пациентов, а у привитых «КовиВак» — лишь в 15% случаев. Жидкий стул также чаще встречался у невакцинированных пациентов — у 33%, у вакцинированных он наблюдался от 14 до 22%. Как правило, диарейный синдром возникал на 3–5-й день болезни и длился в некоторых случаях до 20 дней, имел характер водянистого, без твердых частиц (тип 7 по Бристольской шкале) или пористого, пушистого с рваными кусочками (тип 6 по Бристольской шкале), иногда с наличием примесей слизи, до 12–14 раз в сутки [16]. Дефекация сопровождалась схваткообразными болями в животе без тенезмов, которые проходили после ее окончания, но оставляли ощущение «неполного опорожнения» кишечника. В половине процентов случаев в испражнениях определялись токсины А и В *Clostridium difficile*, что расценивалось, как активация условно-патогенной флоры на фоне вирусной инфекции, и дополнительно назначался метронидазол в стандартных дозировках 1500 мг в сутки в течение 7 дней. При этом уже в течение первого дня приема с заметным эффектом — на второй день — стул становился более оформленным и уменьшалась частота дефекаций.

Обсуждение

Полученные нами результаты показывают, что вакцинация против COVID-19 не позволяет полностью исключить возможность заболевания, однако есть ряд существенных преимуществ и отличий в клиническом течении коронавирусной инфекции среди привитых пациентов. Во-первых, период от введения последней дозы вакцины до появления заболевания оказался достоверно длильнее у лиц, вакцинированных «Гам-Ковид-Вак», по сравнению с пациентами, привитыми другими препаратами. Данный факт может быть обусловлен большей

иммуногенностью препарата и развитием поствакцинального клеточного и гуморального иммунного ответа с высокой долей сероконверсии [17]. Во-вторых, продолжительность заболевания у вакцинированных лиц меньше, что статистически подтверждается различием с показателем для невакцинированных. По всей видимости, предшествующая вакцинация стимулирует образование основных компонентов противовирусного иммунитета, а именно: рецептор-связывающих доменов иммуноглобулинов (RBD) IgG, RBD IgA, В-клеток памяти, с появлением SARS-CoV-2-специфических CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток. Причем каждый из этих компонентов иммунологической памяти к вирусу SARS-CoV-2 демонстрирует различную кинетику, время их концентрации и может снижаться по разным причинам. Первичное знакомство с компонентами вирусного агента при вакцинации обеспечивает более быструю реакцию клеточного и гуморального иммунитета в дальнейшем, что проявляется уменьшением сроков болезни [18, 19]. В-третьих, взаимодействие коронавируса SARS-CoV-2 с паренхимой легочной ткани приводит к специфическим условиям для миграции и накопления иммунных клеток, что в итоге заканчивается повреждением легких. Вирусиндуцированная активация нейтрофилов сопровождается их миграцией к месту внедрения вируса и выбросом первичных и вторичных гранул, содержащих коллагеназу и эластазу, которая необходима в норме для эффективной утилизации фагоцитированных антигенов. Однако, воздействуя на ткань легких, указанные протеазы ферментируют и расщепляют основные структурные белки базальных мембран эндотелиоцитов и альвеолоцитов, а также компоненты межклеточного матрикса, что приводит к повышению проницаемости аэрогематического барьера, пропотеванию жидкости в просвет альвеол и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов. Данные патофизиологические процессы клинически приводят к появлению и прогрессированию дыхательной недостаточности вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Среди вакцинированных пациентов, вероятно за счет наличия некоторого количества вируснейтрализующих антител после вакцинации, вирусная агрессия в отношении легочной ткани снижалась, и клинически отмечалось меньшее количество случаев прогрессирования дыхательной недостаточности и потребности в респираторной поддержке. Также наблюдалась меньшая продолжительность времени респираторной поддержки среди вакцинированных.

Развитие системного гипервоспаления при коронавирусной инфекции, обозначаемого терминами «синдром активации макрофагов (MAS)» и «цитокиновый шторм», а также «вторичный гемофагоцитарный лимфогистоцитоз», носит патологический дисрегуляторный характер и сопровождается синтезом широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов, отражающих патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунитета. Клинические проявления коронавирусной инфекции в виде лихорадки, болей в грудной клетке, кашля, жидкого стула, слабости, одышки обусловлены

полиорганной недостаточностью, опосредованной действием цитокинов. Отличительными особенностями в клинической картине у вакцинированных пациентов отмечено отсутствие нарушений сознания, менее выраженная и не такая длительная лихорадка, а также более редкий кашель. Данные находки можно объяснить меньшим повреждением мукоцилиарного эпителия нижних дыхательных путей и меньшей частотой встречаемости проявлений нейротоксичности (как собственно вирусотоксичности, так и иммуноопосредованного нейровоспаления) [20].

Заключение

Вакцинация остается самым безопасным и эффективным способом предотвратить инфекционные заболевания, в том числе COVID-19, а также тяжелые формы и связанные с ними осложнения. Вакцины доказали свою эффективность в снижении тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Troiano G., Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. *Public Health*. 2021;194:245–251. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.02.025
2. Bendau A., Plag J., Petzold M.B., Ströhle A. COVID-19 vaccine hesitancy and related fears and anxiety. *Int. Immunopharmacol.* 2021;97:107724. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107724
3. Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642–643. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
4. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8
5. Barchuk A., Bulina A., Cherkashin M., Berezina N., Rakova T., Kuplevatskaya D., Stanevich O., Skougarevskiy D., Okhotin A. COVID-19 vaccines effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 Delta variant infection: a population based case control study in St. Petersburg, Russia. *MedRxiv*. 2022. DOI: 10.1101/2022.01.24.22269714
6. León T.M., Dorabawila V., Nelson L. et al. COVID-19 cases and hospitalizations by COVID-19 vaccination status and previous COVID-19 diagnosis — California and New York, May — November 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022;71:125–131. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104e1
7. González S., Olszevicki S., Salazar M., Calabria A., Regairaz L., Marín L., Campos P., Varela T., Martínez V.V.G., Ceriani L., Garcia E., Kreplak N., Pifano M., Estenssoro E., Marsico F. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60–79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101126. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101126
8. Rothschild V., Hirsh-Racah B., Miskin I., Muszkat M., Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021;11(1):22777. DOI: 10.1038/s41598-021-02321-z
9. Ishmukhametov A.A., Siniugina A.A., Yagovkina N.V., Kuzubov V.I., Zakharov K.A. et al. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion vaccine CoviVac against COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial. Posted February 09, 2022. *medRxiv*. 2022.02.08.22270658; DOI: 10.1101/2022.02.08.22270658
10. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Мелехина Е.В., Углева С.В., Погорелова О.О., Омарова Х.Г., Николаева С.В., Усенко Д.В. Первый опыт вакцинопрофилактики

- тики коронавирусной инфекции COVID-19 пептидной вакциной «ЭпиВакКорона». 2021. [Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Melekhina E.V., Ugleva S.V., Pogorelova O.O., Omarova H.G., Nikolaeva S.V., Usenko D.V. The first experience of vaccine prevention of coronavirus infection COVID-19 with the peptide vaccine “EpiVacCorona”. 2021. (In Russian)]. URL: <https://covid19-preprints.microbe.ru/article/249> DOI: 10.21055/preprints-3111945
11. Bosetti P., Tran Kiem C., Andronico A. et al. Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France. *BMC Med.* 2022;20(1):33. DOI: 10.1186/s12916-022-02235-1
 12. Joshi P.C., Jahanvi V., Mahajan M.S., Patil N.C.G., Moradiya P.G., Pawar S.N. Getting vaccinated helps: prospective study reveals lower ct severity scores amongst COVID vaccine recipients. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2022;31(4):888–892. Published 2022 Jan 10. DOI: 10.1055/s-0041-1741052
 13. Sadarangani M., Abu Raya B., Conway J.M. et al. Importance of COVID-19 vaccine efficacy in older age groups. *Vaccine.* 2021;39(15):2020–2023. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.03.020
 14. Johnson A.G., Amin A.B., Ali A.R. et al. COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence — 25 U.S. Jurisdictions, April 4 — December 25, 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2022;71:132–138. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104e2external
 15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 (18.08.2022). [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” Version 16 (08/18/2022). (In Russian)].
 16. Сахоненко Л.В., Мокшина М.В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021;2:99–100. [Sakhonenko L.V., Mokshina M.V. Clinical features of the gastrointestinal tract lesion in patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Pacific Medical Journal.* 2021;2:99–100. (In Russian)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2021-2-99-100
 17. Schwarzkopf S., Krawczyk A., Knop D. et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG. *Emerging Infectious Diseases.* 2021;27(1):122–129.
 18. Dan J.M., Mateus J., Kato Y. et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv.* [Preprint]. 2020. DOI: 10.1101/2020.11.15.383323
 19. Hope J.L., Bradley L.M. Immune responses to SARS-CoV-2 reveal regulation and dynamics of lymphocytes. *Science.* 2021;371(6528):464–465. DOI: 10.1126/science.abf6446
 20. Военнов О.В., Загреков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020;3:15–26. [Voennov O.V., Zagrekov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanisms of pulmonary injury development in patients with new coronavirus infection (literature review). *Medical almanac.* 2020;3:15–26. (In Russian)].

Поступила 20.12.2022

Информация об авторах Information about the authors

Сокогут Светлана Анатольевна (Sokotun Svetlana A.) — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3807-3259>

Симакова Анна Ивановна (Simakova Anna I.) — д-р мед. наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-3334-4673>

Плехова Наталья Геннадьевна (Plekhoval Natalia G.) — д-р биол. наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8701-7213>

Михайлов Александр Олегович (Mikhailov Alexander O.) — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-2719-3629>

Барбашев Максим Дмитриевич (Barbashev Maxim D.) — студент 6-го курса, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Барбашева Диана Юрьевна (Barbasheva Diana Yu.) — студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Александрова Ангелина Владимировна (Alexandrova Angelina V.) — студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Хафизова Лейла Яшар кызы (Hafizova Leila Yashar kyzy) — студентка 6-го курса, ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России

Самородская И.В.¹, Афанасенкова Т.Е.²

ДИНАМИКА И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ В ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 г.

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

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Смоленск, Россия

Цель: оценка вариабельности и динамики смертности населения от заболеваний печени и желчных путей в регионах России за 2019–2021 гг. **Материал и методы.** Данные Росстата о числе умерших по форме С51 и о среднегодовой численности населения по одногодичным возрастным группам по полу и возрасту. Рассчитаны стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) по 12 причинам смерти, относящимся к заболеваниям печени и желчевыводящим путям и учитываемым в Краткой номенклатуре причин смерти Росстата (КНПСР) по 82 регионам РФ. **Результаты.** Средние значения СКС от всех заболеваний печени и желчевыводящих путей в 2020 ($42,4 \pm 11,9$ на 100 тыс. населения) и 2021 г. ($42,8 \pm 13,2$) были выше, чем в 2019 г. ($39,4 \pm 11,4$), в 38 регионах отмечалось ежегодное увеличение, в 7 — снижение и в 37 наблюдалась разнонаправленная динамика. Вклад заболеваний печени в смертность от всех причин составил $3,95 \pm 0,91\%$ в 2019 г., $3,65 \pm 0,85\%$ в 2020 г. и $3,26 \pm 0,92\%$ в 2021 г. Наибольшие значения СКС зарегистрированы от фиброза и цирроза печени, а наименьшие СКС — от острых гепатитов. По данным 2021 г., между регионами отмечена значительная вариабельность СКС: максимальный СКС от рака печени отличался от минимального более чем в 14 раз; от фиброза и цирроза печени — в 25 раз. Высказаны гипотезы, объясняющие причины выявленных различий. **Выводы.** Значительная вариабельность региональных СКС не позволяет говорить об устойчивой тенденции к снижению смертности от указанных причин.

Ключевые слова: смертность; рак; гепатит; цирроз печени; холецистит.

Для цитирования: Самородская И.В., Афанасенкова Т.Е. Динамика и вариабельность региональных показателей смертности от заболеваний печени и желчных путей в период с 2019 по 2021 г. *Клиническая медицина.* 2023;101(9–10):489–495.

DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>

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

Samorodskaya I.V.¹, Afanasenkova T.E.²

DYNAMICS AND VARIABILITY OF REGIONAL MORTALITY RATES FROM LIVER AND BILIARY TRACT DISEASES IN THE PERIOD FROM 2019 TO 2021

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

²Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 214019, Smolensk, Russia

Objective: to assess the variability and dynamics of mortality from liver and bile duct diseases in the regions of Russia for the period of 2019–2021. **Materials and methods.** Rosstat data on the number of deaths according to form C51 and on the average annual population by one-year age groups by gender and age were used. Standardized mortality rates (SMRs) were calculated for 12 causes of death related to liver and bile duct diseases and included in the Brief Nomenclature of Causes of Death of Rosstat (BNCD) for 82 regions of the Russian Federation. **Results.** The mean SMRs from all liver and bile duct diseases in 2020 (42.4 ± 11.9 per 100,000 population) and 2021 (42.8 ± 13.2) were higher than in 2019 (39.4 ± 11.4), with annual increases observed in 38 regions, decreases in 7, and mixed trends in 37. The contribution of liver diseases to all-cause mortality was $3.95 \pm 0.91\%$ in 2019, $3.65 \pm 0.85\%$ in 2020, and $3.26 \pm 0.92\%$ in 2021. The highest SMRs were registered for liver fibrosis and cirrhosis, while the lowest SMRs were for acute hepatitis. Considerable variability in SMRs was observed between regions in 2021: the maximum SMR for liver cancer was more than 14 times higher than the minimum, while for liver fibrosis and cirrhosis it was 25 times higher. Hypotheses explaining the reasons for these differences are discussed. **Conclusions.** Significant regional variability in SMRs does not allow for a stable trend towards reducing mortality from these causes to be identified.

Key words: mortality; cancer; hepatitis; cirrhosis; cholecystitis.

For citation: Samorodskaya I.V., Afanasenkova T.E. Dynamics and variability of regional mortality rates from liver and biliary tract diseases in the period from 2019 to 2021. *Klinicheskaya meditsina.* 2023;101(9–10):489–495.

DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>

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 02.04.2023

Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения. На их долю приходится около 2 млн смертей в год во всем мире, 1 млн из-за осложнений цирроза печени и 1 млн из-за вирусного гепатита и ге-

патоцеллюлярной карциномы. Цирроз печени (ЦП) занимает 11-е место среди наиболее распространенных причин смерти в мире, а рак печени — 16-е место среди основных причин смерти [1]. Как причина смерти от он-

кологических заболеваний рак печени входит в тройку основных в 46 странах и в пятерку — в 90.

Прогнозируется, что в 2040 г. от рака печени в мире могут умереть 1,3 млн человек, что на 56,4% больше, чем в 2020 [2]. Однако в странах мира регистрируется значительная вариабельность как динамики, так и структуры смертности от заболеваний печени [3–5]. По данным проекта HERANEALTH, который объединяет данные 35 стран европейского региона, во Франции, Германии, Италии, Испания и других странах Южной и Западной Европы определяется тенденция к снижению смертности от заболеваний печени, в то время как в таких странах, как Болгария, Румыния, страны Прибалтики, отмечается рост смертности; в третьей группе стран (Нидерланды, Польша, Скандинавские страны и др.) уровень смертности остается стабильным. В странах Восточной и Южной Европы последние десятилетия характеризовались ростом смертности от вирусного гепатита, в то время как в странах Северной Европы от цирроза и рака печени на фоне злоупотребления алкоголем [6, 7]. Так, например, в Швеции наиболее частой причиной смерти, связанной с заболеваниями печени, была алкоголь-ассоциированная патология [8]. По данным F. Ye с соавт., в ряде стран нет тенденции к снижению смертности от цирроза печени, злоупотребления алкоголем и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом в большинстве стран мира благодаря применению противовирусных препаратов и вакцинации отмечается снижение смертности от хронического вирусного гепатита В [4, 9]. Публикаций о показателях смертности населения от заболеваний желчевыводящих путей (холецистит и желчнокаменная болезнь (ЖКБ)) найти не удалось; научные исследования в этой области посвящены этиологии, диагностике, лечению и хирургической летальности [12, 13].

Заболевания печени и желчевыводящих путей часто взаимосвязаны и имеют многофакторную природу. Так, к возникновению холангиокарциномы предрасполагает развитие хронического воспаления желчевыводящих путей. Известна связь первичного склерозирующего холангита, хронических паразитарных, бактериальных инфекций с вовлечением желчевыводящих путей, аденомы желчных протоков, билиарного папилломатоза, гепатолитиаза с раком желчевыводящих путей. Важными факторами риска рака печени являются хронические вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем и неалкогольная жировая болезнь печени [10]. В таких ситуациях, когда одно заболевание является следствием или фактором риска другого, правила определения первоначальной (основной) причины смерти при заполнении медицинских свидетельств о смерти четко не определены [11]. И это может оказывать влияние на показатели смертности от отдельных заболеваний печени.

Исходя из вышесказанного, определена **цель исследования**: оценка вариабельности и динамики смертности населения от заболеваний печени и желчных путей в регионах России за 2019–2021 гг.

Материал и методы

Использованы предоставленные по запросу ФГБУ «НМИЦ ТПМ» данные Росстата на основании Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР) о числе умерших по форме С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам» и о среднегодовой численности населения по одногодичным возрастным группам по полу и возрасту по 82 регионам РФ (отдельно не анализировали автономные округа, входящие в состав субъекта федерации). В КНПСР заболевания печени и желчных путей представлены двенадцатью учетными строками, каждая из которых содержит либо один, либо несколько 4-значных кодов МКБ-10 (табл. 1).

Стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) рассчитаны по Европейскому стандарту прямым методом стандартизации на 100 тыс. населения. В соответствии с рекомендациями Росстата использован старый Европейский стандарт [14]. Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» 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 № 201666114). После оценки распределения признака СКС на нормальность и выявления ненормального распределения сравнение среднерегionalных (среднеарифметическое значение СКС для 82 регионов \pm стандартное отклонение) величин СКС за 3 года выполнено с помощью критерия Краскелла–Уоллеса. Анализ корреляционной связи между региональными СКС от болезней органов пищеварения и злокачественными новообразованиями (ЗНО) желудочно-кишечного тракта проведен с помощью критерия Пирсона. Расчеты проводились с помощью программы SPSS (версия 26.0). Нулевую гипотезу о равенстве средних отвергали при $p < 0,01$.

Результаты

СКС в 2019 г. от всех перечисленных в табл. 1 заболеваний составил $39,36 \pm 11,39$ на 100 тыс. населения, в 2020 г. — $42,4 \pm 11,94$ и в 2021 г. — $42,84 \pm 13,2$ на 100 тыс. населения (минимум в 2021 г. 6,24 в Республике Ингушетия, а максимум — 84,1 в этом же году в Сахалинской области). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,14$). Несмотря на рост среднерегionalных значений СКС, только в 38 регионах отмечалось ежегодное (2020 г. по сравнению с 2019 г. и 2021 г. по сравнению с 2020 г.) увеличение смертности от заболеваний печени и желчевыводящих путей (Амурская, Белгородская, Владимирская, Воронежская, Иркутская, Камчатская, Кемеровская, Кировская, Костромская, Курганская, Ленинградская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Ростовская, Рязанская, Тверская, Томская, Тульская, Тюменская, Саратовская, Сахалинская, Ульяновская, Челябинская, Ярославская области; Приморский Ставропольский края; республики Башкортостан, Бурятия, Коми, Крым, Марий Эл, Мордовия, Якутия, Хакасия, Удмуртская Республика, Чукотский автономный округ).

Таблица 1

Среднерегинальные СКС от заболеваний печени и желчевыводящих путей (на 100 тыс. населения) 2019–2021 гг.

Наименование строки КНПСР	Среднерегинальный СКС (на 100 тыс. населения)		
	2019	2020	2021
Фиброз и цирроз печени (кроме алкогольного)	20,29 ± 6,96	22,74 ± 7,21	23,43 ± 8,1
Алкогольная болезнь печени (цирроз, гепатит, фиброз)	6,66 ± 5,26	7,27 ± 5,65	6,92 ± 5,45
ЗНО печени и внутрпеченочных желчных протоков	5,80 ± 2,69	5,85 ± 2,79	6,06 ± 2,84
Хронические вирусные гепатиты В	0,24 ± 0,97	0,28 ± 1,26	0,18 ± 0,56
Хронический вирусный гепатит С	0,93 ± 1,09	0,92 ± 1,13	0,81 ± 0,9
Острый вирусный гепатит С	0,00 ± 0,01	0,03 ± 0,18	0,01 ± 0,03
Острый гепатит А	0,01 ± 0,05	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03
Острый гепатит В	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,02
Прочие вирусные гепатиты	0,08 ± 0,12	0,08 ± 0,1	0,08 ± 0,12
Другие болезни печени (см. примечание)	3,57 ± 3,03	3,38 ± 3,08	3,64 ± 3,76
Желчнокаменная болезнь	1,41 ± 0,79	1,41 ± 0,85	1,27 ± 0,68
Холецистит	0,39 ± 0,23	0,44 ± 0,26	0,43 ± 0,44

Примечание: согласно КНПСР в данную учетную строку включены следующие коды МКБ: К71 (токсическое поражение печени), К72 (печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках), К73 (хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках), К75 (другие воспалительные болезни печени), К76 (другие болезни печени, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени).

В 7 регионах отмечалось последовательное снижение СКС от всех заболеваний печени (Архангельская и Смоленская области, республики Алтай, Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия–Алания, Чувашия). В остальных 37 регионах отмечалась неустойчивая динамика (снижение/рост в 2020 г. по сравнению с 2019 г. и противоположная направленность в 2021 г. по сравнению с 2020 г.).

Вклад заболеваний печени в смертность от всех причин уменьшился и составил $3,95 \pm 0,91\%$ в 2019 г., $3,65 \pm 0,85\%$ в 2020 г. и $3,26 \pm 0,92\%$ в 2021 г. (минимум 1,2–1,3% в Республике Ингушетия и Чеченской Республике и максимум 6,1–6,3% в Сахалинской и Ленинградской областях). Между СКС от всех причин и СКС от всех заболеваний печени выявлена корреляционная связь средней силы ($0,56$; $p < 0,001$). Только в Сахалинской области отмечались как наиболее высокие СКС от заболеваний печени, так и наиболее высокие доли в структуре смертности от всех причин.

В табл. 1 представлены среднерегинальные СКС от заболеваний печени (на 100 тыс. населения) по учетным строкам КНПСР за 2019–2021 гг.

В структуре смертности все 3 года наибольшие среднерегинальные значения СКС были от фиброза и ЦП, а наименьшие СКС — от острых гепатитов (гепатит А, С и В). По сравнению с 2019 г. в 2020 г. отмечен рост СКС от алкогольной болезни печени (алкогольный цирроз, гепатит, фиброз) с последующей тенденцией к снижению в 2021 г. Среднерегинальные значения СКС от фиброза и ЦП превышали все 3 года СКС от ЗНО, в то же время смертность от ЗНО печени сопоставима со смертностью от ассоциированных с алкоголем поражений печени. Однако в ряде регионов СКС от алкоголь-ассоциированной

патологии был значительно выше, чем от ЗНО печени и желчевыводящих путей (в 2019 г. — в 36 регионах, в 2020 г. — в 44 и в 2021 г. — в 41). Например, в Ивановской области все 3 года СКС от алкоголь-ассоциированной патологии был выше, чем от ЗНО печени и желчевыводящих путей в 6 раз и почти в 2 раза выше, чем от неалкогольного фиброза и ЦП. Однако в целом корреляционных связей между региональными СКС от ЗНО и СКС от фиброза и ЦП (как алкогольного, так и не ассоциированного с алкоголем) не выявлено.

Между регионами отмечается выраженная вариативность СКС по всем перечисленным видам патологии. Если коэффициент вариации между СКС от всех причин не превышал 14% (все 3 года наблюдения), то коэффициент вариации СКС от суммы всех заболеваний печени и желчевыводящих путей составил в 2019 г. 28,9%, в 2020 г. — 28,2% и 2021 г. — 30,8%. Максимальный коэффициент вариации между СКС зарегистрирован в 2021 г. от острого вирусного гепатита А (809%). Максимальный СКС от ЗНО печени и внутрпеченочных желчных протоков (Республика Якутия — 17,7 на 100 тыс. населения) отличался от минимального (Чеченская Республика) более чем в 14 раз (2019 г.); коэффициент вариации СКС от ЗНО печени и внутрпеченочных желчных протоков составил в 2019 г. 46,5%, в 2020 г. — 47,7% и 2021 г. — 46,9%. Максимальный СКС от фиброза и ЦП отличался от минимального в 25 раз в 2021 г. (максимум Сахалинская область — 62,6; Республика Ингушетия — 2,4 на 100 тыс. населения). Коэффициент вариации СКС от фиброза и ЦП (неалкогольного) в 2019 г. составил 31,2%, в 2020 г. — 31,7% и 2021 г. — 34,6%. В Республике Ингушетия за весь период не зарегистрировано ни одного случая смерти от алкогольной болезни

печени, в то время как в Ивановской области все 3 года регистрировались наиболее высокие СКС от данной патологии (26–27 на 100 тыс. населения), а коэффициент вариации СКС от алкоголь-ассоциированных болезней печени в 2019 г. составил 79,1%, в 2020 г. — 77,6% и 2021 г. — 78,7%.

Имеются значительные различия СКС и от вирусных гепатитов. Так, например, ни одного случая смерти от вирусных гепатитов за все 3 года не зарегистрировано в Магаданской области и Республике Калмыкия; за 2 года из трех в Курской, Липецкой, Астраханской областях, Чукотском автономном округе. Самые высокие уровни смертности от суммы всех вирусных гепатитов все 3 года регистрировались в Иркутской области, где СКС от вирусных гепатитов (8,1, 8,2 и 7,0 на 100 тыс. населения) был сопоставим СКС от ЗНО печени (6,6, 7,2 и 7,3 на 100 тыс. населения) и СКС от алкоголь-ассоциированной патологии печени (7,1, 8,9 и 9,0 на 100 тыс. населения). Другими регионами с высокими значениями СКС от вирусных гепатитов были Республики Тыва и Якутия. Однако СКС в регионах имели значительные различия даже от разных видов хронических вирусных гепатитов. Так, в 2019 г. СКС от хронического вирусного гепатита С превышал СКС от хронического вирусного гепатита В более чем в 40 раз в 3 регионах: Красноярском и Приморском краях и Челябинской области. Следует отметить, что СКС от острых вирусных гепатитов во всех регионах менее 1 на 100 тыс. населения (исключение Чукотский автономный округ — 1,6 на 100 тыс. в 2020 г.). Коэффициент вариации СКС от суммы всех вирусных гепатитов составил 143% в 2019 г., 153% в 2020 г. и 110% в 2021 г.

Аналогичным образом различались показатели смертности от ЖКБ и холецистита. Коэффициент вариации СКС от холецистита и ЖКБ все 3 года был

выше 50% (максимальный — 80% от холецистита в 2021 г.). Единственный регион, в котором все 3 года не зарегистрировано смертей от данной патологии — Республика Ингушетия; в Чукотском автономном округе не зарегистрировано смертей в 2019 и 2021 гг. Наиболее высокие СКС от ЖКБ регистрировались в Сахалинской области (4,5 и 5,4 на 100 тыс. населения) и Республике Тыва (4,3 и 3,8), а от холецистита — в 2019 г. в Республике Бурятия — 1,0 на 100 тыс. населения, в 2020 г. в Республике Коми — 1,5 на 100 тыс. населения и в 2021 г. — в Магаданской области — 1,7 на 100 тыс. населения.

В группе «другие болезни печени» коэффициент вариации в 2019 г. составил 80,7%, в 2020 г. — 91,3% и 2021 г. — 103,4%. В 2019 г. минимальные значения СКС (менее 1 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в 3 регионах, в 2021 г. таких регионов стало 8 (только в Москве все 3 года СКС < 1 на 100 тыс. населения), ни в одном регионе не было нулевых значений. Максимальные значения СКС все 3 года регистрировались в Республике Марий Эл (19,2, 22,3 и 26,2 на 100 тыс. населения).

В табл. 2 представлена структура смертности от 5 групп заболеваний печени и желчных протоков. Наибольший процентный вклад в смертность от заболеваний печени вносят фиброзы и ЦП — в среднем 70%, но между регионами отмечается значительная вариабельность процентного вклада каждой из групп причин в СКС от всех заболеваний печени. Так, максимальный вклад ЗНО в смертность от всех заболеваний печени отличался от минимума в 2021 г. в 7 раз, от фиброза и ЦП в 4 раза (2019 г.), а от других болезней печени в 36 раз (2019 г.).

Выявлена корреляционная связь средней силы между СКС (на 100 тыс. населения) и процентным вкладом этой группы причин в СКС от всех заболеваний печени: от фи-

Таблица 2

Среднерегиональный вклад 5 групп в смертность от заболеваний печени и желчных протоков (2019–2021 г.)

Среднерегиональный вклад (%; M ± σ) от всех заболеваний печени			Минимум (%)	Максимум (%)
ЗНО	2019	15,06 ± 5,80	6,50 Рязанская обл.	36,51 Республика Якутия
	2020	14,18 ± 5,73	5,37 Костромская обл.	32,50 Республика Калмыкия
	2021	15,02 ± 7,21	5,63 Рязанская обл.	42,28 Чукотский АО
Фиброзы и ЦП	2019	67,90 ± 11,23	19,42 Чеченская Республика	84,23 Ивановская обл.
	2020	70,29 ± 11,06		87,64 Ивановская обл.
	2021	70,16 ± 10,90		87,06 Рязанская обл.
Вирусные гепатиты	2019	3,38 ± 4,19	0 — 8 регионов	22,11 Иркутская обл.
	2020	3,46 ± 4,61	0 — 7 регионов	22,41 Республика Ингушетия
	2021	2,91 ± 3,28	0 — 4 региона	15,88 Иркутская обл.
ЖКБ и холецистит	2019	4,54 ± 2,02	Республика Ингушетия и Чукотский АО	11,98 Камчатская обл.
	2020	4,34 ± 1,95		12,98 Республика Алтай
	2021	4,01 ± 1,64		8,33 Республика Тыва
Другие болезни печени	2019	9,13 ± 7,56	1,59 Мурманская обл.	57,33 Чеченская Республика
	2020	7,73 ± 5,28	1,92 Тамбовская обл.	33,50 Республика Марий Эл
	2021	7,90 ± 5,67	1,83 Самарская обл.	33,42 Республика Марий Эл

броза и цирроза печени средней силы (0,56; $p < 0,0001$), от ЗНО печени (0,65; $p < 0,0001$).

Сильная корреляционная связь выявлена между вкладом ЖКБ и холецистита и СКС (0,8; $p < 0,0001$), вирусными гепатитами (вклад и СКС 0,8; $p < 0,0001$) и другими болезнями печени (вклад и СКС — 0,8; $p < 0,0001$)

Обсуждение

Такие заболевания, как хронический алкогольный гепатит, хронический гепатит вирусной этиологии, цирроз печени, аутоиммунная патология печени, холецистит и ЖКБ, являются распространенными в клинической практике врачей в Российской Федерации. Скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб на ранних стадиях заболевания усложняют диагностику многих хронических заболеваний печени [14–16]. На более поздних стадиях декомпенсации заболевание характеризуется многообразием клинической картины и развитием осложнений. К наиболее частым осложнениям относятся печеночная энцефалопатия (гепатаргия), спонтанный бактериальный перитонит, кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия, мочевые инфекции, гепатorenальный синдром, пневмонии. Каждое из осложнений может привести к смерти пациента. Такие осложнения подлежат регистрации в качестве непосредственной причины смерти, но не учитываются в статистике причин смертности.

Учет статистики смертности в мире, в том числе в России, основан на первоначальной причине смерти (ППС), то есть причине, которая вызвала последовательную цепь событий, приведших к смерти. Однако специалисты по разному трактуют выбор ППС, особенно на фоне мультиморбидной патологии и/или мультифакторного заболевания [11, 17, 18]. Так, например, исследования свидетельствуют, что первичный рак печени развивается на фоне воздействия целого ряда факторов (генетическая предрасположенность, воздействие химических веществ, облучения, некачественные продукты питания, гепатотоксичные лекарства, например воздействие афлатоксина, используемого в сельском хозяйстве; длительно сохраняющееся воспаление в органе, цирроз, вызванный гепатитом В, С или алкоголем, гемохроматоз, эндокринные заболевания, паразитарное или вирусное поражение) [20–22]. Распространенность НАЖБП у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В составляет примерно 32,8%, а сочетание этих заболеваний ускоряет прогрессирование фиброза печени и является важным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и других тяжелых осложнений [23]. Таким образом, авторы относят рак печени и ЦП к осложнениям фиброза и гепатита. Логично предположить, что у ряда пациентов российских регионов имелось мультифакторное поражение печени, и последовательности поражения печени, приводившие к летальному исходу, были разные. Например, первично могло развиваться алкогольное поражение печени, которое затем перешло в цирроз печени и уже в последующем — в рак печени. Могла быть и та-

кая последовательность: пациент заболел вирусным гепатитом С, на фоне которого развился рак печени сразу или через этап формирования цирроза печени. В каком-то проценте случаев НАЖБП развивалась в сочетании с фиброзом печени. Следовательно, в случае смерти пациента с таким мультифакторным (может быть, даже коморбидным) поражением печени врачи из разных регионов могли по-разному устанавливать ППС, особенно учитывая тот факт, что понятие ППС по концепции МКБ не всегда совпадает с понятием основного клинического диагноза как причины смерти [18]. Нельзя исключить, что в некоторых регионах в случае смерти пациента на фоне цирроза печени в части случаев в медицинском свидетельстве о смерти в качестве ППС указывают цирроз, а в других — хронический гепатит (как более ранее по отношению к циррозу заболевание, а ЦП указывали как промежуточную причину смерти). И это могло влиять на вариабельность СКС от разных заболеваний печени. Например, СКС от «фиброза и цирроза печени, кроме алкогольного» (наименование причины в соответствии с КНПСР) в Сахалинской области в 2019–2021 гг. превышал аналогичный показатель в Иркутской области в 3–4 раза и наоборот — в СКС от хронического вирусного гепатита С в Иркутской области превышает аналогичный показатель в Сахалинской области в 4 раза в 2020 г. и в 15 раз в 2021 г. В настоящее время указание этиологии зависит от экспертного мнения специалистов, а статистика смертности не позволяет выявлять и оценивать мультифакторные или комбинированные случаи поражения печени. Поэтому для корректного сопоставления показателей смертности от отдельных заболеваний и уточнения вклада наиболее вероятных значимых факторов (алкоголь, вирусный гепатит) необходим анализ первичной медицинской документации в разных регионах, но с соблюдением единого протокола исследования.

Выявленные в нашем исследовании значительно более высокие показатели смертности от неалкогольного фиброза/ЦП по сравнению с алкогольным фиброзом/ЦП в определенной мере обусловлены гиподиагностикой последнего, в том числе по этическим мотивам. Именно на такие проблемы с регистрацией причины алкоголь-ассоциированного цирроза печени указывают исследователи из США [24] и Великобритании («приходится преодолевать сопротивление указанию в МСС цирроза печени, связанного с алкоголем, и врачи не могли утверждать, что люди умирали от причины, связанной с алкоголем») [25, 26]. Возможно, выявленная в нашем исследовании значительно бóльшая величина коэффициента вариации среднерегionalного СКС от алкоголь-ассоциированного поражения печени по сравнению с коэффициентом вариации среднерегionalного СКС от рака печени обусловлена проблемами регистрации алкоголь-ассоциированной патологии печени в качестве ППС.

Однако самые высокие коэффициенты вариации СКС отмечаются при регистрации в качестве ППС вирусных гепатитов и группы причин, входящих в учетную строку КНПСР «другие болезни печени». Вероятно, это обусловлено меньшей склонностью врачей считать

эти заболевания ППС и, возможно, отсутствием четких критериев того, в каких случаях, при какой клинической и патолого-анатомической картине вирусный гепатит или НАЖБП можно считать ППС. Обсуждая данную проблему, уместно привести результаты исследования Р. Golabi и соавт. [19] Авторы не описывают критерии ППС, но отмечают, что ППС не всегда совпадает с имеющимся хроническим заболеванием печени. Так, среди пациентов с НАЖБП в случае их смерти это заболевание в качестве ППС зарегистрирована у 45,8% умерших; у 53,0% умерших, имевших хронический гепатит С; 57,8% — при хроническом гепатите В и 81,8% — при алкогольной болезни печени. ППС среди пациентов с хроническими заболеваниями печени не всегда были именно заболеваниями печени. Кардиальная патология в качестве ППС была зарегистрирована при НАЖБП в 10,3% случаях, при хроническом гепатите С — в 9,1%, хроническом гепатите В — в 4,6%, алкогольной болезни печени — в 4,2%. Рак печени в качестве ППС был зарегистрирован у 7,0% умерших и имевших НАЖБП, у 11,9% с диагностированным при жизни хроническом гепатите С, 14,9% — хроническом гепатите В, при алкогольной болезни печени — 2,1%. Хотя рак печени был основной (ППС) причиной смерти, были зарегистрированы и другие виды рака в качестве ППС (рак легкого, толстой кишки и поджелудочной железы).

Более высокие показатели смертности от заболеваний печени в одних регионах по сравнению с другими, на наш взгляд, не доказывают связь с более высокой заболеваемостью или плохой организацией медицинской помощи в указанных регионах. Косвенно на это может указывать то, что между СКС от всех причин и СКС от заболеваний печени выявлена не линейная корреляционная связь, а связь средней силы за счет того, что часть вариабельности показателей смертности связана с особенностями определения ППС. Однако смертность от неонкологических заболеваний желчевыводящих протоков (холецистит, ЖКБ) в большей степени связана с организацией и качеством медицинской (преимущественно хирургической) помощи и требует внимания со стороны главных региональных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, департаментов здравоохранения) [26]. Так, например, в Республике Алтай в 2020 г. СКС от холецистита и ЖКБ была равна СКС от рака печени и желчевыводящих путей (4,5 и 4,8 на 100 тыс. населения). Конечно, в определенной степени на показатели смертности оказала влияние пандемия COVID-19 [27]. По данным D. Kim и соавт., в США во время пандемии COVID-19 отмечался быстрый рост смертности от алкоголь-ассоциированных причин и НАЖБП и увеличение смертности, связанной с COVID-19, среди пациентов с вирусным гепатитом. Однако для проведения такого анализа у нас не было соответствующих данных.

Заключение

В исследовании выявлена значительная вариабельность региональных СКС от заболеваний печени и желчевыводящих путей с тенденцией к росту среднерегионального значения СКС от суммы всех заболеваний

печени и желчевыводящих путей. В 38 регионах отмечался рост, в 7 — снижение, а в остальных 37 — вариабельность суммарных значений СКС, но от отдельных учетных единиц заболеваний печени и желчевыводящих путей наблюдались ежегодные колебания СКС во всех регионах. Таким образом, трехлетний период наблюдения не является достаточным для выявления трендов в смертности населения от рассматриваемой патологии.

Наибольший процентный вклад в смертность от заболеваний печени вносят фиброзы и ЦП (суммарно алкогольные и неалкогольные) — в среднем 70% (минимум — 17%, максимум — 87%) со значительным преобладанием неалкогольных фиброзов/ЦП. В половине регионов СКС от алкоголь-ассоциированной патологии печени выше, чем СКС от злокачественных новообразований печени и желчевыводящих путей. Коэффициент вариабельности региональных СКС от алкоголь-ассоциированных поражений печени превышает почти в 2 раза коэффициент вариабельности от рака печени при сопоставимых среднерегиональных СКС от этих двух причин. Наибольшие коэффициенты вариабельности региональных СКС наблюдаются при вирусных гепатитах и в группе «другие болезни печени».

Множество различных факторов и причин ведут к развитию заболеваний печени и смертности от этих заболеваний. Особенностью регистрации причин смерти при многофакторном поражении печени является экспертный характер определения первоначальной причины смерти при заполнении медицинского свидетельства о смерти, отсутствие четких разграничений между понятиями первоначальной и основной причины смерти. С целью оптимизации подходов к снижению смертности от заболеваний печени и желчевыводящих путей необходимы межрегиональные исследования, основанные на едином протоколе регистрации множественных причин смерти с описанием критериев каждого из указанных состояний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
- Rumgay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O. et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J. Hepatol.* 2022;77(6):1598–1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021
- Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
- Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E. et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 2018;69(3):718–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
- Sheu M.J., Liang F.W., Lin C.Y., Lu T.H. Changes in liver-related mortality by etiology and sequelae: underlying versus multiple causes of death. *Popul. Health Metr.* 2021;19(1):22. DOI: 10.1186/s12963-021-00249-0
- Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

7. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K.S. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(3):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
8. Nasr P., Ndegwa N., von Seth E., Ludvigsson J.F., Incidence, prevalence and mortality of chronic liver diseases in Sweden between 2005 and 2019. *Journal of Hepatology.* 2022;1:S82–S82. DOI: 10.1016/S0168-8278(22)00558-X
9. Ye F., Zhai M., Long J., Gong Y. et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Frontiers in Public Health.* 2022;10:909455. DOI: 10.3389/fpubh.2022.909455
10. Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J. et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(2):167–228. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5
11. Самородская И.В. Кодирование причин смерти как фактор, влияющий на показатели смертности населения от отдельных причин. *Врач.* 2021;32(5):21–27. [Samorodskaya I.V. Cause-of-death coding as a factor influencing mortality rates from individual causes. *Vrach.* 2021;32(5):21–27. (In Russian)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-05-04
12. Gallaher J.R., Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA.* 2022;327(10):965–975. DOI: 10.1001/jama.2022.2350
13. Li S., Guizzetti L., Ma C., Shaheen A.A., Dixon E., Ball C., Wani S., Forbes N. Epidemiology and Outcomes of Symptomatic Cholelithiasis and Cholecystitis in the USA: Trends and Urban-Rural Variations. *J. Gastrointest. Surg.* 2023 May;27(5):932-944. DOI: 10.1007/s11605-023-05604-0
14. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J. Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
15. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(2):175–194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
16. Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., Sagnelli E. et al. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4311. DOI: 10.1097/MD.0000000000004311
17. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. *Профилактическая медицина.* 2019;22(6):28–33. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P. Variability in regional mortality rates. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(6):2833. (In Russian)] DOI: 10.17116/profmed20192206228
18. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. *Bull. World Health Organ.* 2016;94(12):870–879.
19. Golabi P., Paik J.M., Eberly K., de Avila L. et al. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral Hepatitis B and C. *Ann. Hepatol.* 2022;27(1):100556. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100556
20. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: The growing impact of NAFLD. *Hepatology.* 2020;72(5):1605–1616. DOI: 10.1002/hep.31173
21. Marques P., Francisco V., Martínez-Arenas L., Carvalho-Gomes Â., Domingo E., Piqueras L., Berenguer M., Sanz M.J. Overview of cellular and soluble mediators in systemic inflammation associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2313. DOI: 10.3390/ijms24032313.
22. Hua Z., Liu R., Chen Y., Liu G., Li C., Song Y., Cao Z., Li W., Li W., Lu C., Liu Y. Contamination of aflatoxins induces severe hepatotoxicity through multiple mechanisms. *Front Pharmacol.* 2021;11:605823. DOI: 10.3389/fphar.2020.605823
23. Wang J., Huang R., Liu J., Lai R., Liu Y., Zhu C., Qiu Y., He Z., Yin S., Chen Y., Yan X., Ding W., Zheng Q., Li J., Wu C. A novel non-invasive model for the prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with NAFLD. *J. Viral Hepat.* 2023;30(4):287-296. DOI: 10.1111/jvh.13808
24. Tapper E.B., Parikh N.D. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ.* 2018;362:k2817. DOI: 10.1136/bmj.k2817
25. McCall B. Shock as death certificates cite obesity in < 10% of relevant cases. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/936778>
26. Allison M.E.D., Verne J., Bernal W., Clayton M., Cox S., Dhanda A., Dillon J.F., Ferguson J., Foster G., Gilmore I., Hebditch V., Jones R., Masson S., Oates B., Richardson P., Sinclair J., Wendon J., Wood D. Deaths from alcohol-related liver disease in the UK: an escalating tragedy. *Lancet.* 2023;401(10375):418–420. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02583-1
27. Kim D., Alshuwaykh O., Dennis B.B., Cholankeri G. et al. Trends in etiology-based mortality from chronic liver disease before and during COVID-19 pandemic in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;20(10):2307-2316.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.045.

Поступила 02.04.2023

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», <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>
Афанасенкова Татьяна Евгеньевна (Afanasenkova Tatiana E.) — канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6796-5953>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2023

Ремизов С.И.^{1,2}, Андреев А.В.^{1,2}, Дурлештер В.М.^{1,2}, Габриэль С.А.^{1,2}, Засядько О.В.²**ВЫБОР ДИАМЕТРА ДРЕНАЖА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ДРЕНИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМ ПАРАПАНКРЕАТИТОМ**¹ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, 350012, Краснодар, Россия²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, Россия

Цель исследования. Оценить результаты лечения гнойно-некротического парапанкреатита с использованием дренажей различного диаметра у пациентов с острыми некротическими скоплениями. **Материал и методы.** В период с 2013 по 2018 г. было пролечено с использованием минимально инвазивных хирургических технологий 124 человека с гнойно-некротическим парапанкреатитом. 1-ю группу составили 56 пациентов, которым на первоначальном этапе вводились дренажи диаметром 8–16 Fr; во 2-ю вошли 68 человек, у которых использовались дренажи 28–32 Fr. Группы пациентов были сопоставимы по основным показателям ($p > 0,05$). **Результаты.** В 1-й группе замена на дренажи более крупного диаметра понадобилась в 100% случаев, во 2-й — у 18,7% пациентов ($p < 0,05$). В качестве окончательного метода лечения пункционно-дренирующая технология была использована в 1-й группе у 31 (55,4%) больного, во 2-й — у 57 (83,8%) ($p < 0,05$). Количество периоперационных осложнений составило 51,7% в 1-й и 16,1% во 2-й группе ($p < 0,05$). Длительность госпитализации в первой группе была больше в среднем на $16 \pm 7,3$ дня. Летальность в 1-й группе составила 30,4%, во 2-й — 11,8% ($p < 0,05$). **Заключение.** Использование широкопросветных дренажей на первоначальном этапе повышает эффективность пункционно-дренирующего лечения гнойно-некротического парапанкреатита и позволяет добиться снижения летальности.

Ключевые слова: поджелудочная железа; инфицированный панкреонекроз; гнойно-некротический парапанкреатит; минимально инвазивные вмешательства; диаметр дренажа.

Для цитирования: Ремизов С.И., Андреев А.В., Дурлештер В.М., Габриэль С.А., Засядько О.В. Выбор диаметра дренажа при первичном дренировании у пациентов с острым гнойно-некротическим парапанкреатитом. *Клиническая медицина*. 2023; 101(9–10):496–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-496-501>

Для корреспонденции: Ремизов Станислав Игоревич — e-mail: masterr58@myrambler.ru

Remizov S.I.^{1,2}, Andreev A.V.^{1,2}, Durlshter V.M.^{1,2}, Gabriel S.A.^{1,2}, Zasyadko O.V.²**SELECTION OF DRAIN DIAMETER IN INITIAL DRAINAGE OF PATIENTS WITH ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS**¹Regional Clinical Hospital №2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region, 350012, Krasnodar, Russia²Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 4350063, Krasnodar, Russia

Objective. To evaluate the treatment outcomes of acute necrotizing pancreatitis using drains of different diameters in patients with acute necrotic accumulations. **Materials and methods.** From 2013 to 2018, 124 patients with acute necrotizing pancreatitis were treated using minimally invasive surgical techniques. Group 1 consisted of 56 patients who were initially given drains with a diameter of 8–16 Fr, while Group 2 consisted of 68 patients who were given drains with a diameter of 28–32 Fr. The patient groups were comparable in terms of main indicators ($p > 0.05$). **Results.** In Group 1, replacement with larger diameter drains was needed in 100% of cases, while in Group 2 it was needed in 18.7% of patients ($p < 0.05$). As a final treatment method, puncture-drainage technology was used in Group 1 for 31 (55.4%) patients, and in Group 2 for 57 (83.8%) ($p < 0.05$). The incidence of perioperative complications was 51.7% in Group 1 and 16.1% in Group 2 ($p < 0.05$). The duration of hospitalization in Group 1 was on average 16 ± 7.3 days longer. Mortality rate was 30.4% in Group 1 and 11.8% in Group 2 ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of wide-bore drains at the initial stage increases the effectiveness of puncture-drainage treatment of acute necrotizing pancreatitis and allows for a reduction in mortality rate.

Key words: pancreas; infected pancreatic necrosis; acute necrotizing pancreatitis; minimally invasive interventions; drain diameter.

For citation: Remizov S.I., Andreev A.V., Durlshter V.M., Gabriel S.A., Zasyadko O.V. Selection of drain diameter in initial drainage of patients with acute necrotizing pancreatitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):496–501.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-496-501>

For correspondence: Stanislav I. Remizov — e-mail: masterr58@myrambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.03.2023

Активное применение и совершенствование минимально инвазивных технологий (МИТ) у пациентов с гнойно-некротическим парапанкреатитом (ГНПП) в настоящее время привело к использованию их как в качестве начального, так и основного способа лечения и ограничило показания для традиционных открытых методов [1–4].

В 1998 г. была разработана методика чрескожных дренирующих вмешательств [5, 6], которая послужила дальнейшему развитию МИТ и стала применяться на первом этапе большинства способов хирургического лечения ГНПП [7–11]. Суть предложенного метода заключается в формировании доступов в забрюшинное пространство и сальниковую сумку под УЗ- или КТ-контролем с вве-

дением дренажей различного диаметра [12, 13]. Способ применяют при следующих видах местных осложнений острого панкреатита: острые перипанкреатические скопления жидкости, псевдокисты поджелудочной железы, ограниченный некроз и острые некротические скопления [14–17].

По данным некоторых авторов, эффективность методики может определяться диаметром первичного дренажа и морфологическим видом жидкостного скопления [18]. Так, при формировании острого перипанкреатического жидкостного скопления, которое характеризуется однородной структурой и не содержит твердого компонента, результаты применения пункционно-дренирующей методики могут не зависеть от размера дренажа, так как эвакуация экссудата осуществляется беспрепятственно [16], в то время как при острых некротических скоплениях диаметр дренажа должен играть существенную роль в лечении ГНПП [19, 20]. Острые некротические скопления характеризуются содержанием как жидкого экссудативного, так и плотного тканевого компонента в различных соотношениях [19–23], в связи с чем качество функционирования дренажей может повышаться при увеличении их диаметра [12, 24–27]. Логично предположить, что чем больше просвет дренажа, тем эффективнее становится санация патологической полости и реже происходит его обтурация некротической тканью, однако в периодической литературе это не нашло достоверного подтверждения [18]. На этот счет авторы не приходят к единому мнению: в большинстве опубликованных исследованиях не отмечено разницы между размером просвета трубки и результатами лечения [18, 26, 28–30], в то время как в других работах было выявлено повышение эффективности лечения в зависимости от величины диаметра дренажа [25, 31, 32].

Актуальность темы обусловлена тем, что использование дренажей небольшого диаметра технически более простая манипуляция, не требующая бужирования пункционного канала, характеризующаяся меньшим риском развития интраоперационных осложнений (кровотечение, повреждение полых органов и т.д.), которая в ряде случаев может проводиться под местной анестезией [33, 34]. Применение данного варианта дренирования может представляться более заманчивым в сравнении с использованием широкопросветных дренажей при условии отсутствия разницы в результатах лечения, однако данное утверждение требует фактического подтверждения.

Цель исследования: оценить результаты лечения с использованием дренажей различного диаметра ГНПП у пациентов с острыми некротическими скоплениями.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ результатов минимально инвазивного лечения пациентов с острыми некротическими скоплениями при ГНПП. В период с 2013 по 2018 г. включительно в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара было пролечено с использованием МИТ 124 человека с ГНПП. 1-ю группу составили 56 пациентов (2013–2015 г.), которым на первоначальном этапе вводились дренажи 8–16 Fr, во 2-ю вошли 68 человек (2016–2018 г.), у которых использовались дренажи диаметром 28–32 Fr. Возраст пациентов составил от 43 до 81 года; мужчин — 73 (58,9 %), женщин — 51 (41,1%). Преобладали пациенты пожилого (61,4%) и среднего (38,6%) возраста. 113 (91,1%) пациентов были переведены для проведения специализированного хирургического лечения из центральных районных больниц спустя $14,2 \pm 1,8$ сут с момента заболевания при подозрении на инфицирова-

Таблица 1

Характеристика групп пациентов с панкреонекрозом по основным показателям

Параметр	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Число наблюдений, <i>n</i>	56	68	
Число муж./жен., <i>n</i>	32/24	41/27	0,723
Средний возраст, годы	59 (42–75)	61 (47–71)	0,364
Сроки поступления в стационар с момента заболевания (сут)	$12,6 \pm 2,8$	$13,2 \pm 3,2$	> 0,05
Сроки начала хирургического лечения (сут)	$16,4 \pm 1,9$	$15,2 \pm 2,2$	> 0,05
Оценка тяжести состояния по интегральным шкалам			
Процент пациентов с панкреонекрозом средней/тяжелой степени тяжести, <i>n</i> (%)	19/37 (33,9/66,1)	27/41 (39,7/60,3)	0,508
Сопутствующая соматическая патология, <i>n</i> (%)			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	21 (37,5)	26 (38,2)	> 0,05
Заболевания системы органов дыхания	10 (17,9)	12 (17,6)	
Сахарный диабет	5 (8,9)	8 (11,3)	
Хронический алкоголизм	7 (12,5)	9 (13,2)	
Сроки начала хирургического лечения (сут)	$16,4 \pm 1,9$	$15,2 \pm 2,2$	> 0,05
Распространенность гнойно-некротического парапанкреатита локальный/распространенный, <i>n</i> (%)	15/41 (26,8%/73,2)	21/47 (30,9%/69,1)	0,617

ние жидкостных скоплений. Характеристика пациентов по основным показателям представлена в табл. 1.

Представленные группы были однородны и сопоставимы по основным показателям ($p > 0,05$). Степень тяжести заболевания и полиорганной недостаточности оценивали с помощью интегральных шкал Apache II, Ranson, SOFA, преобладали пациенты с тяжелым панкреатитом: 37 (66,1%) и 41 (60,3%) в 1-й и 2-й группе соответственно. У 43 (76,8%) больных 1-й и 55 (80,1%) 2-й группы ($p > 0,05$) имелись сопутствующие заболевания (табл. 1). По локализации ГНПП преобладали распространенные формы: у 41 (73,2%) пациента 1-й и у 47 (69,1%) во 2-й группе ($p > 0,05$).

Критерии включения и показания к оперативному лечению. В данное исследование были включены пациенты с острыми некротическими скоплениями, характеризующимися неоднородным содержимым: наличием жидкостного и некротического компонента без капсулы, а также признаками инфицирования по данным инструментальных и лабораторных методов. Показания к оперативному лечению пациентов определялись согласно национальным клиническим рекомендациям [19, 20–23, 35].

Методика чрескожного дренирования при ГНПП заключалась в следующем. Под УЗ-контролем иглой для первичного доступа осуществлялись пункции неоднородного жидкостного скопления через желудочно-ободочную связку и забрюшинное пространство (параколон) справа и (или) слева по средней или задней подмышечной линии, через просвет игл устанавливали 2–3 жестких проводника в сальниковую сумку и 1–2 в забрюшинное пространство при распространенном парапанкреатите. Далее по проводнику в полость вводили дренажи с конструкцией *rig tail*. На первом этапе апробации и внедрения методики с 2013 по 2015 г. дренирование патологической полости осуществляли с использованием трубок небольшого диаметра 8–16 Fg (первая группа) в связи с большей технической простотой манипуляции. С 2016 по 2018 г. стали применять двухпросветные дренажи 28–32 Fg (вторая группа), для чего после установки жесткого проводника производили бужирование пункционного канала до необходимого диаметра с введением дренажа и последующим промыванием полости водными растворами антисептиков 4 раза в сутки до появления визуально чистых промывных вод. Дальнейшую тактику определяла эффективность проводимого лечения. При улучшении клинико-лаборатор-

ных показателей состояния пациента выполнялись программированные замены дренажей каждые 5–7 дней для профилактики их обтурации. При отрицательной динамике производилась замена трубок на дренажи большего диаметра. При отсутствии эффекта осуществлялась чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия, которая заключалась в удалении секвестров через сформировавшиеся после дренирования свищевые ходы с использованием лапароскопического инструментария под визуальным контролем гибких оптических систем, а именно гастроскопа [36].

Всем больным проводилась стандартная консервативная терапия.

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel и StatSoft Statistica 10. Различия средних величин оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента, а также критерия согласия χ^2 Пирсона. Для качественных признаков вне зависимости от типа распределения данных использовали критерий Фишера, различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результат применения методики чрескожного дренирования, на наш взгляд, во многом зависит от морфологического типа жидкостного скопления, возникающего при остром панкреатите. При лечении пациентов с острыми некротическими скоплениями с первоначальным дренировании трубками 8–16 Fg в 1-й группе плановая замена на дренажи более крупного диаметра произведена в 100% случаев, во 2-й группе трубки 28 Fg на 32 Fg были заменены у 18,7% пациентов ($p < 0,05$). При использовании трубок небольшого диаметра на первый план выходит проблема их обтурации некротической тканью, в связи с чем у пациентов 1-й группы замены дренажей «по требованию» осуществлялись в 13 (23,2%), во 2-й только в 5 (7,4%) случаях ($p < 0,05$). Сравнение общего количества выполненных оперативных вмешательств представлено в табл. 2.

При сравнении результатов проведенных хирургических вмешательств была замечена достоверная разница в количестве повторных операций для замены и коррекции расположения дренажей, которых было значительно больше в 1-й группе ($p = 0,023$).

Периоперационные осложнения в 1-й группе наблюдались чаще, чем во 2-й. Интраоперационные кро-

Таблица 2

Количество минимально инвазивных вмешательств

Группа	Число наблюдений, абс.	Число наблюдений, абс.					<i>p</i>
		дренирование сальниковой сумки	дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства	замены и коррекции дренажей	инструментальная некрсеквестрэктомия	общее количество повторных мини-инвазивных вмешательств	
1-я	56	15	41	319	17	336	> 0,05
2-я	68	21	47	246	9	255	

вотечения были зарегистрированы у 5 (8,9%) пациентов 1-й группы (в основном при бужировании пункционного канала с целью увеличения диаметра дренажа) и у 2 (2,9%) 2-й группы; деформация направления хода пункционного канала — у 11 (19,6%) в 1-й и у 3 (4,4%) во 2-й; миграция дренажей — у 13 (23,2%) и 6 (8,8%) больных 1-й и 2-й группы соответственно. Общий процент периоперационных осложнений составил 51,7% в 1-й и 16,1% во 2-й группе ($p < 0,05$).

В качестве окончательного метода лечения пункционно-дренирующая технология была использована в 1-й группе у 31 (55,4%), во 2-й — у 57 (83,8%) пациентов ($p < 0,05$). При неэффективности чрескожной технологии производилось дополнительно чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия в 1-й группе 17 (30,3%), во 2-й — 9 (13,2%) раз. Отдельно стоит указать на то, что попытки проведения инструментальной некрсеквестрэктомии были безуспешными в 11 случаях в 1-й и в 3 во 2-й группе ($p < 0,05$).

Еще одним критерием сравнения в группах стало время купирования признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). Во 2-й группе нормализация клинико-лабораторных показателей наступала в среднем на $9 \pm 4,2$ сут раньше, чем в первой. Было произведено сравнение количества открытых оперативных вмешательств, которые проводились при неэффективности МИТ лечения. В 1-й группе было выполнено 19 (33,9%) лапаротомных вмешательств: в 11 (19,6%) случаях при отсутствии возможности провести инструментальную некрсеквестрэктомия и 8 (14,3%) при неэффективности чрескожных вмешательств; во 2-й — в 5 (7,3%) случаях: у 3 (4,4%) пациентов при безуспешной некрсеквестрэктомии и у 2 (2,9%) при неэффективности МИТ в связи с быстрым нарастанием полиорганной недостаточности и явлений сепсиса. Длительность госпитализации в 1-й группе была дольше в среднем на $12 \pm 7,3$ дня. В 1-й группе умерли 17 (30,4%), а во 2-й — 8 (11,8%) пациентов ($p < 0,05$).

Обсуждение

Выбор диаметра дренажа при первичном дренировании с использованием МИТ остается дискуссионным. Авторы не приходят к однозначному мнению по данному вопросу. В нашем исследовании первичное дренирование в ряде случаев являлось первым этапом минимально инвазивного хирургического лечения и во многом определяло его эффективность. Одной из основных проблем, возникших при использовании дренажей диаметра 8–16 Fr у пациентов с острыми некротическими скоплениями, являлась их обтурация некротической тканью, а также отсутствие возможности проведения эффективного промывания патологической полости через однопросветный дренаж. Решение данной задачи было реализовано с помощью использования двухпросветных дренажных катетеров увеличенного диаметра, однако это требовало проведения дополнительных оперативных вмешательств в первой группе пациентов и способствовало увеличению длительности их пребывания в ста-

ционаре. Одним из неожиданных результатов, полученных в ходе исследования, было различие в количестве и характере осложнений, возникших при применении методики в разных группах пациентов. Было установлено, что количество случаев интраоперационных кровотечений было выше в 1-й группе, что было связано, с бужированием пункционного канала с целью замены дренажей на другие, более крупного диаметра. К тому же у пациентов 1-й группы чаще наблюдалась миграция дренажей (несмотря на способ фиксации в просвете полости с помощью конструкции *rig tail*). Данное осложнение может быть объяснено тем, что при использовании широкопросветных дренажей площадь контакта трубки со стенками пункционного канала больше, чем при использовании дренажей небольшого диаметра.

Методика МИТ в нашей модификации подразумевает последовательную смену этапов в соответствии с оценкой эффективности. При отсутствии эффекта от пункционно-дренирующей технологии для активного удаления некротической ткани применяется чресфистульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия. Одним из основных условий для осуществления этого вмешательства является конфигурация сформированных дренажами доступов (фистул) к патологической области. Они должны иметь прямолинейный ход, проходить по наиболее короткому расстоянию к зоне интереса вдали от костных структур. В 11 (19,4%) случаях в 1-й и у 3 (4,4%) пациентов 2-й группы некрсеквестрэктомии было невозможно вследствие формирования на первом этапе дренирования извилистого, непрямолинейного хода. На наш взгляд, это можно объяснить тем, что после первичного дренирования и эвакуации экссудата патологическая полость уменьшается; это приводит к деформации и изменению траектории пункционного канала, что в случае использования дренажей небольшого диаметра встречается чаще. После выполнения дренирования изначально широкопросветными трубками проведение некрсеквестрэктомии требовалось гораздо реже: 11 (16,1%) против 25 (44,6%).

На наш взгляд, создание адекватного доступа к патологической полости, использование двухпросветных дренажей (с возможностью промывания начиная со вторых суток), а также проведение активного удаления некротической ткани (по показаниям) позволило добиться купирования ССВО во 2-й группе пациентов в среднем на $15 \pm 4,2$ сут раньше, чем в 1-й, и сократить процент открытых (лапаротомных вмешательств) до 11,8% в сравнении 33,9% в 1-й группе.

Летальность в 1-й группе была выше, чем во 2-й (30,4% против 11,8%), что было обусловлено использованием дренажей диаметром 8–16 Fr, неэффективно произведенной некрсеквестрэктомией вследствие технических сложностей (неправильная траектория сформированного канала) на этапе апробации методики, а также тактическими ошибками — несвоевременным переходом к открытым традиционным способам хирургического лечения в случае недостаточной эффективности использования МИТ.

Заключение

Использование дренажей различного диаметра на этапе первичного дренирования и их влияние на результаты лечения ГНПП остается предметом дискуссий. В нашей работе было установлено, что использование двухпросветных дренажей диаметром 28–32 Fr во многом определяет успешность всего дальнейшего лечения. Данный вариант дренирования дает возможность производить эффективное промывание полостей, а также активно удалять некротическую ткань минимально инвазивным методом инструментальной некрэксеквестрации через сформированный свищевой ход, позволяет быстрее купировать гнойный процесс и добиться снижения летальности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):1–15. DOI: 10.1016/j.pan.2013.07.063
- Bakker O.J., van Santvoort H.C., van Brunschot S., Geskus R.B., Besselink M.G., Bollen T.L., van Eijck C.H., Fockens P., Hazebroek E.J., Nijmeijer R.M., Poley J.W., van Ramshorst B., Vleggaar F.P., Boermeester M.A., Gooszen H.G., Weusten B.L., Timmer R. Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(10):1053–1061. DOI: 10.1001/jama.2012.276
- Zhang Z.H., Ding Y.X., Wu Y.D., Gao C.C., Li F. A meta-analysis and systematic review of percutaneous catheter drainage in treating infected pancreatitis necrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):12999. DOI: 10.1097/MD.00000000000012999
- A meta-analysis and systematic review of percutaneous catheter drainage in treating infected pancreatitis necrosis: Erratum. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):144–157. DOI: 10.1097/MD.00000000000014457
- Freney P.C., Hauptmann E., Althaus S.J., Traverso L.W., Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 1998;170(4):969–975. DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530046
- Dong X., Mao W., Ke L., Gao L., Zhou J., Ye B., Li G., Phillips A., Tong Z., Windsor J., Li W. Chinese Acute Pancreatitis Clinical Trials Group Capctg. The Diagnosis and Treatment of Local Complications of Acute Necrotizing Pancreatitis in China: A National Survey. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2021;10:6611149. DOI: 10.1155/2021/6611149
- Carter C.R., McKay C.J., Imrie C.W. Percutaneous necrosectomy and sinus tract endoscopy in the management of infected pancreatic necrosis: an initial experience. *Ann. Surg.* 2000;232(2):175–180. DOI: 10.1097/00000658-200008000-00004
- Heckler M., Hackert T., Hu K., Halloran C.M., Büchler M.W., Neoptolemos J.P. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment. *Langenbecks Arch. Surg.* 2021;406(3):521–535. DOI: 10.1007/s00423-020-01944-6
- Liu Z.W., Yang S.Z., Wang P.F., Feng J., He L., Du J.D., Xiao Y.Y., Jiao H.B., Zhou F.H., Song Q., Zhou M.T., Xin X.L., Chen J.Y., Ren W.Z., Lu S.C., Cai S.W., Dong J.H. Minimal-access retroperitoneal pancreatic necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre study of a step-up approach. *Br. J. Surg.* 2020;107(10):1344–1353. DOI: 10.1002/bjs.11619
- Horvath K.D., Kao L.S., Wherry K.L., Pellegrini C.A., Sinanan M.N. A technique for laparoscopic-assisted percutaneous drainage of infected pancreatic necrosis and pancreatic abscess. *Surg. Endosc.* 2001;15(10):1221–1225. DOI: 10.1007/s004640080166
- Hu Y., Jiang X., Li C., Cui Y. Outcomes from different minimally invasive approaches for infected necrotizing pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(24):16111. DOI: 10.1097/MD.00000000000016111
- Holleman R.A., Bollen T.L., van Brunschot S., Bakker O.J., Ahmed Ali U., van Goor H., Boermeester M.A., Gooszen H.G., Besselink M.G., van Santvoort H.C. Dutch pancreatitis study group. predicting success of catheter drainage in infected necrotizing pancreatitis. *Ann. Surg.* 2016;263(4):787–792. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001203
- Zerem E., Imamović G., Sušić A., Haračić B. Step-up approach to infected necrotizing pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Dig. Liver Dis.* 2011;43(6):478–483. DOI: 10.1016/j.dld.2011.02.020
- Windsor J.A. Infected pancreatic necrosis: drain first, but do it better. *HPB (Oxford)*. 2011;13(6):367–368. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00313.x
- Horvath K., Freney P., Escallon J., Heagerty P., Comstock B., Glickerman D.J., Bulger E., Sinanan M., Langdale L., Kolokythas O., Andrews R.T. Safety and efficacy of video-assisted retroperitoneal debridement for infected pancreatic collections: a multicenter, prospective, single-arm phase 2 study. *Arch. Surg.* 2010;145(9):817–825. DOI: 10.1001/archsurg.2010.178
- Ganaie K.H., Choh N.A., Parry A.H., Shaheen F.A., Robbani I., Gojwari T.A., Singh M., Shah O.J. The effectiveness of image-guided percutaneous catheter drainage in the management of acute pancreatitis-associated pancreatic collections. *Pol. J. Radiol.* 2021;15(8):359–365. DOI: 10.5114/pjr.2021.107448
- Mehta V., Kumar R., Parkash S., Singla S., Singh A., Chaudhary J., Bains H. Role of percutaneous catheter drainage as primary treatment of necrotizing pancreatitis. *Turk. J. Gastroenterol.* 2019;30(2):184–187. DOI: 10.5152/tjg.2018.17542
- Bansal A., Gupta P., Singh A.K., Shah J., Samanta J., Mandavdhare H.S., Sharma V., Sinha S.K., Dutta U., Sandhu M.S., Kochhar R. Drainage of pancreatic fluid collections in acute pancreatitis: A comprehensive overview. *World J. Clin. Cases.* 2022;10(20):6769–6783. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i20.6769
- Sarr M.G., Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Tsiotos G.G., Vege S.S. The new revised classification of acute pancreatitis 2012. *Surg. Clin. North Am.* 2013;93(3):549–562. DOI: 10.1016/j.suc.2013.02.012
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- Thoeni R.F. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. *Radiology*. 2012;262(3):751–764. DOI: 10.1148/radiol.11110947
- Zaheer A., Singh V.K., Qureshi R.O., Fishman E.K. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: updates in imaging terminology and guidelines. *Abdom. Imaging*. 2013;38(1):125–136. DOI: 10.1007/s00261-012-9908-0
- Sheu Y., Furlan A., Almusa O., Papachristou G., Bae K.T. The revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a CT imaging guide for radiologists. *Emergency radiology*. 2012;19(3):237–243. DOI: 10.1007/s10140-011-1001-4
- Gupta P., Koshi S., Samanta J., Mandavdhare H., Sharma V., Sinha S.K., Dutta U., Kochhar R. Kissing catheter technique for percutaneous catheter drainage of necrotic pancreatic collections in acute pancreatitis. *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2311–2316. DOI: 10.3892/etm.2020.8897
- Gupta P., Bansal A., Samanta J., Mandavdhare H., Sharma V., Gupta V., Yadav T.D., Dutta U., Kochhar R., Singh Sandhu M. Larger bore percutaneous catheter in necrotic pancreatic fluid collection is associated with better outcomes. *Eur. Radiol.* 2021;31(5):3439–3446. DOI: 10.1007/s00330-020-07411-6
- Tong Z., Li W., Yu W., Geng Y., Ke L., Nie Y., Sun J., Ni H., Wang X., Ye X. et al. Percutaneous catheter drainage for infective pancreatic necrosis: Is it always the first choice for all patients? *Pancreas*. 2012;41:302–305. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318229816f
- Guo Q., Li A., Hu W. Predictive factors for successful ultrasound-guided percutaneous drainage in necrotizing pancreatitis. *Surg. Endosc.* 2016;30:2929–2934. DOI: 10.1007/s00464-015-4579-x
- Ke L., Li J., Hu P., Wang L., Chen H., Zhu Y. Percutaneous Catheter Drainage in Infected Pancreatitis Necrosis: a Systematic Review. *Indian J. Surg.* 2016;78(3):221–228. DOI: 10.1007/s12262-016-1495-9
- Bruennler T., Langgartner J., Lang S., Wrede C.E., Klebl F., Zierhut S., Siebig M., Mandraka F., Rockmann F., Salzberger B., Feuerbach S., Schoelmerich J., Hamer O.W. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage—does drainage size matter? *World J. Gastroenterol.* 2008;14(5):725–730. DOI: 10.3748/wjg.14.725

30. Baudin G., Chassang M., Gelsi E., Novellas S., Bernardin G., Hebuterne X. et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute infectious necrotizing pancreatitis: assessment of effectiveness and safety. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2012;199(1):192–199. DOI: 10.2214/AJR.11.6984
31. Echenique A.M., Sleeman D., Yrizarry J., Scagnelli T., Guerra J.J., Casillas V.J. et al. Percutaneous catheter-directed debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998;9(4):565–571. DOI: 10.1016/S1051-0443(98)70323-9
32. Sharma V., Gorski U., Gupta R., Rana S.S. Percutaneous Interventions in Acute Necrotizing Pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2016;37(1):4–18. DOI: 10.7869/tg.314
33. Гольцов В.Р., Савелло В.Е., Бакунов А.М., Дымников Д.А., Курочкин Д.М., Батиг Е.В. Гнойно-некротический парапанкреатит: эволюция взглядов на тактику лечения. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015;20(3):75–83. [Goltsov V.R., Savello V.E., Vakunov A.M., Dymnikov D.A., Kurochkin D.M., Batig E.V. Purulent-Necrotic Parapancreatitis: the Evolution of Views on Treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2015;20(3):75–83. (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2015375-83
34. Мизгирев Д.В., Дуберман Б.Л., Эпштейн А.М., Кремлев В.В., Бобовник С.В., Поздеев В.Н., Прудиева Е.В. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии.* 2014;19(2):66–71. [Mizgirev D.V., Duberman B.L., Epshtein A.M., Kremlev V.V., Bobovnik S.V., Pozdeev V.N., Prudieva E.V. Complications and lethality at miniinvasive treatment of sharp necrotic pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2014;19(2):66–71. (In Russian)].
35. Клинические рекомендации: Острый панкреатит. Российское общество хирургов. 2022 [обновлено 23 сентября 2022; процитировано 1 октября 2022]. [Klinicheskiye rekomendatsii: Ostryy pankreatit. Rossiyskoye obshchestvo khirurgov [Clinical Guidelines: Acute Pancreatitis. *Russian Society of Surgeons*]; 2022. [Updated on September 23, 2022; cited on October 1, 2022 (In Russian)]. URL: <http://общество-хирургов.рф/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-2022.html>
36. Патент РФ на изобретение № 2741465/26.01.2021, Бюл. №3. Андреев А.В., Дурлештер В.М., Ремизов С.И., Габриэль С.А., Кузнецов Ю.С. Способ чресфистульной видеоскопической некрсеквестрэктомии при гнойно-некротическом парапанкреатите. Ссылка активна на 04.04.2022. [Patent No. 2741465/26.01.2021 Russian Federation. Andreev A.V., Durlsheter V.M., Remizov S.I., Gabriel S.A., Kuznetsov Yu.S. Sposob chresfistul'noj videoskopicheskoy nekrsekvestrektomii pri gnojno-nekroticheskom parapankreatite. (In Russian)]. URL: <https://patent.ru/patent/RU2741465C1>

Поступила 09.03.2023

Сведения об авторах/Information about the authors

Ремизов Станислав Игоревич (Remizov Stanislav I.) — канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических и ультразвуковых методов диагностики и лечения № 1 ГБУЗ ККБ № 2, <https://orcid.org/0000-0001-9410-9493>

Андреев Андрей Викторович (Andreev Andrey V.) — д-р мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических и ультразвуковых методов диагностики и лечения №1 ГБУЗ ККБ № 2, профессор кафедры хирургии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0945-9400>

Дурлештер Владимир Моисеевич (Durlsheter Vladimir M.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по хирургии ГБУЗ ККБ № 2, <http://orcid.org/0000-0002-7420-0553>

Габриэль Сергей Александрович (Gabriel Sergey A.) — д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ ККБ № 2, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО КубГМУ, <http://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Засядько Ольга Вячеславовна (Zasyadko Olga V.) — интерн, кафедра хирургии № 3 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0625-0791>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Задорожная Н.А., Доможилова А.А., Дубкова Н.В.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ ПО ПОВОДУ ПОПЕРЕЧНОГО ПЛОСКОСТОПИЯ, СРЕДСТВАМИ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», 190121, Санкт-Петербург, Россия

Статья посвящена актуальной проблеме — использованию методов лечебной физической культуры в комплексной реабилитации женщин, перенесших операцию по поводу поперечного плоскостопия. Предложенный лечебный комплекс имеет особое значение для дифференцированного укрепления ослабленных связок, мышц стопы и голени, сокращения сроков реабилитации, закрепления достигнутых при хирургическом лечении результатов (что исключает в дальнейшем развитие рецидивов) и профилактики формирования процессов полиморбидности.

Ключевые слова: иммобилизация; поперечное плоскостопие; реабилитация; послеоперационный период; ортопедия; вальгусная деформация; лечебная физкультура; опороспособность; полиморбидность; вальгусное отклонение.

Для цитирования: Задорожная Н.А., Доможилова А.А., Дубкова Н.В. Реабилитация пациентов, перенесших операцию по поводу поперечного плоскостопия, средствами лечебной физической культуры. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):502–504. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-502-504>

Для корреспонденции: Задорожная Наталья Александровна — e-mail zadorozhnaya_10@mail.ru

Zadorozhnaya N.A., Domozhilova A.A., Dubkova N.V.

REHABILITATION OF PATIENTS WHO UNDERWENT SURGERY FOR TRANSVERSE FLATFOOT USING EXERCISE THERAPY

National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, 190121, St. Petersburg, Russia

This article deals with the relevant issue of using physical therapy methods in the comprehensive rehabilitation of women who have undergone surgery for transverse flat feet. The proposed treatment complex is of particular importance for differentiated strengthening of weakened ligaments, foot and calf muscles, shortening rehabilitation periods, consolidating the results achieved during surgical treatment (which excludes the development of relapses in the future), and preventing the formation of polymorbidity processes.

Key words: immobilization; transverse flatfoot; rehabilitation; postoperative period; orthopedics; valgus deformity; exercise therapy; support; polymorbidity; valgus deviation.

For citation: Zadorozhnaya N.A., Domozhilova A.A., Dubkova N.V. Rehabilitation of patients who underwent surgery for transverse flatfoot using exercise therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):502–504.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-502-504>

For correspondence: Natalia A. Zadorozhnaya — e-mail: zadorozhnaya_10@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.03.2023

Поперечное плоскостопие является одной из самых распространенных патологий человека. По данным ВОЗ, у 75% населения имеются проблемы, связанные с патологией стоп, серьезно нарушающие качество жизни [1, 2].

Социальная значимость рассматриваемой патологии заключается в том, что она обычно является уделом лиц трудоспособного возраста, предъявляющих высокие требования к своей физической активности. Значимость проблемы лечения данной патологии обусловлена и той ролью, которую стопа играет в локомоторной функции нижней конечности, являясь ее основным сегментом, обеспечивающим восприятие статической и динамической нагрузки: ходьба, бег, прыжки [3]. Поэтому восстановление опороспособности нижней конечности у пациентов с поперечным плоскостопием после реконструкции переднего отдела стопы в кратчайшие сроки и без рецидивов является одним из актуальных вопросов современной ортопедии [1, 2].

С этой целью использование в комплексной терапии пациентов с поперечным плоскостопием средств и методов ЛФК, направленных на восстановление двигательных функций и стереотипов в послеоперационном периоде, поможет сократить сроки реабилитации, повысить результативность и улучшить качество жизни [4, 5].

Цель исследования: обосновать применение разработанного комплекса упражнений лечебной физической культуры для более эффективного восстановления двигательной активности в поврежденной конечности пациентов с поперечным плоскостопием и деформацией первого пальца стопы в послеоперационном периоде.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта (Санкт-Петербург). В исследовании участвовало 26 женщин 45–60 лет с диагнозом: поперечное плоскостопие II степени, наружное искрив-

ление I пальца II степени, а также имело место наличие статической недостаточности (табл. 1). При обследовании пациенток с точки зрения этиологического фактора поперечного плоскостопия во всех случаях имело место наличие статической недостаточности.

Все пациентки перенесли хирургическое лечение по одной методике, была выполнена реконструктивно-пластическая операция на одной стопе в объеме: латеральный релиз, корригирующая остеотомия основной фаланги I пальца (Akin), артродез медиального плюснеклиновидного сустава (Lapidus, Альбрехт).

Всем пациенткам на сроке 6 нед. от момента операции была снята иммобилизующая повязка, рентгенологически имелись признаки консолидации в области остеотомий костей стоп, разрешена нагрузка на прооперированную стопу с использованием ортопедической стельки.

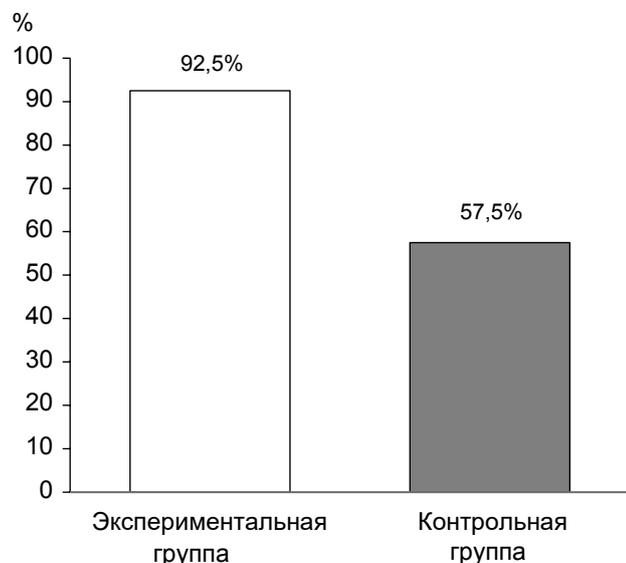
Методом случайной выборки сформированы две группы: контрольная и экспериментальная, по 13 человек в каждой.

Обе группы проходили восстановительное лечение по программе данного стационара: медикаментозное лечение, ЛФК, гидрокинезотерапия, физиотерапия и массаж.

В экспериментальной группе дополнительно проводились занятия по разработанной методике нейромышечной активации. Было проведено 10 занятий по 30 мин.

Примером таких упражнений могут служить ходьба по поверхности различной упругости (поролоновые коврики разной высоты, песок, гравий, массажные коврики), балансировка на доске-качалке, на надувных матрацах, большом мяче и др. Также пациентками выполнялись упражнения с противодействием на пронацию стопы.

При выборе упражнений учитывались возраст пациенток, степень деформации стоп, общее физическое развитие. Выполнение данных упражнений чередовалось с дыхательными и общеукрепляющими упражнениями, паузами для отдыха [2, 6]. Увеличение количества



Показатели эффективности применения методики нейромышечной активации

Таблица 1

Оценка степени поперечного плоскостопия

Степень плоскостопия	Угол между костями плюсны (1-й и 2-й), градусы	Угол отклонения большого пальца, градусы
Норма	Менее 9	Менее 14
I	10–12	15–20
II	13–15	21–30
III	16–20	31–40
IV	Более 20	Менее 41

упражнений, их повторений, повышение темпа выполнения проводилось постепенно.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований был разработан и экспериментально обоснован комплекс упражнений для дифференцированного укрепления мышц стопы и голени, а контрольная группа проводила восстановительное лечение в домашних условиях.

Наиболее эффективными являются упражнения с сопротивлением для данных мышц, а также упражнения в балансировке, укрепляющие мышцы не только нижних конечностей, но и всего тела.

За время проводимого исследования отмечалось улучшение функции поврежденной конечности у испытуемых обеих групп, особенно это касалось пациентов экспериментальной группы.

В экспериментальной группе восстановление пациенток произошло в 92,5% случаев, а в контрольной группе — в 57,5% случаев (рисунок), что убедительно доказывает целесообразность проведения методики нейромышечной активации.

По результатам проведенных клинических исследований в экспериментальной группе отмечается увеличение объема движений в плюснефаланговых и межфаланговых суставах, купирование болевого синдрома, увеличение длительности ходьбы, улучшение степени плавности переката стопы и работы мышц нижних конечностей по сравнению с контрольной группой, где положительная динамика была не столь выражена.

Заключение

Занятия ЛФК приводят к повышению силовой выносливости мышц нижних конечностей, воспитанию навыков правильной установки стоп и способствуют общему укреплению организма. Занятия ЛФК по разработанной методике нейромышечной активации могут быть дополнены массажем, который также занимает важное место в системе консервативного лечения в послеоперационном периоде.

Применяемый лечебный комплекс имеет особое значение для дифференцированного укрепления ослабленных связок, мышц стопы и голени, повышения силовой выносливости мышц нижних конечностей, воспитания навыков правильной установки стоп, а также для закрепления достигнутых при хирургическом лечении резуль-

тагов, что исключает в дальнейшем развитие рецидивов и обеспечивает профилактику формирования процессов полиморбидности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов. Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов (в концепцию и план исследования, сбор данных, анализ данных и выводы, подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беленький А.Г. Плоскостопие: проявление и диагностика. *Consilium medicum*. 2005;7(8):618–622. [Belenky A.G. Flat feet: manifestation and diagnosis. *Consilium medicum*. 2005;7(8):618–622 (In Russian)].
2. Прокопьев Н.Я., Романова С.В. Спорт и плоскостопие. *Молодой ученый*. 2016;12:525–529. [Prokoriev N.Ya., Romanova S.V. Sport and flat feet. *Young scientist*. 2016;12:525–529 (In Russian)].
3. Бэйкрофт Ч., Хаварда М., Нечаев В. Биомеханика стопы и конечности атлета. Спортивно–медицинская наука и практика на пороге XXI века. Сборник тезисов первого московского форума. М., 2000:26–28. [Baycroft C., Havarda M., Nechaev V. Biomechanics of the foot and limbs of an athlete. *Sports and medical science and*

practice on the threshold of the XXI century. *Collection of abstracts of the first Moscow forum*. М., 2000:26–28. (In Russian)].

4. Епифанова В.А. Медицинская реабилитация. Руководство для врачей. М.: МЕД пресс-информ. 2015:352. [Epifanova V.A. *Medical rehabilitation. Guide for doctors*. Moscow: MED press-inform. 2015:352. (In Russian)].
5. Цаллагова Р.Б., Задорожная Н.А., Дубкова Н.В., Башмаков В.П., Болотова И.А. Особенности питания студентов-единоборцев на примере вольной борьбы. Университетский спорт: здоровье и будущее общества. Алматы, Казахстан. 2017:459–460. [Tsallagova R.B., Zadorozhnaya N.A., Dubkova N.V., Bashmakov V.P., Bolotova I.A. Features of nutrition of martial arts students on the example of freestyle wrestling. *University sports: health and the future of society*. Almaty, Kazakhstan. 2017:459–460. (In Russian)].
6. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:688. [Physical and rehabilitation medicine. National leadership. Moscow: GEOTAR-Media. 2016;688. (In Russian)].

Поступила 23.03.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Задорожная Наталья Александровна (Zadorozhnaya Natalia A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой профилактической медицины и основ здоровья, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта
Доможилова Анна Александровна (Domozhilova Anna A.) — канд. биол. наук, доцент кафедры профилактической медицины и основ здоровья, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта
Дубкова Надежда Владимировна (Dubkova Nadezhda V.) — канд. мед. наук, доцент кафедры профилактической медицины и основ здоровья, Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТРЕССОВЫМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

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

В статье обсуждаются вопросы профилактики желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у больных, находящихся в критическом состоянии в отделениях интенсивной терапии. Рассматриваются основные факторы, способствующие возникновению ЖКК у таких пациентов. Ведущее место среди них занимают пребывание на искусственной вентиляции легких > 48 часов и нарушения свертываемости крови. Пациентам с высоким риском развития ЖКК необходимо профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса, H₂-блокаторов, сукральфата, что позволяет предупредить возникновение ЖКК и улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: стрессовые язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения; профилактика.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Современные подходы к профилактике желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10): 505–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-505-508>

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

Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A.

MODERN POSSIBILITIES OF PREVENTION OF GASTROINTESTINAL BLEEDING IN PATIENTS WITH GASTRIC AND DUODENAL STRESS ULCERS

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 prevention of gastrointestinal bleeding in critically ill patients who are hospitalized in intensive care units (ICU). The main factors contributing to the occurrence of GIB in such patients are considered. The leading place among them is occupied by a stay on artificial ventilation of the lungs for > 48 hours and blood coagulopathy. Patients at high risk of developing GIB need prophylactic administration of proton pump inhibitors, H₂-blockers, sucralfate, which allows to prevent the occurrence of GIB and improve the prognosis of patients.

Keywords: gastric and duodenal stress ulcers; gastrointestinal bleeding; prevention.

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Modern possibilities of prevention of gastrointestinal bleeding in patients with gastric and duodenal stress ulcers. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):505–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-505-508>

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 21.02.2023

Под стрессовыми язвами (stress ulcers) желудка и двенадцатиперстной кишки понимают язвы, развивающиеся у пациентов, находящихся в критическом состоянии (critically ill patients), которые госпитализируются обычно в отделения интенсивной терапии (ОИТ). Нередко стрессовые гастродуоденальные язвы (дефекты стенки желудка, проникающие по своей глубине в подслизистый слой) объединяют со *стрессовыми эрозиями*, представляющими собой поверхностные дефекты, располагающиеся в слизистой оболочке [1]. Стрессовые язвы часто бывают множественными и локализируются преимущественно в фундальном отделе желудка.

Частота стрессовых эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в 70–80-е годы прошлого века достигала 80–90%, а стрессовых гастродуоденальных язв — 50%. В настоящее время она существенно снизилась и составляет соответственно 30–40 и 15% [2].

Возникновению стрессовых гастродуоденальных язв способствуют следующие факторы: искусственная вентиляция легких (ИВЛ), продолжающаяся более 48 ч; нарушения свертывающей системы крови (снижение уровня тромбоцитов < 50 000/мл, повышение МНО > 1,5, повышение протромбинового времени более чем в 2 раза), сепсис и септический шок, почечная, печеночная, а так-

же полиорганная недостаточность, распространенные ожоги (> 35% поверхности тела), обширные операции (в частности, трансплантации почек, нейрохирургические), особенно продолжающиеся свыше 4 ч; тяжелые и множественные травмы (прежде всего черепно-мозговые) [1–4].

Патогенез стрессовых язв желудка и двенадцатиперстной кишки, как и патогенез язвенной болезни, предполагает нарушение равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии и элементами защиты слизистой оболочки гастродуоденальной области. Ослабление защитных свойств слизистой оболочки связывается с нарушением в ней микроциркуляции, обусловленным расстройствами системной гемодинамики, ведущими к ее ишемии. Следствием являются снижение синтеза простагландинов, уменьшение продукции слизи и бикарбонатов, увеличение обратной диффузии H^+ -ионов, а также падение регенераторной активности эпителиальных клеток.

Усиление агрессивных свойств желудочного содержимого объясняется нарушениями гастроинтестинальной моторики (в частности, такими как парез желудка и дуоденогастральный рефлюкс желчи), образованием в постишемической стадии свободных радикалов, возможным повышением тонуса блуждающего нерва с последующей стимуляцией секреции соляной кислоты у пациентов с внутричерепными поражениями, а также перенесших нейрохирургические операции [4, 5].

Стрессовые эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки часто характеризуются бессимптомным течением. Их клиническое значение связано с возможностью развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и (существенно реже) прободения язв.

Выделяют клинически манифестные (overt) ЖКК, проявляющиеся рвотой содержимым типа «кофейной гущи» (гематемезис), видимой примесью крови в содержимом, поступающем по назогастральному зонду, а также черным дегтеобразным стулом (мелена), и клинически значимые (clinically important) ЖКК, сопровождающиеся падением систолического или диастолического артериального давления более чем на 20 мм рт. ст., необходимостью инфузии более 2 доз эритроцитарной массы, а также проведения инвазивных вмешательств с целью его остановки [6]. По данным литературы, частота манифестных и клинически значимых ЖКК колеблется от 1,5 до 15% и во многом зависит от того, проводились ли профилактические мероприятия, направленные на предупреждение их возникновения или нет [1, 2].

Опасность, связанная с ЖКК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, обуславливается более высокими показателями их смертности. Так, D.J. Cook и соавт. [7] наблюдали 1666 пациентов, находившихся в критическом состоянии на ИВЛ более 48 ч. Клинически значимые ЖКК развились у 59 больных (3,6%). В группе пациентов с ЖКК по сравнению с больными без кровотечений показатели смертности оказались выше более чем в 2 раза (соответственно 45,0 и 20,9%; $p < 0,0001$), и, кроме того, была более высокой средняя продолжительность пребывания в ОИТ (соответственно 26 и 8 дней; $p < 0,0001$).

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость проведения профилактики ЖКК у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами, имеющими высокий риск возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наиболее значимыми факторами в этом отношении служат пребывание на ИВЛ > 48 ч и наличие коагулопатии [2, 3]. Однако и иные состояния, о которых уже говорилось выше (распространенные ожоги, полиорганная недостаточность, черепно-мозговые травмы, перенесенные обширные оперативные вмешательства, сепсис, наличие в анамнезе ЖКК в течение последних 12 мес., применение высоких доз глюкокортикоидов и др.), служат показаниями к проведению профилактики ЖКК у больных, находящихся в критическом состоянии в ОИТ [4, 8].

Основными препаратами, применяющимися с целью профилактики ЖКК у пациентов со стрессовыми гастродуоденальными язвами, в настоящее время являются *ингибиторы протонного насоса (ИПН)* и *блокаторы H_2 -рецепторов гистамина* (H_2 -блокаторы). В последние годы проведен ряд сравнительных исследований эффективности данных препаратов (в том числе и друг с другом) в профилактике ЖКК. Поскольку назначение кислотосупрессивных препаратов пациентам, находящимся на ИВЛ > 4 дней и получающим свыше 7 дней антисекреторную терапию, повышающую показатели внутрижелудочного pH > 3,5, приводит к возрастанию риска развития нозокомиальной пневмонии [2], в проведенных исследованиях нередко параллельно оценивалась частота ее возникновения на фоне применения антисекреторных препаратов. Кроме того, ослабление бактерицидного действия соляной кислоты в результате их назначения потенциально способствует развитию инфекции *Clostridium difficile*, частота которой также изучалась в ряде работ.

Систематический обзор Кохрейновских данных, полученных в 24 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), включавших 2149 больных, находившихся в ОИТ, показал, что частота возникновения клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ у пациентов, получавших H_2 -блокаторы, была в 2 раза меньше, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК [9]. Пациентам, находящимся на энтеральном питании, H_2 -блокаторы назначаются внутрь (фамотидин в дозе 20 мг 2 раза в сутки, ранитидин — по 150 мг 2 раза в сутки). Пациентам, получающим парентеральное питание, фамотидин в дозе 20 мг 2 раза в сутки вводится внутривенно [6].

Высокая эффективность в отношении профилактики ЖКК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, была продемонстрирована и при применении ИПН. Так, европейское многоцентровое рандомизированное сравнительное двойное слепое исследование эффективности применения пантопразола в дозе 40 мг в сутки у пациентов, находившихся в ОИТ, показало, что частота возникновения клинически значимых ЖКК в течение 90 дней составила в основной группе, включавшей 1645 человек, 4,2%, в группе пациентов, получавших

плацебо (1653 человека), — 2,5%. Различий в частоте возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни и пневмонии в обеих группах отмечено не было [10]. Кохрейновский систематический обзор 3 РКИ, в которые вошли 237 пациентов, также подтвердил, что у больных, находившихся в ОИТ и получавших ИПН, клинически значимые ЖКК развивались в 1,6 раза реже, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК [9].

Были проведены исследования, в которых сравнивалась между собой эффективность применения ИПН и H₂-блокаторов с целью профилактики ЖКК у больных, находившихся в ОИТ. Так, P.J. Young и соавт. [11] в рандомизированном многоцентровом исследовании, включавшем пациентов, находившихся в 50 отделениях интенсивной терапии 5 стран (Австралия, Новая Зеландия, Канада, Великобритания, Ирландия), показали, что в группе пациентов, получавших ИПН (13 415 человек), частота возникновения клинически значимых ЖКК в течение 90 дней составила 1,3%, а в группе пациентов, получавших H₂-блокаторы (13 356 человек), — 1,8% ($p = 0,009$). Показатели смертности и частота возникновения кластридиальной инфекции в обеих группах достоверно не различались (соответственно 18,3 и 17,5% и 0,30 и 0,41%).

S. Pongrasobchai и соавт. [12] провели метаанализ 3 работ, включавших 569 пациентов, которые находились в критическом состоянии, и установили, что применение ИПН сопровождалось меньшей частотой ЖКК по сравнению с использованием H₂-блокаторов (соответственно 3,5 и 8,0%). При этом частота развития нозокомиальной пневмонии в обеих группах не различалась (10,2 и 10,1%).

Систематический обзор и метаанализ 14 РКИ, в которые вошли 1720 больных, находившихся в критическом состоянии, показал, что ИПН достоверно эффективнее предотвращали развитие манифестных и клинически значимых кровотечений из верхних отделов ЖКТ, чем H₂-блокаторы. При этом в указанных группах не было отмечено различий в частоте возникновения нозокомиальной пневмонии, показателях смертности и длительности пребывания в ОИТ [13].

Метаанализ 17 исследований, включавших 1897 пациентов, позволил сделать заключение, что частота манифестных ЖКК при профилактическом применении ИПН была значительно ниже, чем при назначении H₂-блокаторов (соответственно 1,3 и 5,6%, $p < 0,0001$). При этом частота развития пневмонии в обеих группах не различалась (соответственно 13,8 и 11,6%; $p = 0,39$) [14].

Метаанализ 14 РКИ, в которые вошли 28 526 пациентов, находившихся в критическом состоянии, показал, что на фоне назначения ИПН частота манифестных и клинически значимых кровотечений была достоверно ниже, чем на фоне применения H₂-блокаторов. Различий между группами в отношении общих показателей смертности и частоты возникновения пневмонии не было [15]. Кохрейновский систематический обзор 18 РКИ, включавших 1636 пациентов, также подтвердил, что частота клинически значимых ЖКК при применении ИПН ока-

залась в 2,9 раза ниже, чем при профилактическом назначении H₂-блокаторов [9].

С целью профилактики ЖКК рабепразол назначается в суточной дозе 20 мг, лансопразол — 30 мг, эзомепразол и пантопразол — 40 мг. Доза пантопразола и эзомепразола при парентеральном введении составляет 40 мг.

Частота и значимость побочных эффектов ИПН в значительной мере преувеличивается. Сравнение частоты возникновения приписываемых им таких побочных эффектов, как развитие пневмонии, инфаркта миокарда, переломов, рака желудка и др., у большого числа пациентов, получавших в течение длительного времени ИПН или плацебо, не выявило существенных различий в обеих группах [8].

Еще одним препаратом, применяющимся для профилактики ЖКК у больных со стрессовыми язвами, служит сукральфат, представляющий собой водонерастворимое соединение алюминия гидроксида и сульфата сахаразы. Адсорбируя пепсин и связывая желчные кислоты, сукральфат ослабляет агрессивные факторы желудочного содержимого. Кроме того, препарат повышает защитные свойства слизистой оболочки за счет стимуляции выработки простагландинов, повышения секреции желудочной слизи и бикарбонатов, снижения проницаемости слизистой оболочки в результате повышения вязкости слизи, улучшения кровотока в слизистой оболочке и повышения пролиферативной активности ее эпителиальных клеток [2]. Систематический Кохрейновский обзор 7 РКИ, включавших 598 пациентов, показал, что частота ЖКК у больных, находившихся в ОИТ, на фоне приема сукральфата оказалась в 1,9 раза ниже, чем у пациентов, получавших плацебо или не проводивших профилактику ЖКК. Препарат назначают в дозе 0,5–1 г 4 раза в сутки или по 1–2 г 2 раза в сутки.

Важную роль играет также адекватное лечение основного заболевания, на фоне которого возникли стрессовые язвы, уменьшение периода артериальной гипотонии, являющейся основным патогенетическим фактором их развития, контроль функции дыхания и надлежащее обезболивание [2].

Таким образом, своевременное выявление факторов риска возникновения ЖКК у пациентов со стрессовыми эрозивно-язвенными поражениями, находящихся в ОИТ в критическом состоянии, и назначение им соответствующих препаратов (в первую очередь, ИПН) позволяют уменьшить частоту манифестных и клинически значимых ЖКК и улучшить прогноз таких больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spechler S.J. Peptic ulcer disease and its complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (Ed. Feldman M. et al.), 7th edition. 2002;1:747–781.
2. May A., Hahn E.G. Ulkus und Erosionen durch Streß. In: Klinische Gastroenterologie (Hrsgb. Hahn E.G., Riemann J.F.). 3. Auflage, Thieme. 2000:763–767.

3. Plummer M.P., Blaser A.R., Deane A.M. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Crit. Care*. 2014;18(2):213. DOI: 10.1186/cc13780
4. Buendgens L., Koch A., Tacke F. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World. J. Crit. Care Med.* 2016;5(1):57–64. DOI: 10.5492/wjccm.v5.i1.57
5. Arnold C. Akute Ulkus (Stressulkus). In: *Klinische Pathophysiologie* (Hrsgb. Siegenthaler W., Blum H.E.). Thieme, 9. Auflage. 2006:811–812.
6. Saeed M., Bass S., Chaisson N.F. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin. J. Med.* 2022;89(7):363–367. DOI: 10.3949/ccjm.89a.21085
7. Cook D.J., Griffith L.E., Walter S.D., Guyatt G.H., Meade M.O., Heyland D.K. et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit. Care*. 2001;5(6):368–375. DOI: 10.1186/cc1071
8. Kanno T., Moayyedi P. Who needs gastroprotection in 2020? *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2020;18(4):557–573. DOI: 10.1007/s11938-020-00316-9
9. Toews I., George A.T., Peter J.V., Kirubakaran R., Fontes L.E.S., Ezekiel J.P.B., Meerpohl J.J. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;6(6):CD008687. DOI: 10.1002/14651858.CD008687.pub2
10. Krag M., Marker S., Perner A., Wettersley J., Wise M.P., Schefold L.C. et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(23):2199–2208. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919
11. Young P.J., Bagshaw S.M., Forbes A.B., Nichol A.D., Wright P.J., Bailey M. et al. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(7):616–626. DOI:10.1001/jama.2019.22190
12. Pongrasobchai S., Kridkratoke S., Nopmaneejumruslers C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2009;92(5):632–637.
13. Alhazzani W., Alenezu F., Jaeschke R.Z., Moayyedi P., Cook D.J. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2013;41(3):693–705. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182758734
14. Alshamsi F., Belsey-Cote E., Cook D., Almenawer S.A., Alqahtani Z., Perri D. et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care*. 2016;20:120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6
15. Deliwala S.S., Hamid K., Goyal H., Ponnappalli A., Zayed Y., Baka A. et al. Proton pump inhibitors versus histamine-2-receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A meta-analysis and trial sequential analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2022;56(3):204–217. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001562

Поступила 21.02.2023

Информация об авторах/Information about the authors

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

Кардашева Светлана Станиславовна (Kardasheva Svetlana S.) — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна (Kurbatova Anastasia A.) — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Кривецкий В.В., Завьялов А.А., Струценко М.В., Антипов В.А., Фомин В.С.

ГИБРИДНЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ», 127644, Москва, Россия

Множественные аневризмы сосудов головного мозга, раньше считавшиеся редкой патологией, диагностируются все чаще в связи с развитием методов нейровизуализации. Доля пациентов с множественными аневризмами сосудов головного мозга составляет от 15 до 45% среди всех пациентов с аневризмами. У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в 25–30% случаев выявляются множественные аневризмы. Хирургическое лечение пациентов данной группы является актуальной проблемой, требующей комплексного подхода. В представленной статье предлагается клиническое наблюдение успешного лечения пациента 58 лет с множественными аневризмами в остром периоде разрыва с применением микрохирургического клипирования и эндоваскулярной эмболизации.

Ключевые слова: множественные церебральные аневризмы; разрыв аневризмы; микрохирургическое клипирование; эндоваскулярная эмболизация; комбинированное лечение; клиническое наблюдение.

Для цитирования: Кривецкий В.В., Завьялов А.А., Струценко М.В., Антипов В.А., Фомин В.С. Гибридный подход в хирургическом лечении множественных церебральных аневризм в остром периоде. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):509–512. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-509-512>

Для корреспонденции: Кривецкий Валерий Васильевич — e-mail: krivetsky2@rambler.ru

Krivetsky V.V., Zavyalov A.A., Strutsenko M.V., Antipov V.A., Fomin V.S.

HYBRID APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF MULTIPLE CEREBRAL ANEURYSM IN THE ACUTE PERIOD OF RUPTURE

Moscow State Clinical Hospital named after V.V. Veresaev, 127644, Moscow, Russia

Multiple aneurysms of the cerebral vessels, previously considered a rare pathology, are increasingly being diagnosed due to the development of neurovisualization methods. The proportion of patients with multiple aneurysms of the cerebral vessels ranges from 15 to 45% among all patients with aneurysms. Multiple aneurysms are detected in 25–30% of patients with subarachnoid hemorrhage. Surgical treatment of patients in this group is a relevant problem that requires a comprehensive approach. This article presents a clinical observation of successful treatment of a 58-year-old patient with multiple aneurysms in the acute period of rupture, using microsurgical clipping and endovascular embolization.

Key words: multiple cerebral aneurysms; aneurysm rupture; microsurgical clipping; endovascular embolization; combined treatment; clinical observation.

For citation: Krivetsky V.V., Zavyalov A.A., Strutsenko M.V., Antipov V.A., Fomin V.S. Hybrid approach in the surgical treatment of multiple cerebral aneurysm in the acute period of rupture. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):509–512. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-509-512>

For correspondence: Valery V. Krivetsky — e-mail: krivetsky2@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.04.2023

Частота встречаемости аневризм сосудов головного мозга в популяции (на 100 000 населения в год) по данным патолого-анатомических исследований от 1 до 7,9% [1], по результатам популяционных клинических исследований от 10 до 15% [1–3]. Среди них доля пациентов с множественными аневризмами (МА) составляет от 15 до 45% среди всех пациентов с аневризмами [1, 4–7]. Наиболее часто у больных выявляются две аневризмы — от 68 до 78% случаев [8]. Частота субарахноидального кровоизлияния (САК) из аневризм у пациентов с МА выше, чем с одиночными [1, 9, 10]. Среди больных с САК у 25–30% выявляются множественные аневризмы [4, 5]. Таким образом, хирургическое лечение пациентов

с множественными аневризмами является актуальной проблемой, требующей комплексного подхода.

Наиболее часто МА локализуются в области внутренней сонной артерии (ВСА), средней мозговой артерии (СМА), комплекса передней мозговой–передней соединительной артерий (ПМА–ПСА). По данным исследователей из Финляндии, где артериальные аневризмы распространены в популяции, чаще всего встречаются множественные аневризмы СМА, однако в большинстве случаев разрыву подвергаются аневризмы ПМА–ПСА [11].

При выявленном САК у пациентов с МА, как правило, разрывается одна из аневризм, верификация которой существенно влияет на тактику выбора хирургического

лечения. На выбор тактики также влияют локализация и анатомические формы аневризм, тяжесть состояния пациента. Хирургическое лечение пациентов с МА может осуществляться путем микрохирургического клипирования, эндоваскулярной эмболизации или комбинации данных методик [12].

В представленной статье предлагается клиническое наблюдение успешного лечения пациента 58 лет с множественными аневризмами правой ВСА в остром периоде разрыва, левой ВСА вне разрыва с применением микрохирургического клипирования и эндоваскулярной эмболизации.

Клиническое наблюдение

Пациент, 58 лет, доставлен в приемное отделение ГKB им. В.В. Вересаева бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на выраженную головную боль. В неврологическом статусе отмечались выраженная общемозговая симптоматика, ригидность затылочных мышц. Очаговой симптоматики в виде дефицита не выявлено, Hint–Hess I. При компьютерной томографии (КТ) выявлено САК, модифицированная шкала Fisher III, с преимущественным скоплением крови в правых отделах базальных цистерн (рис. 1). При КТ-ангиографии сосудов головного мозга выявлены 3 аневризмы коммуникантного отдела правой ВСА, размер самой крупной из которых достигал 8 мм, с шириной шейки 5,5 мм, а также выявлена аневризма бифуркации левой ВСА (рис. 2, 3, см. стр. 3 обложки).

Учитывая топографо-анатомические особенности, такие как локализация сгустков крови и продолговатая форма купола, было предположено, что произошел разрыв самой крупной из аневризм правой ВСА, что в последствии подтверждено интраоперационно. Учитывая трудоспособный возраст пациента, доступность аневризм правой ВСА для хирургического выключения из одного хирургического доступа, широкую шейку разорвавшейся аневризмы (более 4 мм) и крайне высокие риски повторного разрыва, принято решение о микрохирургическом клипировании аневризм правой ВСА с последующей эмболизацией аневризмы левой ВСА в отсроченном периоде.



Рис. 1. Субарахноидальное кровоизлияние, мод. Fisher III, со скоплением крови в правых отделах базальных цистерн

Из правостороннего птерионального доступа путем поэтапной микродиссекции произведено выделение шейек аневризм, идентифицировано устье задней соединительной артерии (ЗСА), выполнено поэтапное клипирование с сохранением проходимости ЗСА (рис. 4, см. стр. 3 обложки). При ревизии выявлен крупный сгусток крови в области купола дистальной продолговатой аневризмы, прикрывающий место разрыва, что подтвердило локализацию разорвавшейся аневризмы. Куполы аневризмы вскрыты для верификации выключения их из кровотока.

Послеоперационный период сопровождался развитием серии судорожных приступов, которые были купированы внутривенной противосудорожной терапией с последующим переходом на таблетированные формы. При контрольной КТ данных за ишемические изменения и повторные кровоизлияния не получено (рис. 5). После регресса менингеальной и общемозговой симптоматики, а также достижения ремиссии судорожного синдрома больному в плановом порядке была выполнена церебральная ангиография (ЦАГ) с последующей эмболизацией аневризмы левой ВСА микроспиральями (рис. 6).

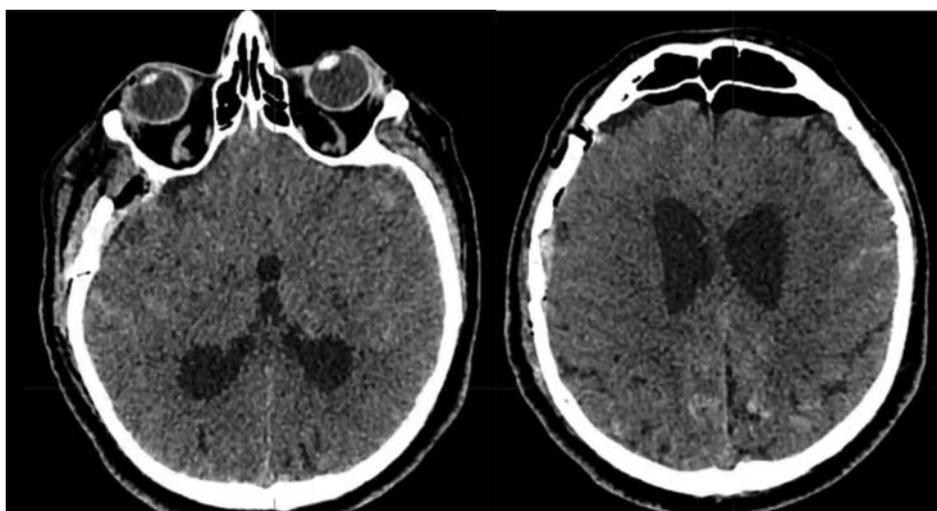


Рис. 5. Послеоперационный КТ-контроль без признаков ишемических изменений и повторных кровоизлияний

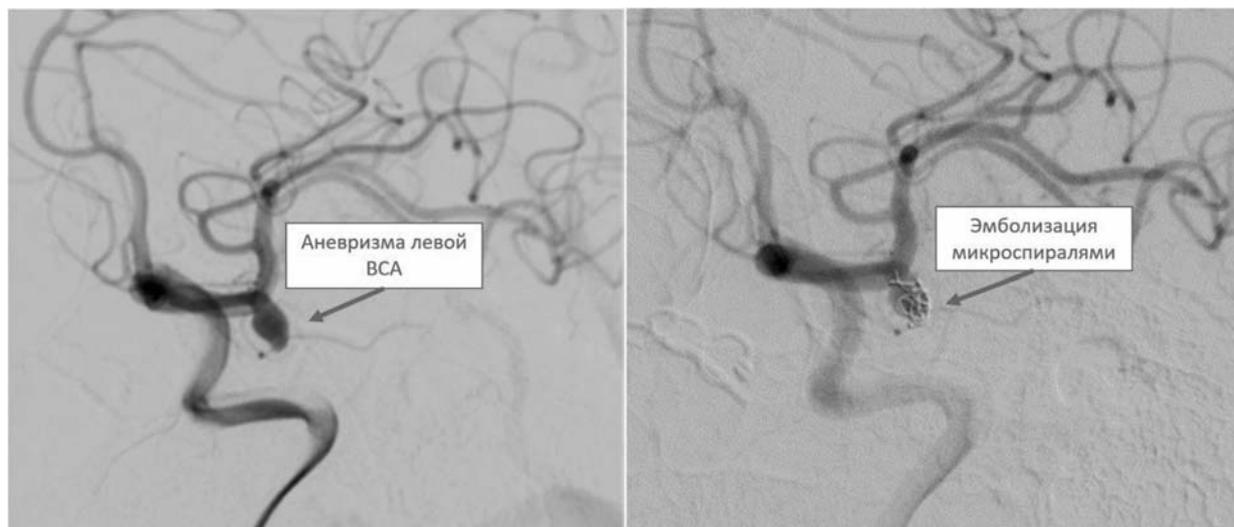


Рис. 6. Церебральная ангиография: заполненный микроспиральями купол аневризмы бифуркации левой ВСА

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии без неврологического дефицита.

Обсуждение

Способ хирургического лечения множественных аневризм сосудов головного мозга, этапность исключения из кровотока определяются совместно нейрохирургом и рентгенэндоваскулярным хирургом. В литературе встречаются различные подходы к этапности выключения МА из кровотока: одноэтапное лечение — применение микрохирургического клипирования или эндоваскулярной эмболизации и многоэтапное лечение — комбинация микрохирургического клипирования и эндоваскулярных методик [13].

На выбор хирургической тактики влияют следующие факторы:

- локализация и анатомическая конфигурация аневризм;
- возможность выключения аневризм из одного хирургического доступа;
- наличие субарахноидального кровоизлияния и его распространенность;
- тяжесть состояния больного;
- возраст пациента, наличие сопутствующей соматической патологии.

В представленном клиническом случае основным показанием к выбору многоэтапного закрытия аневризм было наличие острого САК, широкой шейки у аневризмы, наиболее вероятно служившей причиной кровоизлияния, что требовало микрохирургического клипирования с реконструкцией шейки аневризмы, контролем проходимости перфорантных артерий супраклиноидного отдела ВСА. Учитывая наличие массивного субарахноидального кровоизлияния, удаленность левой ВСА относительно правостороннего доступа, использование контрлатерального клипирования представлялось слишком опасным и травматичным методом выключения аневризмы бифуркации левой ВСА. Исходя из ее анатомической конфигурации, подходящей для эндоваскуляр-

ного лечения, аневризма выключена из кровотока вторым этапом в отсроченном периоде.

В данном случае представляет интерес впервые возникший судорожный синдром, требующий постоянной противосудорожной терапии. Известно, что судорожные приступы могут быть связаны с субарахноидальным кровоизлиянием [14, 15], однако дополнительными рисками возникновения судорог считаются краниотомия и клипирование аневризм из-за проникновения в интракраниальное пространство, манипуляций с височной и лобной долями, потенциальная ретракционная травма, послеоперационный отек, эпилептогенный эффект от пульсации клипс или других материалов, таких как гемостатики [16]. В свою очередь эндоваскулярная эмболизация также может являться причиной возникновения судорог ввиду масс-эффекта аневризматического мешка, заполненного микроспиральями, возможного отека, вызванного тромбозом аневризмы, или потенциального эпилептогенного эффекта биоактивных микроспиралей [17]. Таким образом, оба метода хирургического лечения несут в себе риски возникновения послеоперационного судорожного синдрома, что следует учитывать при ведении больных с данной патологией.

Заключение

Множественные аневризмы сосудов головного мозга в остром периоде разрыва у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием являются актуальной проблемой, сложной с хирургической точки зрения, требующей комплексного подхода в лечении. В зависимости от локализации и конфигурации МА необходимо стремиться к выключению всех аневризм за один этап хирургического лечения (микрохирургический или эндоваскулярный). При невозможности одномоментного выключения всех аневризм целесообразно применение комбинации микрохирургического и эндоваскулярного методов в различной последовательности, исходя из клинической ситуации. Послеоперационный судорожный синдром является важным фактором риска у пациентов с САК,

перенесших хирургическое вмешательство, способным повлиять на исход лечения и качество жизни пациента, в профилактике которого следует применять адекватную превентивную противосудорожную терапию.

Гибридный подход может быть рекомендован для стационаров, располагающих квалифицированными нейрохирургами, имеющими опыт сосудистой хирургии, и круглосуточной рентгенэндоваскулярной службой с достаточным необходимым опытом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Крылов В.В., Алексеева Т.А. Хирургия аневризм головного мозга. Под ред. В.В. Крылова. М.: Издательство ИП «Т.А. Алексеева», 2011;1:432. [Krylov V.V., Alekseeva T.A. Surgery for cerebral aneurysms. Ed. by V.V. Krylov. Moscow: Publishing house of IE "T.A. Alekseeva" 2011;1:432. (In Russian)].
2. Крылов В.В., Коновалов А.Н., Дашьян В.Г. и др. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации. *Нейрохирургия*. 2016;3:3–44. [Krylov V.V., Kononov A.N., Dashyan V.G. et al. Situation with neurosurgical care in the Russian Federation. *Neurokhirurgiya*. 2016;3:3–44. (In Russian)].
3. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Шетова И.М. и др. Нейрохирургическая помощь больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга в Российской Федерации. *Нейрохирургия*. 2017;4:11–20. [Krylov V.V., Dashyan V.G., Shetova I.M. et al. Neurosurgical care for patients with cerebrovascular pathology in Russian Federation. *Neurokhirurgiya*. 2017;4:11–20. (In Russian)].
4. Inagawa T. Incidence and risk factors for multiple intracranial saccular aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Acta Neurochir. (Wien)*. 2009;151(12):1623–30. DOI: 10.1007/s00701-009-0479-y
5. Navalitloha Y., Taechoran C., O'Chareon S. Multiple intracranial aneurysms: incidence and management outcome in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J. Med. Assoc. Thai*. 2000;83(12):1442–6.
6. Rinne J., Hernesniemi J., Puranen M., Saari T. Multiple intracranial aneurysms in a defined population: prospective angiographic and clinical study. *Neurosurgery*. 1994;35(5):803–8. DOI: 10.1227/00006123-199411000-00001
7. Rinne J., Hernesniemi J., Niskanen M., Vapalahti M. Management outcome for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995;36(1):31–8. DOI: 10.1227/00006123-199501000-00003
8. Лепшоков М.Х., Ткачев В.В., Усачев А.А. и др. Хирургическое лечение множественных аневризм супрасубтенториальной локализации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;7(142):19–22. [Lepshokov M.K., Tkachev V.V., Usachev A.A. et al. Surgical treatment of multiple aneurysms suprasubtentorial localization. *Kubanskii nauchnyi meditsinskiy vestnik*. 2013;7(142):19–22. (In Russian)].
9. Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Колотвинов В.С., Медведева С.Ю. Системная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития интракраниальных аневризм. *Уральский медицинский журнал*. 2012;5(97):13–24. [Lebedeva E.R., Sakovich V.P., Kolotvinov V.S., Medvedeva S.Yu. Systemic connective tissue dysplasia as a risk factor for the development of intracranial aneurysms. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012;5(97):13–24. (In Russian)].
10. Bor A.S.E., Rinkel G.J.E., Adami J. et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. 2008;131(10):2662–5. DOI: 10.1093/brain/awn187
11. Хейредин С., Филатов Ю.М., Яковлев С.Б., Белоусова О.Б. Хирургическое лечение множественных церебральных аневризм. М.: Издательство ИП «Т. А. Алексеева», 2018:288. [Kheyreddin S., Filatov Yu.M., Yakovlev S.B., Belousova O.B. Surgical treatment of multiple cerebral aneurysms. Moscow: Publishing house of IE "T.A. Alekseeva", 2018:288. (In Russian)].
12. Природов А.В., Бахарев Е.Ю., Хаджиев З.Б. и др. Хирургическое лечение множественных аневризм сосудов головного мозга: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Нейрохирургия*. 2021;23(4):72–81. [Prirodov A.V., Bakharev E.Yu., Hadjiev Z.B. et al. Surgical treatment of multiple cerebral vascular aneurysms: literature review and clinical observation. *Neurosurgery*. 2021;23(4):72–81. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-72-81
13. Ahmetspahić A., Burazerović E., Omerhodžić I. et al. Current management of mirror distal anterior cerebral artery aneurysms in association with multiple aneurysms: Case report with literature review. *World Neurosurgery*. 2019;130:324–34. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.084
14. Choi K.S., Chun H.J., Yi H.J., Ko Y., Kim Y.S., Kim J.M. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Risk Factors. *J. Korean Neurosurg. Soc*. 2009;46(2):93–98.
15. Buczacki S.J., Kirkpatrick P.J., Seeley H.M., Hutchinson P.J. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004;75(11):1620–1622.
16. Hoh B.L., Nathoo S., Chi Y.Y., Mocco J, Barker F.G. 2nd. Incidence of seizures or epilepsy after clipping or coiling of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the nationwide inpatient sample database: 2002–2007. *Neurosurgery*. 2011;69(3):644–50; discussion 650. DOI: 10.1227/NEU.0b013e31821bc46d. PMID: 21499155
17. Vu Dang L., Aggour M., Thiriaux A., Kadziolka K., Pierot L. Post-embolization perianeurysmal edema revealed by temporal lobe epilepsy in a case of unruptured internal carotid artery aneurysm treated with bare platinum coils. *J. Neuroradiol*. 2009;36(5):298–300

Поступила 10.04.2023

Информация об авторах / Information about authors

Кривецкий Валерий Васильевич (Krivetsky Valery V.) — канд. мед. наук, врач-нейрохирург, заместитель главного врача ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ

Завьялов Александр Алексеевич (Zavyalov Alexander A.) — заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ
Струценко Михаил Валерьевич (Strutsenko Mikhail V.) — канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-4608-302X>

Антипов Владимир Андреевич (Antipov Vladimir A.) — врач-нейрохирург ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0001-5189-2756>

Фомин Владимир Сергеевич (Fomin Vladimir S.) — канд. мед. наук, доцент, врач-хирург ГБУЗ ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, <http://orcid.org/0000-0002-1594-4704>

История медицины

© КНОПОВ М.Ш., 2023

Кнопов М.Ш.

АКАДЕМИК А.Н. КРЮКОВ — ОДИН ИЗ ОСНОВОПОЛОЖНИКОВ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ГЕМАТОЛОГИИ (К 145-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

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

В статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося отечественного гематолога, прекрасного клинициста, талантливого организатора здравоохранения, известного общественного деятеля, основоположника одной из крупнейших гематологических школ нашей страны, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки Узбекской ССР, профессора Александра Николаевича Крюкова.

Ключевые слова: А.Н. Крюков; гематология.

Для цитирования: Кнопов М.Ш. Академик А.Н. Крюков — один из основоположников отечественной гематологии (к 145-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):513–516.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-513-516>

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

Knopov M.Sh.

ACADEMICIAN A.N. KRYUKOV IS ONE OF THE FOUNDERS RUSSIAN HEMATOLOGY (TO THE 145th 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 an outstanding Russian hematologist, an excellent clinician, a talented healthcare organizer, a well-known public figure, the founder of one of the largest hematology schools in our country, academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR, Honored Scientist of the Uzbek SSR Professor Alexander Nikolaevich Kryukov.

Key words: A.N. Kryukov; hematology.

For citation: Knopov M.Sh. Academician A.N. Kryukov is one of the founders of Russian hematology (on the 145th anniversary of his birth). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):513–516. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-513-516>

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

Received 03.04.2023

Среди отечественных гематологических школ наиболее значительными являются: ленинградская (М.И. Аринкин, Г.Ф. Ланг, М.Д. Тушинский, М.В. Яновский), московская (А.А. Багдасаров, Х.Х. Владос, М.С. Дульцин, И.А. Кассирский, М.П. Кончаловский, А.Н. Крюков, Е.А. Кост), украинская (Н.Д. Стражеско, Д.Н. Яновский и др.), а также школы детской гематологии (Н.С. Кисляк, А.Ф. Тур и др.). В этом ряду выдающихся представителей российской медицины достойное место по праву принадлежит видному терапевту-гематологу, талантливому организатору здравоохранения, известному общественному деятелю, основоположнику одной из крупнейших гематологических школ нашей страны, академику АМН СССР, заслуженному деятелю науки Узбекской ССР, профессору Александру Николаевичу Крюкову. Его плодотворная практическая деятельность и солидные научные труды в области гематологии, тропической патологии и неотложной медицины создали основу для дальнейшего развития актуальных проблем медицинской науки и практики. Наиболее значительным

является его вклад в становление и развитие отечественной гематологии, одним из творцов которой он является.

А.Н. Крюков родился 19 августа 1878 г. в Москве. После окончания в 1901 г. медицинского факультета Московского университета он работал в Бахрушинской, Сокольнической, а с 1911 г. — в Старо-Екатерининской больнице Москвы. Александр Николаевич избрал своей специальностью внутренние болезни и с самого начала проявил большой интерес к гематологии.

В 1909 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «О происхождении и взаимоотношениях лейкоцитов и лейкоцитозе». Работая врачом-терапевтом в упомянутых городских больницах Москвы, он совмещал свои обязанности с работой в качестве прозектора.



Александр Николаевич Крюков

Под руководством выдающегося отечественного патологоанатома М.Н. Никифорова А.Н. Крюков занимался вопросами экспериментальной гематологии. Это послужило основой для фундаментального изучения им патологической анатомии и не только болезней системы крови. С 1914 г. А.Н. Крюков — приват-доцент, а с 1918 г. — профессор Московского университета.

В 1919 г. был подписан декрет об открытии в Ташкенте Туркестанского (с 1924 г. Среднеазиатского) университета. В составе первой группы ученых из Москвы в Ташкент отправился и профессор А.Н. Крюков, принявший активное участие в организации медицинского факультета. В 1920–1931 гг. Александр Николаевич возглавлял факультетскую терапевтическую клинику, а с 1927 г. — одновременно и клинику тропических болезней этого факультета.

По возвращении в Москву с 1931 г. и до конца жизни (1952 г.) А.Н. Крюков бесценно руководил созданной им клиникой неотложной терапии, а с 1934 по 1952 г. одновременно являлся профессором кафедры терапии Центрального института усовершенствования врачей (ныне Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования). Клиника и кафедра находились на базе Московского научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. На этой же базе с 1943 по 1948 г. он возглавлял кафедру госпитальной терапии Московского медицинского института Министерства здравоохранения РСФСР (в последующем Рязанский медицинский институт им. И.П. Павлова). В годы Великой Отечественной войны А.Н. Крюков являлся главным терапевтом эвакуопиталей Наркомздрава СССР.

Пору А.Н. Крюкова принадлежит свыше 100 научных работ, посвященных проблемам гематологии, тропической патологии и неотложной терапии. Вот некоторые из них: «Untersuchungen über Struktur der Blutzellen» (1911, совместно с А. Decastello), «Морфология крови» (1920, ч. 1–3), «Анемия при спру» (1927), «Важнейшие клинические синдромы и их оценка» (1944), «Атлас крови» (1946), «Клиническая симптоматология острых внутренних болезней» (1952) и др.

Академик А.Н. Крюков по праву считается одним из основоположников отечественной гематологии. Он создал так называемую умеренно-унитарную теорию кроветворения, сущность которой состоит в том, что все клетки крови происходят из единой «индифферентной» мезенхимной клетки, дающей начало лимфоидоциту (лимфоидоцит Крюкова–Паппенгейма) — клетке, внешне сходной с лимфоцитом, но отличающейся своей нежносетчатой («лептохроматической») структурой ядра с нуклеолами. В функциональном отношении лимфоидоцит представляется как родоначальная клетка для всех кровяных элементов. Развитие лимфоидоцита по тому или иному пути определяется соответствующими стимулами со стороны окружающей среды («микрорегуляции»). Умеренно-унитарная теория кроветворения, подтверждавшаяся изучением морфогенеза кровяных элементов эмбриона, а также при патологических изме-

нениях системы крови (лейкозах), для своего времени была прогрессивной.

В своем трехтомном руководстве «Морфология крови» Александр Николаевич следующим образом определял суть этой теории: «...Лимфоцит есть индифферентная мезенхимная клетка, которая в зависимости от внешних условий существования функционирует лимфопластически, гранулопластически или эритропластически. То, что биологические свойства этих лимфоцитов неодинаковы в костном мозге и лимфатической ткани, зависит не от разной природы клеток, которые остаются теми же самыми, но от условий среды, к которым они приспособляются и в которых они функционируют. Лимфоциты клеток идентифицируются с тканевыми лимфоидными элементами. Легко объясняется поэтому гетеротропное образование миелоидной ткани из эмигрировавших лимфоцитов крови»¹.

Важный вклад в теорию гематологии и клинко-лабораторную практику внесли исследования А.Н. Крюкова по морфологии клеток крови и кроветворных органов. Работы в области описательной морфологии кровяных клеток завершились изданием им совместно с А. Decastello монографии «Untersuchungen über Struktur der Blutzellen» (1911). В выпущенном впоследствии издании «Атлас крови» (1946) в художественно выполненных цветных зарисовках, сделанных с микроскопических препаратов при максимальных оптических увеличениях, А.Н. Крюковым были продемонстрированы в эволюционном плане все клеточные формы крови и костного мозга, наблюдаемые у человека в норме и в патологических условиях. Им с предельной ясностью сформулированы законы клеточного развития и дифференциации, как гомопластического (с сохранением тех же видовых признаков клетки), так и гетеропластического (с возникновением новой, более дифференцированной клеточной формы).

Вклад А.Н. Крюкова в развитие отечественной гематологии не ограничивается его ролью в формировании учения о кроветворении. Заслуживает более подробного рассмотрения период пребывания Александра Николаевича в Ташкенте, который ознаменовался рядом открытий. Здесь впервые в нашей стране (1922) им была диагностирована и изучена тропическая спру, доказана эндемичность этого заболевания. На основе прижизненного изучения костного мозга (полученного путем биопсии ребра) было обнаружено мегалобластическое кроветворение при «пернициозной» спру-анемии; таким образом была доказана возможность возникновения мегалобластной анемии в условиях нарушения кишечного всасывания необходимых для нормального (нормобластического) эритропоэза веществ (как показали следующие исследования — фолиевой кислоты и витамина В₁₂). А.Н. Крюков впервые (1923), еще до открытия печеночной терапии злокачественного малокровия, показал практическую излечимость пернициозной спру-анемии

¹ Крюков А.Н. Морфология крови. М.: Изд-во Народного комиссариата здравоохранения. 1920;1:144.

назначением строго безуглеводистой противобродильной диеты («диета-спру»), приводящей к восстановлению нормальной кишечной всасываемости. Также впервые в СССР (1923) им совместно с В.А. Смирновым был диагностирован бруцеллез у человека путем высева гемокультуры *Brucella melitensis*. Им же при фасциолезе печени описан своеобразный «симптом Крюкова» — периодические приступообразные боли в эпигастрии, протекающие со значительным увеличением преимущественно левой доли печени.

А.Н. Крюковым разрабатывалась клинико-морфологическая патология ряда заболеваний системы крови и сосудов. В частности, изучение гистологических изменений при так называемом геморрагическом капилляротоксикозе (болезнь Шенлейна–Геноха), показавшее поражение не только капилляров, но и более мелких сосудов (артериол), позволило ему определить это заболевание как «геморрагический васкулит». Одновременно с Х.Х. Владосом А.Н. Крюков и его ученики впервые в нашей стране применили переливание эритроцитарной массы в лечении больных острым лейкозом.

Подготовка научных кадров — одна из важных сторон многогранной деятельности А.Н. Крюкова. Руководимые им клиники в Ташкенте и Москве стали своеобразным центром подготовки высококвалифицированных кадров терапевтов-гематологов. Блестящим показателем широкой и плодотворной деятельности А.Н. Крюкова явились многочисленные научные труды его сотрудников и учеников, всегда вдохновляемых идеями своего учителя. Под его непосредственным руководством было подготовлено и защищено несколько десятков кандидатских и докторских диссертаций.

Передовые идеи выдающегося отечественного терапевта-гематолога постоянно привлекали к нему многочисленных учеников и последователей, которые составили научную школу А.Н. Крюкова в отечественной медицине. Издавна считается, что ученый славен не только тем, что сделал он сам, но и тем, что сделали его ученики. Александр Николаевич мог гордиться своей школой. Среди его учеников академик АМН СССР, заслуженный деятель науки И.А. Кассирский, член-корреспондент АМН СССР, заслуженный деятель науки З.И. Умидова, профессора М.Г. Абрамов, Г.А. Алексеев, А.А. Аскарлова, Н.И. Исмаилова, С.Г. Моисеев, Т.Х. Нажметдинов, О.Н. Павлова и многие другие, а также тысячи врачей, прошедших усовершенствование у академика А.Н. Крюкова на кафедре терапии Центрального института усовершенствования врачей и благодарных ему за то, что он дал им «путевку» в науку и практическое здравоохранение. В современных условиях, когда остро стоит вопрос о подготовке кадров, еще значительнее становится роль Александра Николаевича в создании научной и клинической школы.

А.Н. Крюков был замечательным лектором. Его лекции посещали не только студенты, но и врачи многих больниц и поликлиник Ташкента и Москвы. Лекции Александра Николаевича отличались глубиной затронутых проблем, новизной идей и четкостью мысли. В них

всегда звучало последнее слово из той или иной области клиники внутренних болезней. Но, пожалуй, самое главное в них было то, что уже в ранее знакомых темах раскрывалось что-то новое, необычное. Это был прекрасный методист, придававший большое значение данной стороне педагогического процесса. Клинические разборы, проводившиеся академиком А.Н. Крюковым, как правило, превращались в демонстрацию нюансов и тонкостей того или иного вида патологии.

Ученики всегда с большим теплом вспоминали своего учителя. Так, академик АМН СССР И.А. Кассирский писал: «...Образ Александра Николаевича Крюкова — выдающегося терапевта и гематолога нашей страны — навсегда остался в памяти его многочисленных учеников, слушателей и тысяч больных, для которых он был примером исполнения врачебного долга. Всегда серьезный, глубокий, значительный, кристально честный, не любивший модной мишуры и конъюнктуры в науке, Александр Николаевич отличался истинной скромностью. Большой ученый и прекрасный клиницист, он оставил неизгладимый след в отечественной и мировой науке»².

Другой его ученик профессор М.Г. Абрамов отмечал: «...Старшее поколение нынешних врачей, все те, кому посчастливилось учиться у А.Н. Крюкова, работать под его руководством, общаться с ним как с клиницистом и ученым, не могут не вспомнить его с глубоким чувством благодарности»³.

Подлинный эрудит, А.Н. Крюков никогда не опасался скомпрометировать медицинскую науку признанием того, что какая-то проблема не разрешена, но всегда выражал уверенность в возможностях познания и смело намечал его пути. Его всегда интересовали новые мысли других исследователей, полученные ими факты. Он был доброжелательным оппонентом в отношении работ и исследований представителей других школ отечественной медицинской науки. До конца своей жизни он отличался стремлением к постижению всего нового, к общению с передовыми представителями отечественной и мировой медицинской науки, с которыми Александр Николаевич встречался в нашей стране и за границей — в Германии, Австрии, Франции, США.

Совместно с А.А. Багдасаровым А.Н. Крюков принимал активное участие в создании гематологической секции Московского научного общества терапевтов и возглавлял ее. По его инициативе после окончания Великой Отечественной войны деятельность гематологической секции возобновилась на базе возглавлявшейся им клиники в Московском НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Он был награжден орденами Ленина, Трудового Красного Знамени и медалями.

Подводя итог краткой характеристике научной деятельности А.Н. Крюкова, следует подчеркнуть, что его наиболее характерными чертами как клинициста и ученого являлись обширная научная эрудиция, способность к широким теоретическим обобщениям, глубокий

² Терапевтический архив. 1978;50(7):152–153.

³ Терапевтический архив. 1978;50(7):153.

физиологический анализ наблюдаемых в клинике явлений, позволявший рассматривать патологические процессы не как повреждение того или иного органа, а как нарушение функции целостного организма в его реакции на болезнетворную причину. Ведущую роль в развитии болезненного процесса и особенно выработке защитных реакций организма при патологических воздействиях Александр Николаевич отводил нервной системе. В этом смысле он был продолжателем лучших традиций отечественной клинической школы терапевтов.

А.Н. Крюков умер 19 декабря 1952 г.

Блестящий клиницист, новатор в науке, замечательный педагог, человек исключительных личных качеств, А.Н. Крюков оставил яркий след в отечественной гематологии. Его жизнь — прекрасный образец самоотверженного служения Родине и избранной специальности.

Поступила 03.04.2023

Информация об авторе/Information about the author

Кнопов Михаил Шмулевич (Кноров Mikhail Sh.) — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России