

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-ef.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

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

2024

Том 102, № 1

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

М.Л. ЗУБКИН — д-р мед. наук, проф.

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

О.Э. КАРПОВ — д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

П.Е. КРАЙНЮКОВ — д-р мед. наук, доцент

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

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

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

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

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

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

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — д-р 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

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)

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

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

В.П. ТЮРИН — д-р мед. наук, проф. (Москва)

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)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2024

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

2024

Volume 102, № 1

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.

M.L. ZUBKIN — MD, PhD, prof.

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

O.E. KARPOV — MD, PhD, DSc, prof.,
academician of RAS

P.A. KOVALENKO — MD, PhD, DSc, prof.

M.Sh. KNOPOV — MD, PhD, DSc, prof.

P.E. KRAINUKOV — MD, PhD, docent

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

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

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. (Nizhniy 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)

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

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

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

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, 2024

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Передовая**

Симоненко В.Б. Биологические основы выживания в блокаде Ленинграда (к 80-летию освобождения Ленинграда от немецко-фашистской блокады) 5

Обзоры и лекции

Шкуренок Ю.В., Ибатов А.Д., Алиева У.Э. Медико-социальные аспекты преэклампсии 12

Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А. Внеклеточные нейтрофильные ловушки при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и перспективы исследования 19

Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А. Амилоидоз сердца, возможности диагностики и лечения 27

Оригинальные исследования

Суковаткин С.И., Сулиманов Р.А., Суздальцев С.Е., Коротков И.В., Калюжная О.Ю., Гасайниев Т.М. Результаты лечения больных с рубцовыми послеожоговыми стриктурами пищевода методом бужирования 36

Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления у женщин с впервые выявленным раком молочной железы 40

Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии 48

В помощь практическому врачу

Шептулин А.А., Кириловский А.А., Кириловская К.С. Побочные эффекты ингибиторов протонного насоса: насколько они реальны в клинической практике? 57

Зайцев А.А., Брико Н.И., Акимкин В.Г., Шубин И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в особых группах риска: современные клинические рекомендации 62

Заметки и наблюдения из практики

Лутوخина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца 69

Editorial

Simonenko V.B. Biological basis of survival in blocked Leningrad (to the 80th anniversary of the liberation of Leningrad from the nazi blockade)

Reviews and lectures

Shkurenko Yu.V., Ibatov A.D., Alieva U.E. Medical and social aspects of preeclampsia

Skirdenko Yu.P., Zorkina M.A., Novikov D.G., Zolotov A.N., Andreev K.A., Zinchenko K.G., Nikolaev N.A. Extracellular neutrophil traps in cardiovascular diseases: problems and prospects of research

Demyanenko A.V., Varavin N.A., Santakov A.A. Cardiac amyloidosis, features of diagnosis and treatment

Original investigations

Sukovatkin S.I., Sulimanov R.A., Suzdaltsev S.E., Korotkov I.V., Kalyuzhnaya O.Yu., Gasainiev T.M. Results of treatment of patients with post-burn strictures of the esophagus by the booging method

Brodskaya T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Assessment of arterial rigidity and daily profile of arterial pressure in women with newly detected breast cancer

Karimov R.R., Salakheeva E.Yu., Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Bochkarnikova O.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S. Study of the initial vasculotoxic risk in patients with lymphoproliferative diseases before the start of polychemotherapy

Guidelines for practitioners

Sheptulin A.A., Kirilovsky A.A., Kirilovskaya K.S. Side effects of proton pump inhibitors: how real are they in clinical practice?

Zaitsev A.A., Briko N.I., Akimkin V.G., Shubin I.V. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in risk groups: current clinical guidelines

Notes and observations from practice

Lutokhina Yu.A., Blagova O.V., Ainetdinova D.Kh., Sarkisova N.D., Kogan E.A., Rameev V.V. AL-amyloidosis after coronavirus infection with acute atypical heart injury

История медицины

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Гатчинская офицерская школа авиации

Абашин В.Г., Бескровный С.В. Повивальное искусство: легенды и мифы Древней Руси глазами современников

Воробьев П.А. Гипотезы. Теории. Практика (95 лет академику Андрею Ивановичу Воробьеву)

History of medicine

Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I. Aviation and medicine. Gatchina aviation officer school

Abashin V.G., Beskrovniy S.V. Midwifery: legends and myths of Ancient Russia through the eyes of contemporaries

Vorobyov P.A. Hypotheses. Theories. Practice (95th anniversary of academician Andrey Ivanovich Vorobyov)

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

Передовая

© СИМОНЕНКО В.Б., 2024

Симоненко В.Б.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫЖИВАНИЯ В БЛОКАДНОМ ЛЕНИНГРАДЕ (К 80-ЛЕТИЮ ОСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕНИНГРАДА ОТ НЕМЕЦКО-ФАШИСТСКОЙ БЛОКАДЫ)

Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» в г. Москве, Москва, Россия

Предпосылки выживания жителей блокадного Ленинграда: генетически обусловленная жизнестойкость человека, физиологический психоэмоциональный стресс, стрессовая неспецифическая адаптация. Приведено описание трофологического и энергетического статуса организма в условиях значительного снижения функций всех органов и систем вследствие атрофии внутренних органов при голоде в условиях блокады.

Ключевые слова: эндогенное питание; состояние головного мозга и почек; реализация резервов в состоянии минимальной жизни (*vita minima*); психосоматические факторы.

Для цитирования: Симоненко В.Б. Биологические основы выживания в блокадном Ленинграде (к 80-летию освобождения Ленинграда от немецко-фашистской блокады). *Клиническая медицина*. 2024;102(1):5–11.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-5-11>

Для корреспонденции: Симоненко Владимир Борисович — e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Vladimir B. Simonenko

BIOLOGICAL BASES OF SURVIVAL IN BLOCKED LENINGRAD (TO THE 80th ANNIVERSARY OF THE LIBERATION OF LENINGRAD FROM THE NAZI BLOCKADE)

Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov in Moscow, Moscow, Russia

Prerequisites for the survival of residents of besieged Leningrad: genetically determined human resilience, physiological psycho-emotional stress, nonspecific stress adaptation. A description of the trophological and energy status of the body is given in conditions of a significant decrease in the functions of all organs and systems due to atrophy of internal organs during starvation under blockade conditions.

Key words: endogenous nutrition; condition of the brain and kidneys; realization of reserves in a state of minimum life (*vita minima*); psychosomatic factors.

For citation: Simonenko V.B. Biological bases of survival in blocked Leningrad (to the 80th anniversary of the liberation of Leningrad from the nazi blockade). *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):5–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-5-11>

For correspondence: Vladimir B. Simonenko — e-mail: simonenko.vladimir1948@yandex.ru

Поступила 10.12.2023

Ленинградская блокада стала одной из самых тяжелых массовых долговременных экстремальных ситуаций в истории человечества. Тяжесть экстремальных условий жизни блокадников определялась воздействием таких чрезвычайных факторов, как психологический стресс 900-дневной осады города с воздушными тревогами, бомбовыми ударами и артиллерийскими обстрелами, ежедневная угроза для жизни, потеря родных и близких людей; почти полный голод в течение 5 месяцев, с последующим 2-летним частичным голоданием; лютый холод первой блокадной зимы. Каждый из этих патогенных факторов мог оказаться смертельным. Зимой 1941–1942 гг. эти экстремальные факторы действовали одновременно. Кроме того, отсутствие в 2,5-миллионном городе отопления, водоснабжения, канализации, электроснабжения и транспорта требовало дополнительных энергетических затрат.

Голод и холод привели к гибели многих жителей города. Хлеб был единственным продуктом ежедневного питания. В блокадном хлебе было больше непищевых примесей, чем муки. Со второй половины ноября 1941 г. карточные нормы были снижены до 250 г для рабочих, 125 г для детей и иждивенцев. Суточное содержание белка в пище снизилось до 10–40 г/сут при норме 100–110 г/сут. Для растущего организма поступление белка с пищей в сутки должно быть 3,5–4,0 г/кг веса для детей в возрасте от 3 до 7 лет, 3,0–3,5 г/кг для детей с 7 до 10 лет и 2,5–3,0 г/кг для детей 10–14-летнего возраста. Калорийность пищи соответствовала 707 ккал/сут для рабочих при норме 3500–4500 ккал/сут, 473 ккал/сут — для служащих при норме 2500–3000 ккал/сут, 405 ккал/сут — для иждивенцев при норме 2500–3000 ккал/сут [1]. С точки зрения современной диетологии представления о нормальной калорийности пищи могут показаться завышен-

ными, но необходимо учесть, что энергетические траты у блокадников значительно возросли в связи с трудоемкими оборонительными и спасательными работами, ненормированным рабочим днем, отсутствием городского транспорта, отопления, водопроводной воды, канализации, что требовало дополнительных физических усилий и энергетических затрат.

Массовый голод зимой 1941–1942 гг. вызвал тяжелую алиментарную дистрофию у значительной части населения Ленинграда. Почти полное голодание привело к смерти около 1,5 млн человек с учетом 360 000 блокадников, погибших по пути в эвакуацию. Но около 1 млн человек, испытавших лютый голод от 2 до 5 мес. (в зависимости от времени эвакуации), смогли выжить вопреки представлениям биологии и медицины о пределах жизнеспособности организма. По неофициальным сведениям, все 900 сут блокады смогли пережить приблизительно 557 760 человек, несмотря на то что 88–90% ленинградцев страдали алиментарной дистрофией [2]. Надо отметить, что в медицинских учреждениях сравнительно редко регистрировалась дистрофия 1-й степени. Как правило, учитывались тяжелое истощение на 2-й и 3-й степени со значительной потерей массы тела (табл. 1).

При алиментарном истощении 3-й степени человек находился на грани жизни и смерти. Состояние крайнего истощения было обозначено уникальным термином «минимальная жизнь» (*vita minima*), применяемым для обозначения состояния ленинградских блокадников в пе-

Таблица 1. Масса тела при кахектической форме алиментарной дистрофии

Table 1. Body weight in cachectic form of nutritional dystrophy

Тяжесть дистрофии/ Severity of dystrophy	Масса тела, %/Body weight, %
1-я степень/1st degree	75
2-я степень /2nd degree	68
3-я степень/3rd degree	Менее 68/Less than 68
В отдельных случаях	50

Таблица 2. Гематологические параметры при кахектической форме алиментарной дистрофии

Table 2. Hematological parameters in cachectic form of nutritional dystrophy

Показатели крови/Blood values	Алиментарная дистрофия	Норма/ Norm
Эритроциты, млн/мл/Erythrocytes, million/ml	5,0–2,5	4,5–5,7
Гемоглобин, %/Hemoglobin, %	70–20	138–172
Лейкоциты, тыс./мл/Leukocytes, thousand/ml	5–3	7,5
Белок, г/л/Protein, g/l при тяжелой форме/in severe form	5,5 2,4–2,6	7,5
Глюкоза, мг%/Glucose, mg при тяжелой форме дистрофии/in severe form of dystrophy	40–50 34–35	65–115
Липиды, мг%/Lipids, mg	100–130	169–249

риод почти полного голодания. Тем не менее отмечена возможность выживания на стадии минимальной жизни. Некоторые больные выживали даже при утрате массы тела на 40–49% [3].

В период массового голода в осажденном городе не могло быть эффективной медицинской помощи, несмотря на великий жертвенный гражданский подвиг ленинградских врачей. Медицинские учреждения пытались сохранить жизнь голодающих людей при помощи обогривания и временного улучшения питания, которое по количеству, качеству и калорийности значительно уступало норме. Такое положение свидетельствует о том, что феномен выживания в состоянии минимальной жиз-

Таблица 3. Функциональные и метаболические параметры жизнедеятельности при кахектической форме алиментарной дистрофии

Table 3. Functional and metabolic parameters of vital activity with cachectic form of nutritional dystrophy

Параметры/Parameters	При дистрофии (% от нормы)/In dystrophy	В норме/ Normal
Частота сердцебиений, уд/мин/ Heart rate, beats per minute	37–60	60–80
Артериальное давление, мм рт. ст./ Arterial blood pressure, mm Hg		
систолическое/systolic	80–60	120–140
диастолическое/diastolic	55–50	80–90
Венозное давление, мм вод. ст./ Venous blood pressure, mm H ₂ O	10–30	80–100
Объем циркулирующей крови, мл/ Volume of circulating blood, ml		5200
1-я стадия дистрофии/ 1st stage of dystrophy	4550	
2-я стадия дистрофии/ 2nd stage of dystrophy	3780	
3-я стадия дистрофии/ 3rd stage of dystrophy	2940	
Жизненная емкость легких, %/ Lung vital capacity, %		100
2-я стадия дистрофии/ 2nd stage of dystrophy	50	
3-я стадия дистрофии/ 3rd stage of dystrophy	26	
Основной обмен при дистрофии, %/ Basal metabolism during dystrophy, %		100
1-я стадия/1st stage	80	
2-я стадия/2nd stage	69,5	
3-я стадия/3rd stage	42,8	
Мышечная сила при дистрофии, %/ Muscle strength during dystrophy, %		100
1-й степени/1st degree	50	
2-й степени/2nd degree	38	
3-й степени/3rd degree	25	
Температура тела, °C/ Body temperature, °C	36–35	36,6
минимальная/minimum	34	
Масса тела, %/Body weight, %	50–68	100

Таблица 4. Масса внутренних органов при кахектической форме алиментарной дистрофии у взрослых
Table 4. The mass of internal organs in the cachectic form of nutritional dystrophy in adults

Орган/Organ	Масса органа/Organ weight
Сердце/Heart	53%
Печень/Liver	42%
Селезенка/Spleen	28%
Надпочечник/Adrenal gland	68%

ни может быть обусловлен только собственными, то есть естественными, санологическими механизмами.

Уникальный термин «жизнь на минимальном пределе» обозначает описание трофологического и энергетического статуса организма в условиях значительного снижения функций всех органов и систем вследствие атрофии внутренних органов. Состояние минимальной жизни характеризовалось гипопроотеинемией, гипогликемией, гиполипидемией, анемией, лимфопенией, гипоксией, брадикардией, гипотонией, гипотермией, гиподинамией, гипокинезией, брадифренией.

Физиологические и биохимические показатели состояния блокадников на уровне минимальной жизни представлены в табл. 2 и 3.

Патолого-анатомические исследования показали, что жизнь продолжалась при значительной атрофии внутренних органов (табл. 4).

У людей, погибших от истощения, диаметр скелетных миоцитов уменьшался в 4 и более раз, ядро занимало почти все пространство клетки. Масса сердца снижалась до 156–243 г [4].

Приведенные данные лабораторных и клинических исследований свидетельствуют о критическом состоянии организма. В условиях стационара алиментарная дистрофия III степени давала летальный исход в 63%. В 37% случаев заболевание переходило во II степень с последующим клиническим выздоровлением. В условиях госпитального режима в 1/3 случаев выживали крайне истощенные больные при потере массы тела на 40–49% по сравнению с исходной. Имеются сведения о выживании некоторых больных, перенесших длительную голодную кому.

Критические отклонения параметров функционального состояния организма оказались совместимыми с жизнью, что свидетельствует о высокой жизнестойкости определенной части человеческой популяции. Учитывая достаточно большой статистический материал, можно полагать, эти данные отражают пропорцию жизнестойкой части людей в общей человеческой популяции [5].

Феномен высокой жизнестойкости части популяции больных алиментарной дистрофией представляет особый интерес для науки. Выживание части популяции блокадников можно объяснить только активацией естественных саногенетических механизмов, действующих на протяжении всей жизни.

Актуальная для медицинской науки проблема санологии сформулирована и интенсивно разрабатывалась

патолофизиологами в 1940–1960-х годах. В конце прошлого века и в настоящее она получила свое второе рождение.

Основным механизмом, сохранявшим жизнь при тяжелом алиментарном истощении, было эндогенное питание, то есть использование ингредиентов собственных клеток с неполным типом дифференцировки, которые обновляются через относительно короткий (несколько месяцев) период. В соответствии с современными представлениями об апоптозе можно полагать, что отсутствие признаков некроза клеток атрофированных тканей позволяет считать, что для эндогенного питания использовались составные части апоптировавших клеток. В отличие от некроза распад клеток по принципу апоптоза сопровождается формированием так называемых апоптотических телец, которые поглощаются окружающими клетками и быстро разрушаются в их лизосомах. Апоптоз является генетически запрограммированным физиологическим механизмом клеточной смерти и функционирует в норме, элиминируя клетки, которые завершили свой цикл развития или по тем или иным причинам претерпели нарушения генетического кода. Основное биологическое значение апоптоза — поддержание структурного гомеостаза в тканях и органах путем элиминации избыточных или аномальных клеток. Естественная физиологическая смерть отдельных клеток обеспечивает обновление клеточного состава тканей [6].

Источники эндогенного питания. Пусковой механизм активации апоптоза при голодании может быть связан с недостаточностью трофических (ростовых) факторов, участвующих в обеспечении выживания клеток в норме, и с повышением уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ). В экспериментах на клеточной культуре показано, что элиминация факторов роста из культуральной среды приводит к типичным проявлениям апоптоза. Механизмы трофического влияния факторов роста на процесс клеточной смерти по типу апоптоза недостаточно изучены. Предполагается, что факторы роста необходимы для проявления регуляторного влияния гипотетического фактора, сдерживающего апоптоз. На экспериментальной модели алиментарной дистрофии выявлено значительное усиление ПОЛ, о чем свидетельствует повышение содержания малонового диальдегида в тканях различных органов. При сокращении пищевого рациона на две трети на протяжении 30 дней и потере массы тела от 33 до 35% выявлено усиление ПОЛ в тканях мозга, миокарда, желудка и печени соответственно на 36, 45, 30 и 36% [6]. Эти данные позволяют считать, что одним из биохимических механизмов апоптоза при дистрофии может быть оксидативный стресс.

При оценке апоптоза при алиментарной дистрофии мы исходили из данных об изменениях численного состава клеток различных органов в частично атрофированных тканях. У больных дистрофией наблюдалась значительная редукция клеточного пула обновляющихся тканей: клеток эпителия, срок жизни которых исчисляется несколькими сутками, секреторных клеток желудочно-кишечного тракта и эндокринных желез, лейкоцитов, эритроцитов. Можно полагать, что ингредиенты

эпителиальных и железистых клеток использовались для регионарного питания органа.

На обратимых стадиях атрофического процесса в органах, клетки которых обладают конечным типом дифференцировки и не обнаруживают признаков обновления (нейроны, кардиомиоциты, скелетные миоциты), при алиментарной дистрофии не выявлено признаков клеточного распада и значительного уменьшения численности специфических клеток. Источником их эндогенного питания являлись клетки крови — лимфоциты, нейтрофилы, эритроциты, апоптоз которых является нормальным механизмом элиминации при завершении клеточного цикла. О правомерности такого предположения свидетельствует значительное уменьшение их содержания в период алиментарной дистрофии.

О значении лимфоцитов как источника эндогенного питания свидетельствуют данные о лимфоцитозе при сравнительно благополучном течении заболевания и лимфопении при тяжелом течении алиментарной дистрофии. Длительный срок жизни эритроцитов и неактивированных лимфоцитов позволяет полагать, что какая-то часть клеток крови, начавших свой цикл в доклинический период алиментарной дистрофии, могла выполнять свои специфические функции на всем протяжении острой стадии истощения организма. Продолжительность жизни эритроцита составляет 100–130 дней. Жизненный цикл некоторых форм лимфоцитов составляет несколько лет. Долгий срок жизни этих клеток, сравнимый с продолжительностью острого периода голодания, позволяет полагать, что функции тех лимфоцитов и эритроцитов, ингредиенты которых использовались для эндогенного питания, в какой-то мере компенсировались оставшимися клетками, срок жизни которых соизмерим с периодом почти полного голодания блокадников. Кроме того, на ранних стадиях острой дистрофии наблюдались выраженные признаки стимуляции кроветворения в костном мозге. У больных выявлялся лейкоцитоз. Костный мозг долго и стойко оставался нормобластическим, что может свидетельствовать о более или менее достаточной продукции элементов крови, используемых для эндогенного питания.

На стадии полного истощения жировых депо форменные элементы крови были основным источником эндогенного питания для тех органов, в которых не функционировал механизм аутогенного регионарного питания. В эндогенном питании участвовали тимоциты, для которых апоптоз является естественным механизмом обновления клеток. В период созревания тимоцитов в тимусе по принципу апоптоза погибает 95–97% тимоцитов. Апоптоз тимоцитов происходит и в периферических органах иммунной системы при активации лимфоцитов и при ограничении иммунного ответа.

На 3-й стадии дистрофии, в аварийной ее фазе, происходила значительная редукция органов лимфо- и гемопоэза, что могло свидетельствовать об истощении эндогенных генерализованных ресурсов питания, высоком риске атрофии специфических клеток жизненно важных органов. Проявление функциональной активности этих органов, хотя и в сниженном объеме, свидетельствует

о том, что даже при почти полном голодании сохранялась способность к обновлению коротко живущих клеточных популяций [7].

Имеются основания полагать, что исход алиментарной дистрофии в значительной мере зависел от сохранности регуляции темпа апоптоза. Сохранность темпа апоптоза обеспечивала более или менее адекватное расходование ресурсов эндогенного питания, тогда как быстрый темп их использования обуславливал прогрессирующее истощение организма до предела, несовместимого с жизнью. Описаны случаи смерти больных алиментарной дистрофией с явлениями резкого истощения в начальный период голодания (ноябрь 1941 г.), что в известной мере может быть обусловлено нарушением механизмов регуляции апоптоза. И в то же время известны случаи крайнего истощения организма с последующим устойчивым выживанием.

Продолжительность жизненного цикла клеток разных органов предполагает, что клетки одних органов могли пережить самый тяжелый период алиментарной дистрофии, клетки других органов должны были обновляться для поддержания жизни. Пережить период почти полного голодания (5,5 мес.) могли неактивированные лимфоциты, срок жизни которых исчисляется годами, и эритроциты, живущие 4,5 мес.

Клетки с конечным типом дифференцировки, такие как кардиомиоциты и скелетные миоциты, претерпевали частичную атрофию, что приводило к значительному ослаблению сердечной деятельности, падению систолического давления и снижению мышечной силы. Имеются основания полагать, что клетки с конечным типом дифференцировки использовались для эндогенного питания в последнюю очередь, на критической стадии истощения организма.

Отсутствие признаков патологии, связанной с уменьшением числа нейронов (нейродегенеративные заболевания) и кардиомиоцитов (поражение миокарда) у блокадников, переживших тяжелую алиментарную дистрофию, косвенно свидетельствует о том, что эндогенное питание этих жизненно важных органов осуществлялось не из регионарного источника. Однако пожизненное сохранение феномена частичной редукции массы скелетных мышц у многих блокадников, переживших тяжелое алиментарное истощение, может свидетельствовать об апоптозе части скелетных миоцитов в этих случаях [8].

Для выживания организма принципиально важным оказалось привилегированное положение мозга и почек в отношении эндогенного питания. Мозг и почки даже на последней стадии алиментарной дистрофии утрачивали лишь незначительную часть массы по сравнению с остальными органами.

Масса мозга больных, умерших от кахектической формы дистрофии, была ниже нормы на 4–5%, за исключением редких случаев крайне резкого истощения. Показано, что при алиментарном истощении организма головной мозг оказывается в привилегированном положении в отношении потребления глюкозы при крайне низкой концентрации инсулина в крови. Имеются осно-

вания полагать, что при алиментарной дистрофии подавляется синтез инсулиновых рецепторов, и нейроны, обладающие инсулиннезависимым механизмом потребления глюкозы, оказываются в преимущественном положении.

Важно обратить внимание на значительную сохранность массы почек (91–93%) и отсутствие необратимых изменений нефроцитов, что обеспечивало сохранность механизмов детоксикации при алиментарной дистрофии. Кроме того, важно отметить, что при голодании в почках происходит глюконеогенез. В связи со снижением процессов детоксикации в атрофичной печени на почки приходилась основная нагрузка по выведению токсичных продуктов обмена веществ. Об активации функции почек свидетельствуют увеличение размеров клубочков и необычайно увеличенное кровенаполнение почечных сосудов. Можно полагать, что отсутствие значительной атрофии почек коррелировало с отсутствием активации апоптоза нефроцитов [9, 10].

Определяющее значение имели психологические предпосылки выживания. Современные представления о физиологическом и патологическом стрессе позволяют полагать, что исход почти полного голодания зависел от характера психоэмоционального напряжения, пережитого блокадниками до начала голодания.

Показано, что при физиологическом стрессе увеличивается синтез белка, формируется устойчивая адаптация к патогенным факторам, в частности к голоду и переохлаждению.

И, напротив, при патологическом стрессе уменьшается синтез белка, снижается устойчивость к патогенным факторам.

Патологический стресс индуцирует болезни регуляции [11]. Стрессорные нарушения регуляции функций, принимавшие нозологическую форму гипертонической болезни, наблюдались в первые месяцы войны и блокады, предшествовавшие началу голода.

Острое проявление психоэмоционального перенапряжения обусловило увеличение смертности в первые месяцы войны и блокады. По сравнению с показателем смертности в первом (довоенном) полугодии 1941 г. этот показатель равнялся в первый месяц войны 111%, во второй — 143%, в первый месяц блокады — 182%, во второй — 196%. Эпидемических заболеваний в этот период не было. На долю убитых во время воздушной агрессии приходилось 23% общего числа умерших [6, 11, 12].

В состоянии психоэмоционального напряжения находились все жители города, но степень этого напряжения была разной и зависела от индивидуальных особенностей психики.

При прочих равных условиях те блокадники, у которых эмоциональная реакция на психоэмоциональный стресс не выходила за пределы физиологической, имели больший шанс вынести последующий голод и переохлаждение по сравнению с людьми, пережившими патологический стресс.

Устойчивое состояние физиологического стресса могло сохраняться только у тех людей, которые облада-

ют достаточно сильной волей и высокой психологической выносливостью. Блокадники, послевоенная судьба которых достаточно полно известна авторам, обладают сильной волей, способностью к долговременному волевому усилию, высокой выносливостью к психоэмоциональному напряжению, самообладанием в ситуации, опасной для жизни; обостренными чувствами гражданского и семейного долга и ответственностью за жизнь родных и близких, оптимистическим мировоззрением. Это позволяет полагать, что именно такие психологические особенности наряду с генетически обусловленными соматическими преимуществами организма позволили преодолеть тяжелейшую экстремальную ситуацию и выжить в условиях, оказавшихся летальными для большинства людей.

По наблюдениям клиницистов, исходы алиментарной дистрофии зависели не только от тяжести истощения организма. Во многих случаях прямой корреляции не было. Более того, иногда наблюдалась обратная зависимость: погибали неистощенные люди, утратившие мотивацию выжить, и выживали крайне истощенные больные, способные к волевому усилию.

Возможность выживания на грани жизни и смерти в значительной мере остается неизученным феноменом. Блокадный опыт свидетельствует о том, что в роковые минуты в организме могут пробуждаться скрытые резервы, которые обеспечивают выживание.

О скрытых резервах организма при алиментарной дистрофии свидетельствовало сохранение детородной функции у некоторых женщин в условиях психоэмоционального напряжения и голодания. Адаптация к психоэмоциональному стрессу была непременным условием формирования гестационной доминанты и нормальных родов. По справке городского статистического управления, в период 1941–1943 гг. в Ленинграде родились 88 333 ребенка, из них живых — 86 533.

Однако надо полагать, что число новорожденных в период блокады было меньше, так как из приведенных данных не исключены данные за первую половину 1941 г., когда рождаемость была сравнительно высокой. В 1942 г. родились 12 659 человек, из них жизнеспособными оказались 12 408. Средний вес 60% новорожденных равнялся 2500 г, 40% малышей весили 2700–2900 г, приближаясь к весу довоенных детей (3100–3200 г). В 1943 г. выжило 7613 новорожденных из общего числа 7775. К началу 1944 г. дожили около 44 000 детей, родившихся в блокаду [13].

Восстановление людей после алиментарной дистрофии была одной из самых сложных медицинских проблем. Процесс восстановления растянулся на долгие годы. Для подавляющего большинства бывших блокадников восстановление было неполным и непрочным, но оказалось достаточным для активной, полноценной жизни, творческой деятельности, продолжения рода, воспитания детей и внуков.

Принципиально важной предпосылкой восстановления организма являлась сохранность клеточной структуры значительной части органов после частичной атрофии. Так, в атрофированном миокарде сохранялась

поперечная исчерченность мышечных волокон. Анизо- и изотропные диски и телефрагмы были хорошо различимы. Клапанный аппарат сердца не изменился. Исключительно редко обнаруживалось зернистое перерождение миоцитов. Окраска по Гейденгайну изредка выявляла мелкие немногочисленные очаги гомогенизации мышечных волокон. Лишь при осложнении дизентерийными колитами наблюдались резко выраженные дистрофические явления.

Первым этапом обратного развития атрофии было легкое набухание паренхимы. На втором этапе возникали скудные жировые очаговые отложения в депо. На третьем этапе происходило равномерное отложение жира в виде тонкого слоя. В этот период клетки еще не достигали первоначальной величины и все еще содержали зерна липофусцина, но даже на 5-м месяце клетки не восстанавливали свою величину.

Процесс восстановления после алиментарной дистрофии происходил путем увеличения и обновления массы клеточной протоплазмы восстановления клеточного состава и массы атрофированных органов, нормализации состава крови и метаболизма. По выходе из алиментарной дистрофии постепенно увеличивалась масса клеточной протоплазмы в тех органах, в которых атрофия клеток происходила по механизму частичной атрофии клеточной протоплазмы (клетки скелетной мускулатуры, кардиомиоциты, гепатоциты). В селезенке, лимфоузлах, костном мозге, где наряду с уменьшением жидкой части клеточной протоплазмы, снижалась численность специфических клеток, постепенно восстанавливался клеточный состав и происходила нормализация гемо- и лимфопоэтической функций.

Наиболее быстро восстанавливались органы кроветворения. Нормализация их функций происходила раньше, чем восстанавливались жировые депо. Однако изменения активности лимфопоэтической функции сохранялись и в восстановительный период. В декабре 1944 г. общий уровень лейкоцитов достиг нижней границы нормы. Однако у большинства обследованных практически здоровых молодых людей в возрасте 19–20 лет обнаружено значительное снижение лимфоцитов [14].

На 5-м месяце улучшенного питания начали частично восстанавливались прослойки подкожного жира в виде тонких полосок, на 7–8-м месяце эти прослойки значительно утолщались.

На 7–8-м месяце после выхода из состояния истощения клетки различных органов еще не достигали нормальной величины и содержали липофусцин, что свидетельствовало о продолжении характерного для алиментарной дистрофии распада белка. Вплоть до весны 1944 г. выявлялись признаки усиления регенерации в органах эритропоэза.

По выходе из алиментарной дистрофии способность к митотическому делению клеток постепенно восстанавливалась, что обеспечило возможность постепенного обновления и восстановления клеточного состава тканей органов.

Дерегуляционная патология, лежащая в основе многих заболеваний, была характерна для ближнего и отдаленного послеблокадного периода. До середины послеблокадного 1945 г. не спадала огромная волна гипертонической болезни [15]. Отмечено увеличение заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, дебютировавшей с осложнений — кровотечений и перфораций полых органов. Отмечена волна сосудистых заболеваний типа эндартериитов, артериитов, периартериитов, в том числе узелковых, а также спазмов крупных артерий с некрозом органов [16].

Выздоровление после алиментарной дистрофии происходило чрезвычайно медленно, причем клиническое выздоровление намного опережало биологическое восстановление. Несмотря на клиническое улучшение состояния здоровья блокадников, показатели обмена веществ оставались неизменными или даже ухудшались в ближайшие месяцы после выхода из состояния острой дистрофии. Гипопротеинемия сохранялась продолжительное время, и только в начале 1944 г. содержание белка в плазме крови пришло к норме.

Почти год понадобился для восстановления основных показателей обмена веществ. Уровень сахара в крови блокадников нормализовался лишь к концу 1944 г., но и в этот восстановительный период изредка обнаруживалась гипогликемия. У больных, перенесших затяжную форму алиментарной дистрофии или форму, осложненную инфекциями (особенно туберкулезом), восстановление происходило еще медленнее [17].

Восстановление блокадников оказалось неполным и непрочным. Однако для многих людей, переживших 2-ю или 3-ю стадии дистрофии, послеблокадное восстановление оказалось достаточным для полноценной жизни в физиологическом, психологическом и социальном аспектах на протяжении последующих десятилетий.

Успехи в медикаментозном лечении болезней блокадников в значительной мере определяются активацией естественных санологических механизмов [18].

Углубленное изучение феномена долговременной активации естественных санологических механизмов перспективно для разработки путей и методов их стимуляции в различных экстремальных ситуациях, частота и тяжесть которых значительно увеличилась в настоящее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Магаева С.В., Симоненко В.Б. Физиологические основы выживания ленинградских блокадников. *Клин. мед.* 2012;(8):4–10. [Magaeva S.V., Simonenko V.B. Physiological basis for the survival of Leningrad siege survivors. *Klin. med.* 2012;(8):4–10. (In Russian)].
- Черепенина Н.Ю. Демографическая катастрофа в Ленинграде в 1941–1942 гг. Жизнь и смерть в осажденном Ленинграде. Историко-медицинский аспект. Материалы международной научной конференции 26–27 апреля 2001 г. СПб.: ООО «Издательство «Петрополь», 2001:7–16. [Cherepenina N.Yu. Demographic catastrophe in Leningrad in 1941–1942. Life and death in besieged Leningrad. Historical and medical aspect. Proceedings of the international scientific conference April 26–27, 2001. St. Petersburg: Petropol Publishing House LLC, 2001:7–16. (In Russian)].
- Симоненко В.Б., Магаева С.В. Ленинградская блокада: открытия в биологии и медицине. М.: Экономика и информатика. 2008. [Simonenko V.B., Magaeva S.V. Leningrad blockade: discoveries in

Передовая

- biology and medicine. Moscow: Economics and computer science. 2008. (In Russian)].
4. Гельштейн Э.М., Стоцик Н.Л. Алиментарная дистрофия. Течение и осложнения. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне. М.: Медгиз;1951;28(2):119–133. [Gelshstein E.M., Stotsik N.L. Nutritional dystrophy. Course and complications. Experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War. Moscow: Medgiz. 1951;28(2):119–133. (In Russian)].
 5. Чайка Т.В. Динамика морфологических изменений при алиментарном истощении. Труды эвакуационной системы фронтового эвакуационного пункта и лечебных учреждений армии № 50. Л.: Издание Военно-санитарного управления Ленфронта. 1943;3:1–43. [Chaika T.V. Dynamics of morphological changes during nutritional depletion. Proceedings of evacuation hospitals of the system of front-line evacuation points and medical institutions of the Army No. 50. L.: Publication of the Military Sanitary Directorate of the Lenfront. 1943;3:1–43. (In Russian)].
 6. Магаева С.В. Ленинградская блокада: психосоматические аспекты. Под ред. В.Б. Симоненко. М.: АБС, 2001. [Magaeva S.V. Leningrad blockade: psychosomatic aspects. Ed. V.B. Simonenko. Moscow: ABS, 2001. (In Russian)].
 7. Тушинский М.Д. Алиментарная дистрофия у взрослых. Изменения крови и кроветворных органов. В кн.: Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде // Под ред. М.В. Черноруцкого. Л.: Медгиз, 1947:167–192. [Tushinsky M.D. Nutritional dystrophy in adults. Changes in blood and hematopoietic organs. In: Nutritional dystrophy in besieged Leningrad. Ed. M.V. Chernorutsky. Leningrad: Medgiz, 1947:167–192. (In Russian)].
 8. Новиков В.С., Булавин Д.В., Цыган В. Н. Молекулярные механизмы инициации клеточной гибели. В кн.: Программированная клеточная гибель. Под ред. проф. В.С. Новикова. СПб.: Наука, 1996:30–50. [Novikov V.S., Bulavin D.V., Tsygan V.N. Molecular mechanisms of cell death initiation. In: Programmed cell death. Ed. prof. V.S. Novikova. St. Petersburg: Nauka, 1996:30–50. (In Russian)].
 9. Гаршин В.Г. Алиментарная дистрофия у взрослых. Патологическая анатомия. В кн.: Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. Под ред. М.В. Черноруцкого. Л.: Медгиз, 1947:103–128. [Garshin V.G. Nutritional dystrophy in adults. Pathological anatomy. In: Nutritional dystrophy in besieged Leningrad. Ed. M.V. Chernorutsky. Leningrad: Medgiz, 1947:103–128. (In Russian)].
 10. Черноруцкий М.В. Алиментарная дистрофия у взрослых. Этиология и патогенез. В кн.: Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. Л.: Медгиз., 1947:3–51. [Chernorutsky M.V. Nutritional dystrophy in adults. Etiology and pathogenesis. In: Nutritional dystrophy in besieged Leningrad. Leningrad: Medgiz, 1947:3–51. (In Russian)].
 11. Мясников А.Л. Клиника алиментарной дистрофии. Л.: Изд-во ВМА им. С.М. Кирова, 1944. [Myasnikov A.L. Clinic of nutritional dystrophy. L.: Publishing house of the Military Medical Academy named after. SM. Kirov, 1944. (In Russian)].
 12. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. СПб.: ЭЛБИ СПб, 2003. [Shanin V.Yu. Pathophysiology of critical conditions. St. Petersburg: ELBI SPb, 2003. (In Russian)].
 13. Скрябина Е.О. Проблема материнства и детства в период блокады Ленинграда (1941–1944 гг.): историко-медицинский аспект. Дисс. канд. мед. наук. СПб, 2008:147 с. [Skryabina E.O. The problem of motherhood and childhood during the siege of Leningrad (1941–1944): historical and medical aspect. Diss. Ph.D. honey. Sci. St. Petersburg, 2008:147 p. (In Russian)].
 14. Бекенская А.И. Картина крови при алиментарном истощении. Гос. Ордена Ленина Ин-т усовершенствования врачей им. С.М. Кирова (Ленинград). Сб. научн. работ Института за второй год Отечественной войны. Под ред. Вайнберга и др. ГИДУВ. 1944:212–223. [Bekenskaya A.I. Blood picture in nutritional exhaustion. State. Order of Lenin Institute for Advanced Training of Doctors named after. S.M. Kirov (Leningrad). Sat. scientific works of the Institute for the second year of the Patriotic War. Ed. Weinberg and others. GIDUV. 1944:212–223. (In Russian)].
 15. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: новое в диагностике и лечении. Клиническая оценка причин и механизмов развития. М., 1997. [Gogin E.E. Hypertension: new in diagnosis and treatment. Clinical assessment of the causes and mechanisms of development. Moscow, 1997. (In Russian)].
 16. Гефтер Ю.М. Алиментарная дистрофия у взрослых. Нарушение обмена веществ. В кн.: Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. Под ред. М.В. Черноруцкого. Ленинград: Медгиз, 1947:51–103. [Gefter Yu.M. Nutritional dystrophy in adults. Metabolic disease. In: Nutritional dystrophy in besieged Leningrad. Ed. M.V. Chernorutsky. Leningrad: Medgiz, 1947:51–103. (In Russian)].
 17. Рысс С.М. Принципы лечения алиментарной дистрофии и авитаминозов. В кн.: Труды Ленинградского института переливания крови. Ленинград; 1943:173–190. [Ryss S.M. Principles of treatment of nutritional dystrophy and vitamin deficiencies. In: Proceedings of the Leningrad Institute of Blood Transfusion. Leningrad: Medgiz, 1943:173–190. (In Russian)].
 18. Симоненко В.Б., Магаева С.В., Фисун А.Я. Психосоматический фактор в исходах экстремальных ситуаций. М.: Эко-Пресс, 2009. [Simonenko V.B., Magaeva S.V., Fisun A.Ya. Psychosomatic factor in the outcomes of extreme situations. Moscow: Eco-Press, 2009. (In Russian)].

Поступила 10.12.2023

Информация об авторе/Information about author

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМА им. С.М. Кирова в г. Москве
Vladimir B. Simonenko — Dr. of Sci. (Med.), professor, corresponding member RAS, professor of the department of emergency treatment, branch of the Military Medical Academy named after. SM. Kirov in Moscow

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Алиева У.Э.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Преэклампсия (ПЭ) является актуальной проблемой здравоохранения и представляет высокий риск развития различных заболеваний у матери и плода. В отечественной и зарубежной литературе появляется все больше работ о влиянии ПЭ на сердечно-сосудистую и нервную системы плода. Так, ПЭ связана с повышенным риском врожденных пороков сердца, высокого артериального давления (АД), повышенного индекса массы тела (ИМТ) и системной сосудистой дисфункции у потомства. Кроме того, ПЭ приводит к расстройствам развития нервной системы, таким как синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) и расстройство аутистического спектра (РАС). ПЭ является одной из основных причин неблагоприятных перинатальных исходов и неонатальной смертности. В данной обзорной статье также представлена взаимосвязь между ПЭ и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), инсульта, хронической болезни почек (ХБП). В последние десятилетия появилось все больше доказательств того, что проявления ПЭ не ограничиваются беременностью, но и повышают риск развития долгосрочных осложнений. Таким образом, ПЭ является распространенным заболеванием, которое может привести к тяжелым последствиям для матери и плода в дальнейшей жизни.

Ключевые слова: преэклампсия; сердечно-сосудистые заболевания; беременность; артериальная гипертензия; последствия; плод.

Для цитирования: Шкуренко Ю.В., Ибатов А.Д., Алиева У.Э. Медико-социальные аспекты преэклампсии. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):12–18. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-12-18

Для корреспонденции: Шкуренко Юлия Викторовна — e-mail: iyliia97@mail.ru

Yulia V. Shkurenko, Alexey D. Ibatov, Ulkar E. Alieva

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF PREECLAMPSIA

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

Preeclampsia (PE) is a relevant healthcare problem and represents a high risk for the development of various diseases in both the mother and fetus. In domestic and foreign literature, the number of works on the influence of PE on the cardiovascular and nervous systems of the fetus is constantly increasing. Thus, PE is associated with an increased risk of congenital heart defects, high blood pressure (BP), increased body mass index (BMI), and systemic vascular dysfunction in offspring. In addition, PE leads to disorders of the development of the nervous system, such as attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). PE is one of the main causes of adverse perinatal outcomes and neonatal mortality. This review also presents the correlation between PE and the risk of developing cardiovascular diseases (CVDs), stroke, and chronic kidney disease (CKD). In recent decades, there has been increasing evidence that manifestations of PE are not limited to pregnancy but also increase the risk of long-term complications. Thus, PE is a common disease that can lead to severe consequences for the mother and fetus in later life.

Key words: preeclampsia; cardiovascular diseases; pregnancy; arterial hypertension; consequences; fetus.

For citation: Shkurenko Yu.V., Ibatov A.D., Alieva U.E. Medical and social aspects of preeclampsia. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):12–18. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-12-18

For correspondence: Yulia V. Shkurenko — e-mail: iyliia97@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.08.2023

Accepted 26.09.2023

Преэклампсия — это сложное заболевание, которое характеризуется развитием артериальной гипертензии и выраженной протеинурии (более 0,3 г/л) после 20-й недели беременности. ПЭ является причиной большинства неонатальных заболеваний и перинатальной смертности [1]. В основе ПЭ лежит патологический процесс, который возникает между матерью и плодом и поражает множе-

ство систем и органов, являясь причиной полиорганной недостаточности [1]. Тяжелая форма ПЭ может осложниться почечной, сердечной, легочной, печеночной и неврологической дисфункцией. После ПЭ женщины подвергаются повышенному риску развития гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваний, болезни почек. Со стороны плода ПЭ может стать причиной раз-

вития плацентарной недостаточности, задержки роста и даже мертворождения. Помимо этого, ПЭ повышает риск возникновения гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), неврологических и психологических расстройств у потомства в онтогенезе [1, 2]. Таким образом, ПЭ остается ведущей причиной краткосрочной и долгосрочной неонатальной и материнской заболеваемости и смертности, а родоразрешение является единственным окончательным лечением [3]. В то же время существуют методы профилактики этого состояния. По данным национальных и зарубежных клинических рекомендаций, одним из самых эффективных средств для предотвращения развития ПЭ у женщин из групп высокого риска является ацетилсалициловая кислота (АСК).

Эпидемиология

ПЭ поражает примерно 2–8% всех беременных женщин и, кроме того, ежегодно приводит примерно к 70 000 случаев смерти матери и 500 000 случаев смерти плода во всем мире [1]. Частота ПЭ среди беременных в Российской Федерации на 1000 родов в 2018 г. составила 46,9; умеренной ПЭ — 27,4; тяжелой ПЭ — 8,4 и эклампсии — 0,12 соответственно. ПЭ также является одной из ведущих причин материнской смертности в России, однако в 2019 г. отмечалось снижение доли летальных исходов от ПЭ и эклампсии (с 80% в 2018 г. до 66,7% в 2019 г.) [3]. Эпидемиологические исследования показывают, что примерно 15–20% всех случаев задержки роста плода связаны с ПЭ. Кроме того, отмечено, что 20% всех преждевременных родов связаны с этим заболеванием [4].

Патогенез

Этиология и патогенез ПЭ до конца не изучены, однако считается, что такие состояния, как дефектная децидуализация, нарушение инвазии цитотрофобластов, эндотелиальная дисфункция и неадекватные иммунные реакции на аллогенный плод, способствуют развитию заболевания. Материнская эндотелиальная дисфункция, являющаяся основным звеном в развитии клинических проявлений и дальнейших осложнений ПЭ, развивается в результате действия плацентарных факторов. Считается, что данный процесс начинается с недостаточной инвазии цитотрофобластов в матку, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий. Снижается перфузия плаценты, которая, как полагают, в ответ на это высвобождает плацентарные факторы в материнский кровоток [5]. Антиангиогенный фактор sFlt1 является одним из наиболее важных плацентарных факторов, приводящих к материнской эндотелиальной дисфункции. В целом эти изменения приводят к системной эндотелиальной дисфункции и таким образом способствуют развитию значительных симптомов материнского синдрома при ПЭ, таких как гипертония, отеки, протеинурия и агрегация тромбоцитов [6].

Влияние преэклампсии на плод

Влияние ПЭ на сердечно-сосудистую систему плода. ПЭ является одной из основных причин перинатальной

и неонатальной заболеваемости и смертности, а также приводит к развитию долгосрочных и краткосрочных осложнений [2]. Многие исследования показали, что гипертензивные расстройства беременности у матери, в том числе и ПЭ, связаны с повышенным риском врожденных пороков сердца, высокого АД, индекса массы тела (ИМТ) и системной сосудистой дисфункции у потомства [1, 2]. Еще в 1983 г. F.C. Miller и соавт. [8] продемонстрировали, что доношенные новорожденные, рожденные от матерей с ПЭ, имеют транзиторную гипертензию в течение первых часов жизни. Исследования также показали, что ПЭ является одной из ведущих причин развития синдрома задержки роста плода (СЗРП) и преждевременных родов [5]. В свою очередь, задержка внутриутробного развития плода может стать прямой причиной развития артериальной гипертензии (АГ) и других ССЗ у потомства. Однако у детей, рожденных от женщин с диагностированной во время беременности ПЭ, но не осложнившейся СЗРП, также впоследствии может наблюдаться значительное повышение АД и развитие различных ССЗ [2, 5, 9]. По-видимому, ПЭ оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему независимо от сроков родоразрешения и связана с дисфункцией эндотелия, увеличением толщины интимы сонных артерий и снижением сердечной функции [3]. В большинстве исследований сообщается о повышении систолического артериального давления (САД) ребенка в возрасте от 9 до 17 лет после перенесенной матерью ПЭ [5]. Другие же исследования выявили только более высокое диастолическое артериальное давление (ДАД) у этих детей. [3, 7]. В метаанализе сообщалось о повышении среднего ДАД на 4,06 мм рт. ст. (95% ДИ 0,67–7,44) и среднего САД на 5,17 мм рт. ст. (95% ДИ 1,60–8,73) у детей, рожденных от беременностей, осложненных ПЭ [9]. Недавнее крупное популяционное исследование, проведенное в Дании, выявило, что у потомства, рожденного от беременности с ранней и тяжелой ПЭ, на 22% выше риск раннего развития ССЗ по сравнению с потомством, рожденным от беременности с поздней и умеренной ПЭ (отношение шансов (ОШ) 1,48; 95% ДИ 1,30–1,67; $p < 0,001$) [2]. Также популяционное исследование детей в возрасте до 18 лет, рожденных от женщин с диагностированной во время беременности ПЭ, проведенное в Израиле, показало, что тяжелая ПЭ связана повышенным более чем в 2 раза риском ССЗ, включая гипертонию, аритмию и сердечную недостаточность (ОШ 2,32; 95% ДИ 1,15–4,67) [4]. У потомства, рожденного от беременностей, осложненных ПЭ, удваивается риск возникновения инсульта (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,17–1,52) в дальнейшей жизни. Тяжелая форма ПЭ была связана с более высоким риском развития инсульта, чем умеренная форма [3, 10]. Кроме того, в недавнем исследовании I-Chun Lin и соавт. сообщили о том, что по сравнению с новорожденными от нормотензивной беременности у новорожденных от осложненной ПЭ беременности были расширены коронарные артерии независимо от веса при рождении, ИМТ матери [11, 12].

Таким образом, все эти исследования показывают, что дети, рожденные от матерей с ПЭ, склонны к гипертонии и другим ССЗ в более старшем возрасте.

Влияние ПЭ на нервную систему плода. Гипертензивные расстройства во время беременности, в том числе и ПЭ, влияют не только на здоровье матери и исходы беременности, но и predisполагают потомство к неврологическим нарушениям в более позднем возрасте, таким как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и расстройство аутистического спектра (РАС), поражающие около 10% детей во всем мире [13]. Неглубокая имплантация зародыша, недостаточное ремоделирование спиральных артерий, эндотелиальная дисфункция и, следовательно, снижение перфузии плаценты приводят к гипоксии плода, которая оказывает неблагоприятное воздействие на развитие нервной системы плода [14]. Также важным фактором, который может нарушить васкуляризацию плода, изменить структуру мозга и повлиять на будущие когнитивные способности, является недостаточная экспрессия проангиогенного фактора — фактора роста плаценты (PGF) [6]. Так, дети, рожденные от матерей с ПЭ, имеют значительные изменения в мозговом кровотоке и нейронных связях [15]. Систематический обзор и метаанализ показали повышенную на 35% вероятность развития РАС и на 30% вероятность развития СДВГ у потомства от беременности, осложненной ПЭ [16]. Кроме того, недавнее исследование, проведенное в Финляндии, также показало, что ПЭ у матерей была связана с повышением риска развития СДВГ (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,05–1,33) и РАС (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,08–1,54) на 20 и 30% соответственно [15]. В другом метаанализе было показано, что риск возникновения РАС был на 32% выше у потомства, подвергнувшегося внутриутробному воздействию ПЭ, по сравнению с теми, кто не подвергался воздействию ПЭ (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,20–1,45) [17]. При этом результаты данных исследований значительно варьируются в зависимости от времени начала и тяжести ПЭ [13]. Также в недавнем исследовании изучалась связь не только внутриутробного воздействия ПЭ, но и перинатальных осложнений ПЭ, таких как задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) и малый гестационный возраст, с нарушениями развития нервной системы и психическими расстройствами у потомства. Так, было выявлено, что у потомства, подвергнувшегося как материнской ПЭ, так и перинатальным осложнениям, был умеренно повышен риск развития умственных нарушений, СДВГ, а также других поведенческих и эмоциональных расстройств [15]. В недавнем общенациональном исследовании, проведенном в Исландии, пришли к выводу, что дети, подвергнувшиеся воздействию ПЭ, набрали значительно более низкие баллы по стандартизированному тестированию по математике в возрасте 9, 12 и 15 лет; наблюдаемые различия составили 0,44 балла (95% ДИ 0,00–0,89), 0,59 балла (95% ДИ 0,13–1,06) и 0,59 балла (95% ДИ 0,08–1,10) соответственно [18].

Влияние ПЭ на другие органы и системы плода. Помимо сердечно-сосудистых, неврологических и психи-

ческих последствий ПЭ в исследованиях было доказано долгосрочное влияние ПЭ на риск последующих желудочно-кишечных заболеваний у потомства. Так, в популяционном когортном анализе был показан повышенный риск госпитализации детей, связанный с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у потомства, подвергнувшегося ПЭ (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,0–1,4; $p = 0,019$) [19].

В другом исследовании было доказано, что воздействие материнской ПЭ является независимым фактором риска долгосрочных респираторных заболеваний у потомства. В частности, пренатальное воздействие ПЭ в значительной степени связано с повышенным риском развития астмы у потомства [20]. Результаты исследования, проведенного в Швеции, показывают, что тяжелая ПЭ связана с более высоким риском развития астмы в раннем детстве, независимо от семейных факторов, способа родоразрешения или веса при рождении (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,02–2,57) [21].

В популяционном когортном анализе, сравнивающем риск эндокринной заболеваемости детей, родившихся от беременностей, осложненных ПЭ, было доказано, что ПЭ является независимым фактором риска долговременных эндокринных заболеваний у потомства, в особенности ожирения (ОШ 1,433; 95% ДИ 1,115–1,841; $p = 0,005$) [22]. Результаты исследования, проведенного в Израиле, показали, что существует значительная связь между пренатальным воздействием тяжелой ПЭ и долгосрочной офтальмологической заболеваемостью, связанной с сосудами, у потомства (ОШ 1,861; 95% ДИ 1,051–3,295) [23]. Также было доказано, что общий риск смертности выше для потомства, рожденного от беременности, осложненной ПЭ, по сравнению с потомством, не подвергнувшимся воздействию ПЭ [1].

Последствия ПЭ для матери

ПЭ является серьезным осложнением беременности, которое может привести к тяжелым материнским заболеваниям, включая АГ, инсульт, различные ССЗ, заболевания почек и органную недостаточность. Это вторая по значимости причина материнской смертности во всем мире.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо прямых опасных для жизни осложнений во время беременности, стало очевидно, что после ПЭ женщины подвергаются повышенному риску развития ССЗ в дальнейшей жизни. Многочисленные исследования показали, что ПЭ связана с повышенным риском развития хронической гипертонии, инсульта и других ССЗ. С одной стороны, беременность может быть только пусковым механизмом для сердечно-сосудистых изменений, которые проявляются в виде ПЭ. С другой стороны, имеются убедительные доказательства того, что изменения сердечно-сосудистой системы, происходящие при ПЭ, могут не полностью восстановиться после родов и стать причиной будущих заболеваний [24]. Исследование «Генетическая предрасположенность к гипертонии, связанная с ПЭ у женщин Европы и Центральной Азии» выявило наличие генов предрасположенности к гипертонии,

связанных с ПЭ у азиатских женщин [25]. Еще в 1988 г. L. Selvaggi и соавт. [26] показали, что у половины женщин с ПЭ в анамнезе была обнаружена гипертония через 10 лет после родов. Также недавнее исследование, в котором оценивались функция почек, АД, протеинурия и осадок мочи у женщин с ПЭ в анамнезе через 6 мес. после родов, показало, что у 20,3% исследуемых АД было 140/90 мм рт. ст. или выше (в среднем 143/89 мм рт. ст.) или они получали антигипертензивные препараты (5,5%) [27]. В исследовании, проведенном J.J. Stuart и соавт. [28], в когорте из более 116 000 женщин было показано, что риск развития хронической АГ был наиболее высоким в течение первых пяти лет после родов. У женщин с осложненной ПЭ беременностью частота хронической АГ увеличилась в 4 раза (95% ДИ 3,1–5,1) по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью [28]. Ретроспективное когортное исследование, в котором определялась распространенность АГ через год после ПЭ посредством проведения СМАД, выявило, что через год после родов у 41,5% женщин возникла гипертония [29]. В частности, маскированная гипертония была наиболее распространенной (17,5%), за ней следовали устойчивая гипертония (14,5%) и гипертония белого халата (9,5%) [29]. Результаты еще одного недавнего исследования показали, что у женщин с ПЭ в анамнезе в 2 раза повышен риск развития ССЗ в более позднем возрасте [30].

Кроме того, у женщин с ранней и/или тяжелой ПЭ является высокая вероятность развития рецидива заболевания. Так, результаты метаанализа и систематического обзора подтверждают более высокий риск будущего развития АГ и других ССЗ у женщин с рецидивирующей ПЭ в отличие от женщин с единственным эпизодом ПЭ. Рецидивирующая ПЭ последовательно ассоциировалась с повышенным суммарным коэффициентом риска АГ (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,9–2,9), ишемической болезни сердца (ОШ 2,4; 95% ДИ 2,2–2,7), сердечной недостаточности (ОШ 2,9; 95% ДИ 2,3–3,7), ССЗ (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,2–2,6) и госпитализации по поводу ССЗ (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,3–1,9) по сравнению с женщинами с последующими неосложненными беременностями [31].

Цереброваскулярные осложнения ПЭ. К цереброваскулярным осложнениям, тесно связанным с ПЭ, относятся инсульт и синдром задней обратимой энцефалопатии. Исследование под названием «Отслеживание развития факторов цереброваскулярного риска после беременности с преэклампсией» показывает значительный повышенный риск развития цереброваскулярных заболеваний, таких как гипертония, гиперлипидемия, мигрень и диабет, у женщин с ПЭ в анамнезе. Так, по сравнению с состоянием здоровья до беременности частота АГ увеличилась в 1,7 раза ($p < 0,05$), гиперлипидемии — в 4,5 раза ($p < 0,05$), мигрени — в 2,2 раза ($p < 0,05$), а частота сахарного диабета увеличилась в 2 раза ($p < 0,05$) после беременности, осложненной ПЭ [32]. Женщины с ПЭ в анамнезе должны знать о риске возникновения инсульта даже через 10–15 лет после родов. У женщин с ПЭ в анамнезе риск будущего ишемического инсульта примерно на 80% выше, чем у женщин без ПЭ в анамне-

зе [33]. В исследовании Киттнера и соавт., проведенном еще в 1996 г., было выявлено, что скорректированные относительные риски ишемического и геморрагического инсульта с учетом возраста и расы составили 8,7 и 28,3 в течение 6 нед. после родов [34]. Недавнее общенациональное исследование, проведенное на Тайване, также показало повышенный риск ишемического и геморрагического инсульта у женщин с ПЭ в анамнезе. За 17 лет наблюдения скорректированный коэффициент риска (аHR) ишемического и геморрагического инсульта у женщин с ПЭ составил 1,98 (95% ДИ 1,59–2,46; $p < 0,001$) и 3,45 (95% ДИ 2,18–5,47; $p < 0,001$) соответственно [35]. В дополнение к этому было выявлено, что риск возникновения ишемического инсульта достиг пика в течение 1–3 лет после родов, а геморрагического инсульта — в течение 3–5 лет [35]. Результаты другого когортного исследования также показывают, что ПЭ может быть фактором риска развития инсульта в более позднем возрасте [36]. В недавнем калифорнийском обзоре было выявлено, что инсульт является основной причиной материнской смертности, связанной с осложнениями после ПЭ [37]. Основываясь на результатах данных исследований, можно сделать вывод, что существует высокий риск развития цереброваскулярных заболеваний у женщин с ПЭ в анамнезе.

Влияние ПЭ на почки. ПЭ была описана как обратимое заболевание почек во время беременности, которое обычно самостоятельно излечивается в течение 3 мес. после родов. Однако было бы ошибочно рассматривать ПЭ как состояние, ограниченное периодом беременности, которое полностью проходит после родов. Появляется все больше свидетельств того, что у некоторых женщин с ПЭ в анамнезе наблюдается повышенный риск развития устойчивой почечной дисфункции, в частности терминальной стадии поражения почек и ХБП в дальнейшей жизни. ХБП определялась как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и/или 24-часовая альбуминурия с экскрецией альбумина > 30 мг, а терминальная стадия поражения почек определялась как диализ или трансплантация почки [38]. Так, в недавнем крупном исследовании, которое проводилось в Швеции на протяжении 41 года, было выявлено, что ПЭ связана с повышенным риском развития терминальной стадии заболевания почек. У женщин, которые когда-либо страдали ПЭ, риск развития ХБП почти в два раза выше по сравнению с женщинами, у которых никогда не диагностировалась ПЭ (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,83–2,03; $p < 0,001$). Этот риск различался в зависимости от подтипа ХБП и был самым высоким для гипертензивной ХБП (ОШ 3,72; 95% ДИ 3,05–4,53; $p < 0,001$), диабетической ХБП (ОШ 3,94; 95% ДИ 3,38–4,60; $p < 0,001$) и клубочковой/протеинурической ХБП (ОШ 2,06; 95% ДИ 1,88–2,26; $p < 0,001$). Женщины, у которых была ранняя ПЭ, рецидивирующая ПЭ или ПЭ на фоне ожирения до беременности, подвергались наибольшему риску развития ХБП [39]. Общенациональное когортное исследование, проведенное в Дании, также сообщило о повышенном риске ХБП после ПЭ. По сравнению с женщинами, у которых

в анамнезе не было ПЭ, у женщин с ПЭ в анамнезе была более высокая вероятность развития хронических заболеваний почек: отношение рисков 3,93 (95% ДИ 2,90–5,33) для ранней ПЭ (роды < 34 нед.); 2,27 (95% ДИ 2,02–2,55) для поздней ПЭ (родоразрешение $\geq$ 37 нед.). Стратификация анализов по времени с момента беременности показала, что связь между ПЭ и хроническим заболеванием почек были намного сильнее в течение пяти лет после последней беременности, осложненной ПЭ — ОШ 6,11 (95% ДИ 3,84–9,72), чем через пять лет или дольше после последней беременности, осложненной ПЭ, — ОШ 2,06 (95% ДИ 1,69–2,50) [18]. Также было выявлено, что микроальбуминурия, которая является маркером повреждения почек, более распространена после беременности, осложненной ПЭ [40]. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что через 6 мес. после беременности, осложненной ПЭ, протеинурия присутствовала у 33,1% женщин (в среднем 27,5 мг/ммоль) [27]. Данные исследований свидетельствуют о том, что ПЭ связана с 4–5-кратным риском развития ХБП и микроальбуминурии, что предполагает возможное прямое повреждение эндотелия почек в результате ПЭ [40]. Однако патогенетические механизмы до конца неясны. Это может быть связано с длительной дисфункцией эндотелия сосудов. Дефектная плацентация вызывает ишемию плаценты и окислительный стресс. Это приводит к дисбалансу ангиогенных факторов (повышается уровень антиангиогенных белков, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1), что в свою очередь вызывает системную эндотелиальную дисфункцию. Также это может объясняться и с прямым повреждением клубочков, что связано с недостаточной экспрессией ядерного фактора 2, связанного с эритроидом 2 (NRF-2) [40–43]. Таким образом, эндотелиальная дисфункция во время беременности, осложненной ПЭ, приводит к нарушению функции почек, изменению проницаемости сосудов в клубочках, что в свою очередь проявляется либо альбуминурией, либо снижением СКФ [44]. Метаанализ, в котором изучалась связь неблагоприятных осложнений беременности, в том числе и ПЭ, с повышенным риском развития долгосрочных заболеваний почек, также показал, что ПЭ связана со значительно повышенным риском развития ХБП (объединенный скорректированный коэффициент риска — aRR 2,11; 95% ДИ 1,72–2,59), терминальной стадии поражения почек (aRR 4,90; 95% ДИ 3,56–6,74) и госпитализации, связанной с почками (aRR 2,65; 95% ДИ 1,03–6,77) [45]. Данные еще одного исследования, проведенного на основе данных Шведского медицинского регистра, свидетельствуют о том, что женщины, у которых диагностировалась ранняя ПЭ (ОШ 9,19; 95% ДИ 5,16–15,61; $p < 0,001$), и женщины, у которых диагностировалась ПЭ во время двух беременностей (ОШ 7,13; 95% ДИ 3,12–16,31; $p < 0,001$), имели самый высокий риск развития терминальной стадии поражения почек по сравнению с женщинами без ПЭ в анамнезе [46]. Однако результаты другого популяционного когортного исследования с 15-летним наблюдением показали, что у женщин с ПЭ в анамнезе не было выявлено более высокого риска по-

следующей ХБП в течение 15 лет наблюдения, вне зависимости от возраста женщин, ИМТ, САД и ДАД [47]. Таким образом, результаты данных исследований показывают, что женщины с предшествующей ПЭ нуждаются в тщательном наблюдении за заболеваниями почек в будущем. Рекомендуется после родов проводить оценку альбуминурии с целью выявления группы пациенток, которым необходим дальнейший мониторинг функции почек [48].

ПЭ и риск развития сахарного диабета (СД). В недавнем обзоре сообщалось о том, что женщины с ПЭ подвергаются повышенному риску развития СД. Этот риск еще выше у женщин с ПЭ в сочетании с гестационным СД [41]. Систематический обзор, изучающий связь между гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе и последующим риском развития СД 2-го типа, выявил повышенный риск развития последующего диабета у женщин с ПЭ в анамнезе (aHR 2,56; 95% ДИ 2,02–3,24). Этот риск наиболее высокий у женщин с ранней ПЭ (ОШ 3,05; 95% ДИ 2,05–4,56) [49]. Результаты другого исследования также показали, что у женщин с диагностированной во время беременности ПЭ в 2,6 раза повышен риск развития СД уже через 6–10 лет после первых родов [28].

Заключение

Таким образом, ПЭ является распространенным заболеванием, специфичным для беременности, которое приводит к серьезным отдаленным осложнениям как у женщин, так и у их детей. Единственной на данный момент эффективной мерой профилактики этих последствий является своевременно оказанная помощь женщинам на этапе беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Статья выполнена за счет личных средств авторов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goffin S.M., Derraik J.G.B., Groom K.M., Cutfield W.S. Maternal pre-eclampsia and long-term offspring health: Is there a shadow cast? *Pregnancy Hypertension*. 2018;11–5. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.02.003
- Huang Ch., Li J., Qin G., Liew Z., Hu J., Krisztina D. et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and offspring early-onset cardiovascular disease in childhood, adolescence, and young adulthood: A national population-based cohort study. *PLOS Medicine* 2021;18(9). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003805>
- Karatza A.A., Dimitriou G. Preeclampsia emerging as a novel risk factor for cardiovascular disease in the offspring. *Current Pediatric Reviews*. 2020;16(3):194–9. DOI: 10.2174/1573396316666191224092405
- Sacks K.N., Friger M., Shoham-Vardi I., Spiegel E., Sergienko R., Landau D., Sheiner E. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring. *Pregnancy Hypertension*. 2018;13:181–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.06.013
- Hung T.-H., Hsieh T.-T., Chen S.-F. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. 2018;12:201–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.09.003
- Kay V.R., Rätsep M.T., Figueiró-Filho E.A., Croy B.A. Preeclampsia may influence offspring neuroanatomy and cognitive function: a role for placental growth factor. *Biology of Reproduction*. 2019;101(2):271–83. DOI: 10.1093/biolre/iox095
- Rice M.M., Landon M.B., Varner M.W., Casey B.M., Reddy U.M., Wapner R.J. et al. Pregnancy-associated hypertension and offspring

- cardiometabolic health. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(2): 313–21. DOI: 10.1097/aog.0000000000002433
8. Miller F.C., Read J.A., Cabal L., Siassi B. Heart rate and blood pressure in infants of preeclamptic mothers during the first hour of life. *Critical Care Medicine*. 1983;11(7):532–5. DOI: 10.1097/00003246-198307000-00010
9. Andraweera P.H., Lassi Z.S. Cardiovascular risk factors in offspring of preeclamptic pregnancies—systematic review and meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2019;208:104–113. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.12.008
10. Yang F., Janszky I., Gissler M., Roos N., Wikström A., Yu Y. et al. Association of maternal preeclampsia with offspring risks of ischemic heart disease and stroke in nordic countries. *JAMA Network Open*. 2022;5(11). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42064
11. Dyess N.F., Kinsella J.P. Cardiovascular implications for offspring born to mothers with preeclampsia. *The Journal of Pediatrics*. 2021;228:11–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.08.015
12. Lin I.C., Hsu T.Y., Tain Y.L., Tsai C.C., Huang H.C., Lai Y.J. et al. Coronary Dilatation and Endothelial Inflammation in Neonates Born to Mothers with Preeclampsia. *The Journal of Pediatrics*. 2021;228:58–65. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.059
13. Wang H., László K.D., Gissler M., Li F., Zhang J., Yu Y., Li J. Maternal hypertensive disorders and neurodevelopmental disorders in offspring: a population-based cohort in two Nordic countries. *European Journal of Epidemiology*. 2021; 36(5):519–30. DOI: 10.1007/s10654-021-00756-2
14. Liu D., Gao Q., Wang Y., Xiong T. Placental dysfunction: The core mechanism for poor neurodevelopmental outcomes in the offspring of preeclampsia pregnancies. *Placenta*. 2022;126:224–32. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.07.014
15. Sun B.Z., Moster D., Harmon Q.E., Wilcox A.J. Association of preeclampsia in term births with neurodevelopmental disorders in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(8):823. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0306
16. Maher G.M., O’Keeffe G.W., Kearney P.M., Kenny L.C., Dinan T.G., Mattsson M., Khashan A.S. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854
17. Dachew B.A., Mamun A., Maravilla J.C., Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2018;212(3):142–7. DOI: 10.1192/bjp.2017.27
18. Sverrisson F.A., Bateman B.T., Aspelund T., Skulason S., Zoega H. Preeclampsia and academic performance in children: A nationwide study from Iceland. Levine S.Z., editor. *PLOS One*. 2018;13(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0207884
19. Leybovitz-Haleluya N., Wainstock T., Sheiner E. Maternal preeclampsia and the risk of pediatric gastrointestinal diseases of the offspring: A population-based cohort study. *Pregnancy Hypertension*. 2019;17:144–7. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.06.005
20. Sacks K.N., Friger M., Shoham-Vardi I., Sergienko R., Landau D., Sheiner E. In utero exposure to pre-eclampsia as an independent risk factor for long-term respiratory disease. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55(3):723–8. DOI: 10.1002/ppul.24659
21. Mirzakhani H., Carey V.J., McElrath T.F., Qiu W., Hollis B.W., O’Connor G.T. et al. Impact of preeclampsia on the relationship between maternal asthma and offspring asthma. An observation from the VDAART clinical trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(1):32–42. DOI: 10.1164/rccm.201804-0770oc
22. Davidesko S., Nahum Sacks K., Friger M., Haim A., Sheiner E. Prenatal exposure to preeclampsia as a risk factor for long-term endocrine morbidity of the offspring. *Hypertension in Pregnancy*. 2020;40(1):21–8. DOI: 10.1080/10641955.2020.1854300
23. Kedar Sade E., Wainstock T., Tsumi E., Sheiner E. Prenatal exposure to preeclampsia and long-term ophthalmic morbidity of the offspring. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1271. DOI: 10.3390/jcm9051271
24. Pankiewicz K., Szczerba E., Maciejewski T., Fijalkowska A. Non-obstetric complications in preeclampsia. *Menopausal Review*. 2019;18(2):99–109. DOI: 10.5114/pm.2019.85785
25. Steinthorsdottir V., McGinnis R., Williams N.O., Stefansdottir L., Thorleifsson G., Shooter S. et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. 2020.11(1). DOI: 10.1038/s41467-020-19733-6
26. Selvaggi L., Loverro G., Schena F.P., Manno C., Cagnazzo G. Long term follow-up of women with hypertension in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1988;27(1):45–9. DOI: 10.1016/0020-7292(88)90086-0
27. Girsberger M., Muff C., Hösli I., Dickenmann M.J. Short term sequelae of preeclampsia: a single center cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018;18(1):177. DOI: 10.1186/s12884-018-1796-z
28. Stuart J.J., Tanz L.J., Missmer S.A., Rimm E.B., Spiegelman D., James-Todd T.M., Rich-Edwards J.W. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(4):224. DOI: 10.7326/m17-2740
29. Benschop L., Duvekot J.J., Versmissen J., van Broekhoven V., Steegers E.A.P., Roeters van Lennep J.E. Blood pressure profile 1 year after severe. *Preeclampsia. Hypertension*. 2018;71(3):491–8. DOI: 10.1161/hypertensionaha.117.10338
30. Cunningham M.W., LaMarca B. Risk of cardiovascular disease, end-stage renal disease, and stroke in postpartum women and their fetuses after a hypertensive pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018;315(3):R521–8. DOI: 10.1152/ajpregu.00218.2017
31. Brouwers L., Van der Meiden-van Roest A.J., Savelkoul C., Vogelvang T.E., Lely A.T., Franx A., van Rijn B.B. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(13):1642–54. DOI: 10.1111/1471-0528.15394
32. Lederer M., Wong A., Diego D., Nguyen D., Verma U., Chaturvedi S. Tracking the development of cerebrovascular risk factors following pregnancy with preeclampsia. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(6):104720. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104720
33. McDermott M., Miller E.C., Rundek T., Hurn P.D., Bushnell C.D. Preeclampsia. *Stroke*. 2018;49(3):524–30. DOI: 10.1161/strokeaha.117.018416
34. Kittner S.J., Stern B.J., Feiser B.R., Hebel J.R., Nagey D.A., Buchholz D.W. et al. Pregnancy and the risk of stroke. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(11):768–74. DOI: 10.1056/nejm199609123351102
35. Chuang C.J., Chiou W.Y., Yang H.J., Lin H.Y., Hung S.K., Lee M.S. et al. Impact of preeclampsia/eclampsia on hemorrhagic and ischemic stroke risk: A 17 years follow-up nationwide cohort study. *PLOS ONE*. 2022;17(11): 0276206. DOI: 10.1371/journal.pone.0276206
36. de Havenon A., Delic A., Stulberg E., Sheibani N., Stoddard G., Hanson H., Theilen L. Association of preeclampsia with incident stroke in later life among women in the Framingham Heart Study. *JAMA Network Open*. 2021;4(4):e215077. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.5077
37. Judy A.E., McCain Ch.L., Lawton E.S., Morton Ch.H., Main E.K., Druzin M.L. Systolic hypertension, preeclampsia-related mortality, and stroke in California. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(6):1151–9. DOI: 10.1097/aog.0000000000003290
38. Paauw N.D., Van der Graaf A.M., Bozoglan R., Van der Ham D.P., Navis G., Gansevoort R.T. et al. Kidney function after a hypertensive disorder of pregnancy: a longitudinal study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(5):619–26. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.10.014
39. Barrett P.M., McCarthy F.P., Evans M., Kublickas M., Perry I.J., Stenvinkel P., Khashan A.S., Kublickiene K. Hypertensive disorders of pregnancy and the risk of chronic kidney disease: A Swedish registry-based cohort study. Myers JE. *PLOS Medicine*. 2020;17(8):e1003255. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003255
40. Rangaswami J., Naranjo M., McCullough P.A. Preeclampsia as a form of type 5 cardiorenal syndrome: an underrecognized entity in women’s cardiovascular health. *Cardiorenal Medicine*. 2018;8(2):160–72. DOI: 10.1159/000487646
41. Bajpai D. Preeclampsia for the nephrologist: current understanding in diagnosis, management and long-term outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020;27(6):540–50. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.05.001
42. Kattah A. Preeclampsia and kidney disease: deciphering cause and effect. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(11). DOI: 10.1007/s11906-020-01099-1
43. Yu L., Wang T., Que R., Yang J., Wang Zh, Jiang X., Wang L. The potentially protective role of ATP-binding cassette transporters in preeclampsia via Nrf2. *Pregnancy Hypertension*. 2019;18:21–8. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.08.002
44. Lopes van Balen V.A., Spaan J.J., Cornelis T., Heidema W.M., Scholten R.R., Spaanderman M.E.A. Endothelial and kidney function in women with a history of preeclampsia and healthy parous controls:

- A case control study. *Microvascular Research*. 2018;116:71–6. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.11.001
45. Li F., Wang T., Chen L., Zhang S., Chen L., Qin J. Adverse pregnancy outcomes among mothers with hypertensive disorders in pregnancy: A meta-analysis of cohort studies. *Pregnancy Hypertension*. 2021;24:107–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.03.001
 46. Khashan A.S., Evans M., Kublickas M., McCarthy F.P., Kenny L.C., Stenvinkel P. et al. Preeclampsia and risk of end stage kidney disease: A Swedish nationwide cohort study. Taal MW. *PLOS Medicine*. 2019;16(7):e1002875. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002875
 47. Behboudi-Gandevani S., Amiri M., Rahmati M., Amanollahi Soudmand S., Azizi F., Ramezani Tehrani F. Preeclampsia and the ten-year risk of incident chronic kidney disease. *Cardiorenal Medicine*. 2020;10(3):188–97. DOI: 10.1159/000506469
 48. Lopes van Balen V.A., Spaan J.J., Cornelis T., Spaanderman M.E.A. Prevalence of chronic kidney disease after preeclampsia. *Journal of Nephrology*. 2016;30(3):403–9. DOI: 10.1007/s40620-016-0342-1
 49. Zhao G., Bhatia D., Jung F., Lipscombe L. Risk of type 2 diabetes mellitus in women with prior hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2021;64(3):491–503. DOI: 10.1007/s00125-020-05343-w

Поступила 27.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Шкуренко Юлия Викторовна — ассистент кафедры сестринского дела, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), врач — акушер-гинеколог, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

Yulia V. Shkurenko — Assistant at the Department of Nursing, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, obstetrician-gynecologist, <https://orcid.org/0000-0001-5724-5381>

Ибатов Алексей Данилович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой сестринского дела Института психолого-социальной работы, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

Alexey D. Ibatov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Nursing, Institute of Psychology and Social Work, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8388-4408>

Алиева Улкар Этибар кызы — студентка, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-0855-4895>

Ulkar Etibar kzy Alieva — student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0855-4895>

Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛОВУШКИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Одним из звеньев патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническое системное воспаление низкой интенсивности. В 2004 г. был открыт ранее неизвестный процесс — формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) — нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps). ВНЛ играют роль в противомикробном иммунитете, но в определенных случаях становятся фактором развития патологии. В настоящем обзоре представлены данные о воздействии внеклеточных нейтрофильных ловушек на отдельные патологии сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, фибрилляция предсердий, тромбоз). Авторы описывают механизмы образования ВНЛ (витальный нетоз, суицидальный нетоз) и их роль в тромбообразовании (роль каркаса для образования тромба, инициация коагуляции), в развитии эндотелиальной дисфункции, электрической неоднородности миокарда предсердий. Приводятся данные, указывающие на связь атеросклероза, тромбоза и фибрилляции предсердий с активностью нетоза. Большинство исследований демонстрируют имеющиеся взаимосвязи на лабораторных моделях, тогда как определение ВНЛ у больных сердечно-сосудистой патологией в реальной клинической практике почти отсутствуют. При этом понимание процессов, связанных с нетозом, может помочь определить специфические маркеры и дальнейшие стратегии терапии ССЗ.

Ключевые слова: внеклеточные нейтрофильные ловушки; сердечно-сосудистые заболевания; фибрилляция предсердий; атеросклероз, тромбоз.

Для цитирования: Скирденко Ю.П., Зорькина М.А., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Андреев К.А., Зенченко К.Г., Николаев Н.А.

Внеклеточные нейтрофильные ловушки при сердечно-сосудистых заболеваниях: проблемы и перспективы исследования.

Клиническая медицина. 2024;102(1):19–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-19-26>

Для корреспонденции: Скирденко Юлия Петровна — e-mail: julija-loseval@yandex.ru

Yulia P. Skirdenko, Maria A. Zorkina, Dmitry G. Novikov, Alexander N. Zolotov, Kirill A. Andreev, Kristina G. Zinchenko, Nikolay A. Nikolaev

EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAPS IN CARDIOVASCULAR DISEASES: PROBLEMS AND PROSPECTS OF RESEARCH

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia

One of the links in the pathogenesis of cardiovascular diseases is chronic low-intensity systemic inflammation. In 2004, a previously unknown process was discovered — the formation of extracellular neutrophil traps (NETs) — NETosis (neutrophil extracellular traps). NETs play a role in antimicrobial immunity though in certain cases they become a factor in the development of pathology. This review presents data on the effect of extracellular neutrophil traps on individual pathologies of the cardiovascular system (atherosclerosis, atrial fibrillation, thrombosis). The authors describe the mechanisms of NET formation (vital NETosis, suicidal NETosis) and their role in thrombus formation (as a framework for thrombus formation, initiation of coagulation), in the development of endothelial dysfunction, and electrical heterogeneity of the atrial myocardium. Data are presented indicating the connection between atherosclerosis, thrombosis, and atrial fibrillation with the activity of NETosis. Most studies demonstrate existing correlations on laboratory models, while the determination of NETs in patients with cardiovascular pathology in real clinical practice is almost absent. At the same time, understanding the processes associated with NETosis can help to identify specific markers and further strategies for the therapy of cardiovascular diseases.

Key words: extracellular neutrophil traps; cardiovascular diseases; atrial fibrillation; atherosclerosis; thrombosis.

For citation: Skirdenko Yu.P., Zorkina M.A., Novikov D.G., Zolotov A.N., Andreev K.A., Zinchenko K.G., Nikolaev N.A. Extracellular neutrophil traps in cardiovascular diseases: problems and prospects of research. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):19–26.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-19-26>

For correspondence: Skirdenko Yulia Petrovna — e-mail: julija-loseval@yandex.ru

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

Acknowledgments. The work was prepared within the framework of a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates and doctors of science (internal number MK-1231.2022.3) (agreement No. 075-15-2022-502 dated May 4, 2022) “Development of health-saving technology based on identifying and controlling risk factors for atrial fibrillation associated with the state of the intestinal microbiota.”

Received 11.08.2023

Accepted 26.09.2023

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смерти в развитых странах. Так, в России в 2022 г. у 38% умерших причинами были ССЗ [1]. Несмотря на значительные успехи в развитии

знаний о ССЗ, на сегодняшний день многое остается не до конца известным, например механизмы возникновения атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, роль биомаркеров в диагностике ССЗ и т.д.

Одним из звеньев патогенеза неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническое системное воспаление низкой интенсивности. Однако ни само низкоинтенсивное воспаление, ни механизмы его влияния на ССЗ в настоящий момент не являются хорошо изученными.

Развитие низкоинтенсивного воспаления вызвано персистенцией провоспалительных цитокинов. В 2004 г. был открыт ранее неизвестный процесс — формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек (ВНЛ) — нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps) [2, 3]. ВНЛ играют роль в противомикробном иммунитете, но в определенных случаях становятся фактором развития патологии [4].

Цель. Проанализировать современные представления о роли ВНЛ в развитии ССЗ для формирования теоретической базы дальнейших научных исследований.

Методологические подходы. Для написания данного литературного обзора авторы обращались к материалам из общедоступных баз данных, таких как PubMed, Elibrary, Embase, Web of Science. Преимущественно использовались метаанализы и систематические обзоры, которые были изданы за последние 5 лет, с использованием ключевых слов: внеклеточные нейтрофильные ловушки, сердечно-сосудистые заболевания, фибрилляция предсердий, атеросклероз, тромбоз.

Внеклеточные нейтрофильные ловушки и механизмы их образования

Нейтрофилы — самая многочисленная группа лейкоцитов у человека, они участвуют в формировании защитных иммунных реакций. Раньше считалось, что их роль как первичных эффекторов врожденного иммунитета реализуется только посредством фагоцитоза, деградации и синтеза цитокинов [4]. Однако в 2004 г. исследователи, работающие с А. Zychlinsky, открыли до этого неизвестный способ нейтрофилов бороться с патогенами через формирование ВНЛ [2, 5].

ВНЛ — это структура из деконденсированного хроматина (ДНК), гистонов, ферментов гранул нейтрофилов (катепсин G, миелопероксидаза (МПО), нейтрофильная эластаза (НЭ) и другие) и некоторых их цитоплазматических белков (кальпротектин, лактоферрин, кателицидин LL-37). Структура ловушек может иметь форму тонких, вытянутых в длину филаментов, а иногда — растянутой сеткообразной структуры в виде «облака», которая благодаря такому устройству молекул занимает площадь, превосходящую в 5–15 раз исходный размер нейтрофила. *In vivo* ВНЛ будет иметь одну из форм в зависимости от наличия достаточного межклеточного пространства [6].

Процесс активации нейтрофилов и последующего формирования ВНЛ носит название нетоз (от англ. NETosis: neutrophil extracellular traps) и представляет собой особый вид клеточной гибели, который не был похож на уже изученные до этого некроз, апоптоз и аутофагию [7].

Суицидальный нетоз. Суицидальный нетоз начинается с делобуляции и растворения ядерной оболочки. В это время хроматин постепенно уменьшает конденсацию,

что в итоге приводит к разрыву клеточной мембраны и выходу ловушки наружу, составными частями которой является хроматин с МПО, НЭ, катепсином G, кальпротектином и др. Описанный процесс занимает несколько часов, поэтому иногда его называют медленным нетозом, или медленной гибелью клеток [8].

Этот первый механизм образования ВНЛ, который описал А. Zychlinsky, происходил с участием NADPH-оксидазы и, как было сказано ранее, заканчивался гибелью нейтрофила. Ферментный комплекс NADPH-оксидазы был необходим для генерации в клетке активных форм кислорода (АФК), без которых не смог бы осуществиться нетоз [9].

Витальный нетоз. Совершенно иной механизм — прижизненный нетоз (vital NETosis), который не сопровождается гибелью нейтрофила, так как во внеклеточное пространство выбрасывается только часть ДНК (ядерная или митохондриальная), которая переносится через мембрану с помощью везикул. ВНЛ выходит без перфорации мембраны примерно за полчаса-час без участия NADPH-оксидазы, а оставшийся после этого нейтрофил сохраняет свои функции, т.е. способен к хемотаксису и дальнейшему фагоцитозу [10].

Витальный нетоз встречается не только в нейтрофильных лейкоцитах, но и в других клетках крови [11]. Так, лимфоциты (В-лимфоциты, Т-лимфоциты и натуральные киллеры) обладают способностью прижизненно выбрасывать митохондриальную ДНК без участия АФК [12]. Единственным нюансом является то, что такие ловушки не обладают бактерицидными свойствами, а лишь выполняют роль сигнальных молекул. Также исключительно митохондриального происхождения хроматин выбрасывают эозинофилы при помощи NADPH-оксидазы, и такие ВНЛ по свойствам не уступают нейтрофильным [13, 14].

Другие формы нетоза. Позже обнаружено, что даже в условиях недостатка или отсутствия NADPH-оксидазы возможно образование ВНЛ. Источником АФК могут выступать митохондрии нейтрофила (митоАФК) или сам патоген. Такой механизм получил название «NADPH-оксидаза-независимый», также его можно описать как «митохондриально-зависимый нетоз» [15].

Механизмы нетоза до сих пор изучены не до конца, а основная известная на данный момент информация о процессе получена благодаря экспериментальным исследованиям *in vitro*. Как именно образуются и действуют ВНЛ в живом организме, еще предстоит узнать.

Роль внеклеточных нейтрофильных ловушек

С момента открытия ВНЛ была очевидна их роль в обеспечении иммунной защиты. Наличие антимикробной активности у ловушек подтвердилось после определения взаимосвязи между невозможностью нейтрофилов вырабатывать ВНЛ и рецидивирующей хронической инфекцией у больных [16].

Ранее предполагалось, что причиной запуска нетоза у нейтрофила была его неспособность фагоцитировать патоген. Теперь роль ВНЛ общепризнана и заключается

в ограничении очага воспаления и предотвращении распространения инфекции за его пределы [17]. В настоящее время установлены физиологические регуляторы нетоза, и это не только регуляторные пептиды из бактерий, простейших, грибов и вирусов, а также и АФК в виде пероксида кислорода, комплексы антиген–антитело, ЛПС, холестерин и даже тромбоциты [18].

Роль ВНЛ в организме заканчивается после того, как инфекционный процесс завершится, соответственно в дальнейшем ловушки за ненадобностью должны быть элиминированы. В этом процессе участвуют фермент ДНКазы I и макрофаги [19]. Однако возможен сбой ликвидации нейтрофильных ловушек, во-первых, в результате нехватки или отсутствия перечисленных помощников, во-вторых, из-за несоразмерно большой продукции ВНЛ, так называемого aberrantного нетоза. Такая ошибка в процессе элиминации может способствовать развитию воспалительной или аутоиммунной реакции, т.е. ВНЛ перестают предотвращать патологию, а сами становятся фактором ее развития [4].

Известно, что ВНЛ могут функционировать как каркас для образования тромбов, обеспечивая связь между воспалением и тромбозом. Тромбоциты прикрепляются к ловушке и, как следствие, активируются. Какой компонент ловушек отвечает за активацию тромбоцитов, до сих пор неизвестно [20]. ВНЛ являются важным инициатором коагуляции, так как индуцируют продукцию тканевого фактора и расщепляют тромбоспондин-1 [21].

Ловушки увеличивают проницаемость эндотелиальных клеток. Более того, многие белки, вплетенные в сети, остаются активными и могут не только поражать патогены, но и наносить вред клеткам-наблюдателям даже после деградации сетей. Например, гистон H4 биологически активен по отношению к эндотелиальным клеткам и клеткам гладкой мускулатуры, частично за счет активации рецепторов TLR и образования пор в клеточной мембране [22]. ДНК и белки ВНЛ оказывают прямое

повреждающее воздействие на клетки, а также влияют опосредованно, например запуская каскад процессов, приводящих к коагуляции.

В последнее время в литературе часто встречается информация о негативном влиянии ВНЛ на различные заболевания. Так, известно, что ловушки усугубляют или провоцируют заболевания легких (муковисцидоз, ХОБЛ) [23], сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, тромбообразование, острый инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий) [24, 25], аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, АНЦА-ассоциированные васкулиты [26, 27], язвенный колит [28]) и даже могут влиять на метастазирование рака [29, 30].

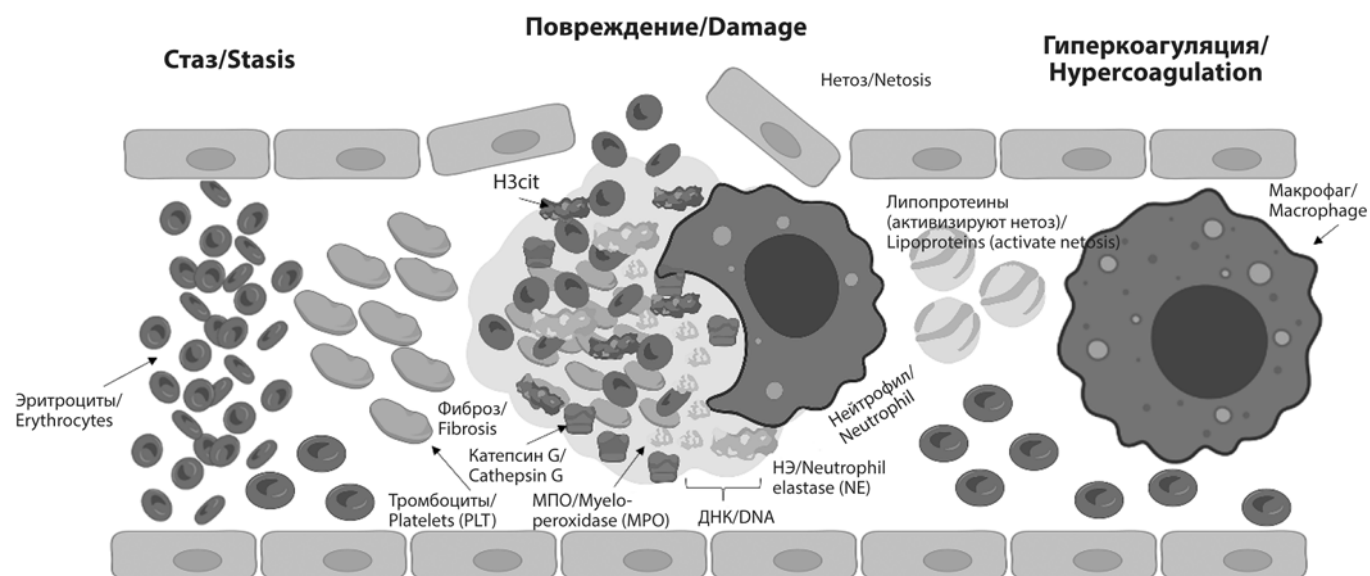
Несмотря на то что ВНЛ участвуют в формировании защитных иммунных реакций организма, их дисфункция приводит к развитию многих заболеваний или осложнениям уже имеющихся патологий. Для дальнейшего изучения роли ВНЛ в развитии патологических процессов большое значение имеет качественная и количественная оценка ловушек.

Методы обнаружения ВНЛ

Нейтрофильные ловушки — структуры, состоящие из множества компонентов на нитях внеклеточной ДНК. Для однозначного обнаружения ВНЛ и их количественной оценки требуется определение одного или нескольких компонентов.

Опубликованные на данный момент методы количественного определения ВНЛ включают электронную и флуоресцентную микроскопию, качественного — проточную цитофлуориметрию и иммуноферментный анализ.

Можно исследовать ВНЛ с помощью электронной микроскопии, а визуализировать их в режиме реального времени с использованием прижизненной микроскопии или визуализации живых клеток. В культуре ловушки



Роль ВНЛ в тромбообразовании
The role of VHL in thrombosis

обычно кажутся нитевидными или в виде «облака», что обусловлено пространственными ограничениями межклеточного вещества [31].

Следующий метод для визуализации ВНЛ *ex vivo* или *in vitro* — метод флуоресцентной микроскопии, суть которого в окрашивании субстрата ДНК-связывающими мембранонепроницаемыми красителями (SYTOX green или DAPI) или путем окрашивания ДНК в супернатанте после высвобождения ловушек с помощью мягкой обработки нуклеазой. Изменения ядерной морфологии (потеря долек и расширение ядра) и состава (миграция НЭ и МПО в ядро) являются специфическими и количественными маркерами прогрессирования нетоза. Также метод флуоресцентной микроскопии позволяет определить потенциальную возможность нейтрофилов формировать ВНЛ [32, 33].

Методикой проточной цитофлуориметрии регистрируют изменения в клеточном составе субстрата по параметрам светорассеяния, а также оценивают интенсивность лизиса и дегрануляции нейтрофилов, используя лазерный проточный цитофлуориметр с двумя источниками излучения (488 и 635 нм) [34].

С помощью иммуноферментного метода возможна количественная оценка в сыворотке крови НЗсit, НЭ и МПО, которые специфичны для образования ловушек, что позволяет оценить фактически состоявшийся нетоз [35, 36].

Также пробовали анализировать свободную ДНК или гистоны в плазме, однако результаты данной методики не являются достаточным доказательством высвобождения ВНЛ, поскольку хроматин также может высвобождаться при других формах литической гибели клеток. Например, нужно соблюдать осторожность и не культивировать нейтрофилы человека вместе с патогенами более 4 ч, иначе в таких условиях запускаются другие механизмы высвобождения ДНК. Поэтому количественная оценка ВНЛ должна основываться на их уникальном составе: хроматин тесно связан с ферментами, такими как НЭ, МПО или кальпротектин [37].

Другой метод, который демонстрирует связывание между хроматином и белками нейтрофилов и может быть диагностическим для ВНЛ, состоит в электрофоретическом разрешении частично переваренных ловушек. Катионные белки, такие как НЭ, МПО и гистоны, которые в чистом виде мигрируют к аноду, тянутся к катоду при образовании комплекса с ДНК. Однако эти белки движутся к аноду, когда ДНК в сетях деградирует [38].

Описан способ оценки нетозформирующей способности нейтрофилов, позволяющий опосредованно определить потенциальный риск негативных последствий нетоза. Указанный способ предполагает стимуляцию нетоза *in vitro* смесью пробиотических бактерий, после чего к нейтрофилам добавляют моноклональные антитела к CD15, меченные FITC и ДНК-интеркалирующим красителем йодидом пропидия. При помощи люминесцентного микроскопа исследуют препарат «раздавленная капля». Метод позволяет визуализировать облаковидные и нитевидные ВНЛ и гранулоциты от интактных форм

до разной степени активации, вплоть до клеток раннего нетоза [39].

Так называемого «золотого стандарта» определения качественного и количественного состава ВНЛ не существует, ведь у каждого из перечисленных методов есть и свои положительные стороны, и недостатки. Молекулярные сигнальные пути ВНЛ до сих пор не расшифрованы до конца, и, в частности, это связано с недоработкой методов их обнаружения.

ВНЛ и атеросклероз

Иммунитет играет важную роль в регуляции и прогрессировании атеросклероза, уже установлено влияние воспалительных и иммунных реакций, в частности ВНЛ, на определенные стадии атеросклероза [40, 41].

С 2012 г. после исследований R. Megens и соавт. известно, что ВНЛ проявляют провоспалительные и протромботические свойства. В дальнейшем другие ученые изучали наличие, степень и распределение нейтрофилов и ВНЛ в бляшках различной морфологии. 64 коронарные бляшки человека, залитые парафином, включающие 44 осложненные бляшки (внутрибляшечные кровоизлияния, эрозии и разрывы) и 20 интактных бляшек, были дополнительно классифицированы с помощью иммуногистохимии для визуализации нейтрофилов (МПО, НЭ) и ВНЛ (НЗсit и PAD4). По данным исследования, нейтрофилы и их ловушки локализованы почти во всех типах бляшек, имеющих осложнения в виде кровоизлияний, разрывов, по сравнению с интактными бляшками, которые не содержали ВНЛ [42].

Острый инфаркт миокарда в большинстве случаев провоцируется эрозией/разрывом коронарной атеросклеротической бляшки с последующим образованием тромба, обтурирующего артерию. Нейтрофилы и ВНЛ были описаны на животных моделях ишемического/реперфузионного повреждения наряду с благоприятным эффектом ДНКазы в смягчении реперфузионного повреждения и феномена отсутствия обратного потока [7, 43].

Один из компонентов ВНЛ, фермент МПО, с помощью АФК способен уменьшать действие липопротеинов высокой плотности, а его высокую ферментативную активность связывают с повышением риска разрыва уже образованных бляшек. Было доказано, что и другие белки ловушек, такие как антимикробный пептид, родственник кателину, способствуют прогрессированию заболевания [44]. Также TLR9-зависимое восприятие структур ВНЛ может вызывать интерферогенные ответы плазмацитоидными дендритными клетками, которые помогают поддерживать сосудистое воспаление [17].

Так, подтвердили повышенное образование ВНЛ, измеренное по уровням циркулирующей МПО-ДНК и высокой продукции провоспалительных цитокинов через TLR9-путь, включая IL-8, IL-6 и IL-1 β , в сыворотке пациентов с атеросклерозом. Кроме того, генерация ВНЛ нейтрофилами у пациентов с атеросклерозом была усилена по сравнению с нейтрофилами из нормального контроля, что свидетельствует о возможном перепроизводстве при образовании ВНЛ [45].

Для развития воспаления, которое провоцирует формирование атеросклеротических бляшек, необходимо два сигнала до полной активации. Первым выступают ВНЛ, которые запускают активацию инфламмасом макрофагов, а вторым — кристаллы холестерина. Гиперхолестеринемия опасна не только тем, что является медиатором для макрофагальных инфламмасом, но и стимуляцией нетоза [46, 47].

Таким образом, влияние ВНЛ и холестерина на развитие и стабилизацию атеросклеротических бляшек доказано *in vitro* и *in vivo* на мышах и требует продолжения расшифровки механизмов реализации у человека.

ВНЛ и фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) — одна из самых распространенных аритмий [48]. При этом данная патология лидирует не только по частоте встречаемости, но и по тяжести осложнений [49]. Бременем фибрилляции предсердий являются прогрессирование хронической сердечной недостаточности, инсульты, тромбоэмболии и др. [50].

По имеющимся представлениям основной патогенеза ФП являются ремоделирование миокарда предсердий и электрическая диссоциация мышечных волокон миокарда [51, 52]. Взаимосвязь хронического воспаления низкой интенсивности и ФП подтверждается повышением провоспалительных маркеров в сыворотке больных: С-реактивного белка, интерлейкинов, фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β и моноцитарного хемотаксического фактора-1 [53–55].

Еще в 2014 г. К. Friedrichs, М. Adam и соавт. исследовали роль предсердной CD11b/CD18-опосредованной инфильтрации ткани предсердий нейтрофилами в предрасположенности к ФП. Полученные данные показывали, что повышение инфильтрации тканей у мышей нейтрофилами, в частности ВНЛ и их составным компонентом МПО, связано с ремоделированием предсердий и индуцируемостью ФП [56, 57].

В последнее время ученые проводят все больше исследований, основываясь на том, что маркеры формирования ВНЛ напрямую связаны с риском инсульта у пациентов с ФП [58]. Так, в когортном исследовании были обследованы 243 пациента с ФП (средний возраст 69 лет). Результаты показали, что увеличение образования тромбина положительно коррелирует с уровнями H3cit и PAD4, в то время как проницаемость сгустка фибрина плазмы отрицательно коррелирует с уровнями H3cit [59].

Все более актуальной становится проблема использования микроРНК как биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [60], в том числе и ФП. МикроРНК представляют собой малые эндогенные некодирующие РНК, функция которых заключается в регулировании уровней экспрессии их генов-мишеней. Только у млекопитающих более 50% генов регулируются микроРНК, поэтому они участвуют почти во всех биологических процессах, от пролиферации клеток до апоптоза [61].

Накопились данные, что miR-146a может регулировать образование ВНЛ, которые, как известно, приводят

к развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП [62]. miR-146a влияет на тромбовоспалительные процессы, поскольку ингибирует несколько провоспалительных элементов пути TLR-NF и экспрессируется в клетках, которые способствуют тромбогенезу (моноциты/макрофаги, тромбоциты, нейтрофилы и эндотелиальные клетки) [63]. На данный момент можно утверждать, что сниженные уровни miR-146a активируют нетоз как в мышинных, так и в человеческих моделях *in vitro*. Помимо этого, дефицит miR-146a придает нейтрофилам старческий, гиперактивный и провоспалительный фенотип, тем самым настраивая клетки на активацию [64]. Таким образом, количество микроРНК может влиять на стимуляцию нетоза и являться предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП.

Если учитывать взаимодействие других клеток с нейтрофилами, способствующее развитию нетоза, в частности тромбоцитов, перспективным представляется изучение механизма miR-146a, участвующего в формировании ВНЛ, с использованием условных моделей дефицита этой микроРНК.

Данные исследований показывают, что воспаление, опосредованное провоспалительными медиаторами, приводит к формированию волн *re-entry* через ремоделирование миокарда и электрическую диссоциацию его волокон, а значит способно провоцировать фибрилляцию предсердий [52].

Перечисленные механизмы взаимосвязи воспаления и ФП открывают перспективы для разработки терапевтических средств против нетоза и требуют дальнейшего изучения, в том числе в клинических условиях.

ВНЛ и тромбоз

ВНЛ усиливают тромбообразование за счет реализации нескольких механизмов [65]. В условиях хронического воспаления нетоз может способствовать развитию острых тромбовоспалительных событий, таких как ишемический инсульт. Экспериментальные исследования на животных моделях показали, что ВНЛ могут способствовать тромбовоспалению через различные компоненты ВНЛ, включая H3cit [66]. H3cit + нейтрофилы, патофизиологический маркер ВНЛ, наблюдались во всех тромбах и были более распространены в тромбах кардиоэмболического происхождения по сравнению с тромбами другой этиологии [67]. В исследовании [68] также показана связь большого количества нейтрофилов и ВНЛ у пациентов с инсультом и кардиоэмболическим генезом инсульта на фоне фибрилляции предсердий. Также нейтрофилы и ВНЛ были найдены в тромбах, выделенных у пациентов с острым инфарктом миокарда [69, 70].

Недавние исследования продемонстрировали, что у пациентов с острой венозной тромбоэмболией (ВТЭ) увеличено количество нуклеосом в плазме и активированы нейтрофилы. Кроме того, показано, что как острая ВТЭ, так и тромботические микроангиопатии связаны с повышением уровня ДНК в плазме и МПО [71]. На моделях мышей было доказано, что ВНЛ способствуют формированию венозного тромбоза [72]. Важно

отметить, что у мышей с нарушенным формированием ВНЛ снижается частота тромбоза. Научные исследования продемонстрировали меньший риск развития венозного тромбоза у мышей, которых лечили ДНКазой I [25]. Однако этому противоречит недавнее исследование, результатом которого стал вывод, что ВНЛ вызывают агрегацию отмытых тромбоцитов человека независимо от внеклеточной ДНК и гистонов [11].

Современные достижения в понимании факторов, способствующих тромбозу, на животных моделях и экспериментах *in vitro* открывают новые возможности для разработки терапевтических мишеней.

Заключение

В последнее время все большее внимание уделяется роли хронического системного воспаления в патогенезе неинфекционных заболеваний, в том числе кардиоваскулярных. ВНЛ рассматриваются как одно из звеньев. С момента открытия ловушек прошло почти 20 лет, механизмы их образования и их роль в развитии патологии продолжают изучаться. Для понимания процесса нетоза необходима унификация методов обнаружения ВНЛ.

Как известно, ВНЛ участвуют не только в ликвидации инфекционных процессов в макроорганизме, но и в развитии патологических состояний, приводящих к соматическим заболеваниям. Описаны механизмы влияния ВНЛ на развитие и дестабилизацию атеросклеротических бляшек, на тромбообразование, на формирование электрической неоднородности миокарда предсердий. Большинство исследований демонстрируют имеющиеся взаимосвязи на лабораторных моделях, тогда как определение ВНЛ у больных сердечно-сосудистой патологией в реальной клинической практике почти отсутствует. В то же время понимание процессов, связанных с нетозом, может помочь определить специфические маркеры и дальнейшие стратегии терапии ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа подготовлена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов и докторов наук (внутренний номер МК-1231.2022.3) (соглашение № 075-15-2022-502 от 4 мая 2022 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения на основе выявления и контроля факторов риска фибрилляции предсердий, ассоциированных с состоянием кишечной микробиоты».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. [Federal State Statistics Service. (In Russian)]. URL: <https://rosstat.gov.ru> (date of access: 03/26/2023)
2. Rosales C. Neutrophil: A cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front. Physiol.* 2018;9:113. DOI: 10.3389/FPHYS.2018.00113
3. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303:1532–1535. DOI: 10.1126/SCIENCE.1092385
4. Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. Neutrophil Extracellular Trap Formation: Physiology, Pathology, and Pharmacology. *Biomolecules.* 2019;9(8):365. DOI: 10.3390/BIM9080365
5. Ley K., Hoffman H.M., Kubes P., Cassatella M.A., Zychlinsky A., Hedrick C.C., Catz S.D. Neutrophils: New insights and open questions. *Sci. Immunol.* 2018;3(30):eaat4579. DOI: 10.1126/SCIIMMUNOL.AAT4579
6. Zhou X., Jin M., Liu L., Yu Z., Lu X., and Zhang H. Trimethylamine N-oxide and cardiovascular outcomes in patients with chronic heart failure after myocardial infarction. *ESC Hear. Fail.* 2020;7(1):188–193. DOI: 10.1002/EHF2.12552
7. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., Mumby S., Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front. Immunol.* 2018;9:2171. DOI: 10.3389/FIMMU.2018.02171
8. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2018;18(2):134–147. DOI: 10.1038/NRI.2017.105
9. Belambri S.A., Rolas L., Raad H., Hurtado-Nedelec M., Dang P.M.C., El-Benna J. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48(2):e12951. DOI: 10.1111/EJC.12951
10. Rada B. Neutrophil extracellular traps. *Methods Mol. Biol.* 2019;1982:517–528. DOI: 10.1007/978-1-4939-9424-3_31
11. Huang S.U.S., O'Sullivan K.M. The expanding role of extracellular traps in inflammation and autoimmunity: the new players in casting dark webs. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:7. DOI: 10.3390/IJMS23073793
12. Ingelsson B., Söderberg D., Strid T., Söderberg A., Bergh A.C., Loitto V., Lotfi K., Segelmark M., Spyrou G., Rosén A. Lymphocytes eject interferogenic mitochondrial DNA webs in response to CpG and non-CpG oligodeoxynucleotides of class C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2018;115(3):E478–E487. DOI: 10.1073/PNAS.1711950115
13. Fukuchi M., Kamide Y., Ueki S., Miyabe Y., Konno Y., Oka N. et al. Eosinophil ETosis-mediated release of galectin-10 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.).* 2021;73(9):1683–1693. DOI: 10.1002/ART.41727
14. Fukuchi M., Miyabe Y., Furutani C., Saga T., Moritoki Y., Yamada T. et al. How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergol. Int.* 2021;70(1):19–29. DOI: 10.1016/J.ALIT.2020.10.002
15. Vorobjeva N., Galkin I., Pletjushkina O., Golyshev S., Zinovkin R., Prikhodko A. et al. Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils. *Biochim. Biophys. acta. Mol. basis Dis.* 2020;1866(5). DOI: 10.1016/J.BBADIS.2020.165664
16. Liew P.X., Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiol. Rev.* 2019;99(2):1223–1248. DOI: 10.1152/PHYSREV.00012.2018
17. Hidalgo A., Libby P., Soehnlein O., Aramburu I. V., Papayannopoulos V., Silvestre-Roig C. Neutrophil extracellular traps: from physiology to pathology. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(13):2737. DOI: 10.1093/CVR/CVAB329
18. Tan C., Aziz M., Wang P. The vitals of NETs. *J. Leukoc. Biol.* 2021;110(4):797. DOI: 10.1002/JLB.3RU0620-375R
19. Cahilog Z., Zhao H., Wu L., Alam A., Eguchi S., Weng H., Ma D. The role of neutrophil NETosis in organ injury: novel inflammatory cell death mechanisms. *Inflammation.* 2020;43(6):2021. DOI: 10.1007/S10753-020-01294-X
20. Wienkamp A.K., Erpenbeck L., Rossaint J. Platelets in the Networks interweaving inflammation and thrombosis. *Frontiers in immunology.* 2022;13:953129. DOI: 10.3389/FIMMU.2022.953129
21. Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B., Franck Gr., Persson O., Nakamura M. et al. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1α and cathepsin G. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2018;38(8):1901–1912. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311150
22. Kim S.J., Carestia Ag., McDonald B. Platelet-mediated net release amplifies coagulopathy and drives lung pathology during severe influenza infection. *Frontiers in immunology.* 2021;12:772859. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.772859
23. Khan M.A., Ali Z.S., Swezey N., Grasemann H., Palaniyar N. Progression of cystic fibrosis lung disease from childhood to adulthood: neutrophils, neutrophil extracellular trap (NET) formation, and NET degradation. *Genes (Basel).* 2019;10(3). DOI: 10.3390/GENES10030183
24. Novotny J., Oberdieck P., Titova A., Pelisek J., Chandraratne S., Nicol P. et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology.* 2020;94(22):E2346–E2360. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009532

25. Sharma S., Hofbauer T.M., Ondracek A.S., Chausheva S., Alimohammadi A., Artner T. et al. Neutrophil extracellular traps promote fibrous vascular occlusions in chronic thrombosis. *Blood*. 2021;137(8):1104–1116. DOI: 10.1182/BLOOD.2020005861
26. Moore S., Juo H.H., Nielsen C.T., Tyden H., Bengtsson A.A., Lood C. Role of neutrophil extracellular traps regarding patients at risk of increased disease activity and cardiovascular comorbidity in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 2020;47(11):1652–1660. DOI: 10.3899/JRHEUM.190875
27. Casey K.A., Smith M.A., Sinibaldi D., Seto N.L., Playford, M.P., Wan X. et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol. (Hoboken, N.J.)*. 2021;73(3):459–471. DOI: 10.1002/ART.41518
28. Novikov D.G., Zolotov A.N., Bikbavova G.R., Livzan M.A., Telyatnikova L.I. Neutrophil extracellular traps in a patient with ulcerative colitis. *Russ. J. Evidence-Based Gastroenterol.* 2022;11(2):1–38. DOI: 10.17116/DOKGASTRO20221102131
29. Yang L., Liu Q., Zhang X., Liu X., Zhou B., Chen J. et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. *Nature*. 2020;583(7814):133–138. DOI: 10.1038/S41586-020-2394-6
30. Masucci M.T., Minopoli M., Vecchio S. Del, Carriero M.V. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis. *Front. Immunol.* 2020;11:1749. DOI: 10.3389/FIMMU.2020.01749
31. de Buhr N., von Köckritz-Blickwede M. Detection, visualization, and quantification of neutrophil extracellular traps (NETs) and NET Markers. *Methods Mol. Biol.* 2020;2087:425–442. DOI: 10.1007/978-1-0716-0154-9_25
32. Moonen C.G.J., Hirschfeld J., Cheng L., Chapple I.L.C., Loos B.G., Nicu E.A. Oral Neutrophils Characterized: Chemotactic, Phagocytic, and Neutrophil Extracellular Trap (NET) Formation Properties. *Front Immunol.* 2019;10:635. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00635
33. Yu X., Diamond S.L. Fibrin modulates shear-induced netosis in sterile occlusive thrombi formed under haemodynamic flow. *Thromb. Haemost.* 2019;119(4):586–593. DOI: 10.1055/s-0039-1678529
34. Кравцов А.Л., Гончарова А.Ю., Бугоркова С.А., Девдариани З.Л., Кожевников В.А. Формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек при моделировании чумной инфекции у мышей, иммунизированных *Yersinia pestis* EV НИИЭГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(4):70–74. [Kravcov A.L., Goncharova A.Yu., Bugorkova S.A., Devdariani Z.L., Kozhevnikov V.A. Formation of neutrophil extracellular traps during modeling of plague infection in mice immunized with *Yersinia pestis* EV NIIIEG. *Problemy osobo opasnykh infekcij*. 2020;(4):70–74. (In Russian)]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-70-74
35. Tong M., Abrahams V.M. Visualization and quantification of neutrophil extracellular traps. *Methods Mol. Biol.* 2021;2255:87. DOI: 10.1007/978-1-0716-1162-3_9
36. Clemente-Moragón A., Martínez-Milla J., Oliver E. Metoprolol in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(10):1001–1011. DOI: 10.1016/J.JACC.2021.07.003
37. Skendros P., Mitroulis I., Ritis K. Autophagy in neutrophils: From granulopoiesis to neutrophil extracellular traps. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018;6:109. DOI: 10.3389/FCELL.2018.00109
38. Breda S.V., Van, Voklova L., Neugebauer C., Rossi S.W., Hahn S.P., Hasler P. Computational methodologies for the in vitro and in situ quantification of neutrophil extracellular traps. *Front. Immunol.* 2019;10:1562. DOI: 10.3389/FIMMU.2019.01562
39. Патент № 2768152 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Способ обнаружения нейтрофильных внеклеточных ловушек в суправитально окрашенном препарате крови: № 2021129097: заявл. 06.10.2021: опубл. 23.03.2022 / Д.Г. Новиков, А.Н. Золотов, Н.А. Кириченко, А.В. Мордык; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. EDN ARQUHO. [Patent No. 2768152 C1 Russian Federation, IPC G01N 33/569, G01N 33/533, G01N 33/577. Method for detecting neutrophil extracellular traps in a supravital stained blood preparation: No. 2021129097: application 06.10.2021: publ. 23.03.2022 / D.G. Novikov, A.N. Zolotov, N.A. Kirichenko, A.V. Mordyk; applicant Federal State budgetary educational institution of Higher Education “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. EDN ARQUHO. (In Russian)].
40. Bonaventura A., Montecucco F., Dallegrì F., Carbone F., Lüscher T.F., Camici G.G., Libérale L. Novel findings in neutrophil biology and their impact on cardiovascular disease. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(8):1266–1285. DOI: 10.1093/CVR/CVZ084
41. Wu M.Y., Li C.J., Hou M.F., Chu P.Y. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(10):2034. DOI: 10.3390/IJMS18102034
42. Pertiwi K.R., Van Der Wal A.C., Pabittei D.R., Mackaaij C., Van Leeuwen M.B., Li X., De Boer O.J. Neutrophil extracellular traps participate in all different types of thrombotic and haemorrhagic complications of coronary atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2018;118(6):1078–1087. DOI: 10.1055/S-0038-1641749
43. Zhou Z., Zhang S., Ding S., Abudupataer M., Zhang Z., Zhu X. et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation aggravates acute myocardial infarction injury in apolipoprotein E deficiency mice via the ROS-dependent pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1209307. DOI: 10.1155/2019/1209307
44. Hofbauer T.M., Ondracek A.S., Lang I.M. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and thrombosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;270:405–425. DOI: 10.1007/164_2020_409
45. An Z., Li J., Yu J., Wang X., Gao H., Zhang W. et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF-κB signaling in macrophages. *Cell Cycle*. 2019;18(21):2928–2938. DOI: 10.1080/15384101.2019.1662678
46. Döring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases — recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020;126(9):1228. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931
47. Josefs T., Barrett T.J., Brown E.J., Quezada A., Wu Xi., Voisin M. et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage inflammation and impair atherosclerosis resolution in diabetic mice. *JCI Insight*. 2020;5(7):e134796. DOI: 10.1172/JCI.INSIGHT.134796
48. Calvo D., Filgueiras-Rama D., Jalife J. Mechanisms and drug development in atrial fibrillation. *Pharmacol. Rev.* 2018;70(3):505–525. DOI: 10.1124/PR.117.014183
49. Obrezan A.G., Kulikov V.D. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: the control of thromboembolic risk. *Kardiologiya*, 2020;60(7):108–114. DOI: 10.18087/CARDIO.2020.7.N1146
50. Blum S., Meyre P., Aeschbacher S., Berger S., Auberson C., Briel M., Osswald S., Conen D. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2019;16(4):502–510. DOI: 10.1016/J.HRTHM.2018.10.022
51. Reese-Petersen A.L., Olesen M.S., Karsdal M.A., Svendsen J.H., Genovese F. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis: A review on the potential of extracellular matrix proteins as biomarkers. *Matrix Biol.* 2020;91–92:188–203. DOI: 10.1016/J.MATBIO.2020.03.005
52. Abe I., Teshima Y., Kondo H., Kaku H., Kira S., Ikebe Y. et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717–1727. DOI: 10.1016/J.HRTHM.2018.06.025
53. Scott L., Li N., Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.*, 2019;287:195–200. DOI: 10.1016/J.IJCARD.2018.10.020
54. Zacharia E., Papageorgiou N., Ioannou A., Siasos G., Papaioannou S., Vavuranakis M. et al. Inflammatory biomarkers in atrial fibrillation. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):837–854. DOI: 10.2174/0929867324666170727103357
55. Oikonomov E., Zografos T., Papamikroulis G., Siasos G., Vogiatzi G., Theofilis P. et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(5):873–887. DOI: 10.2174/0929867324666170830100424
56. Tilly M.J., Geurts S., Donkel S.J., Ikram M.A., de Groot N.M.S., de Maat M.P.M. Kavousi M. Immunothrombosis and new-onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam Study. *Clin. Res. Cardiol.* 2022;111(1):96. DOI: 10.1007/S00392-021-01938-4
57. Molek P., Ząbczyk M., Malinowski K.P., Natarska J., Undas A. Enhanced neutrophil extracellular traps formation in AF patients with dilated left atrium. *Eur. J. Clin. Invest.* 2023. DOI: 10.1111/EJC.13952
58. Vallés Lago J.A., Santo M.T., Latorre A. M., Tembl J.I., Salom J. B., Nieves C., Moscardó A. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thromb. Haemost.* 2017;117(10):1919–1929. DOI: 10.1160/TH17-02-0130
59. Molek P., Ząbczyk M., Malinowski K.P., Natarska J., Undas A. Markers of NET formation and stroke risk in patients with atrial fibrillation: association with a prothrombotic state. *Thromb. Res.* 2022;213:1–7. DOI: 10.1016/J.THROMRES.2022.02.025

60. Monte A. del, Arroyo A.B., Andrés-Manzano M.J., García-Barberá N., Caleprico M.S., Vicente V., Roldán V. et al. miR-146a deficiency in hematopoietic cells is not involved in the development of atherosclerosis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198932. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0198932
61. Reyes-García A.M. de los, Zapata-Martínez L., Águila S., Lozano M.L., Martínez C., González-Conejero R. microRNAs as biomarkers of risk of major adverse cardiovascular events in atrial fibrillation. *Front. Cardiovasc.* 2023;10:1135127. DOI: 10.3389/FCVM.2023.1135127
62. Arroyo A.B., De Los Reyes-García A.M., Rivera-Caravaca J.M., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V., Vicente V., Martínez C., González-Conejero R. MiR-146a Regulates Neutrophil Extracellular Trap Formation That Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38(4):892–902. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310597
63. Arroyo A.B., De Los Reyes-García A.M., Rivera-Caravaca J.M., Valledor P., García-Barberá N., Roldán V. et al. miR-146a is a pivotal regulator of neutrophil extracellular trap formation promoting thrombosis. *Haematologica*, 1021;106(6):1636. DOI: 10.3324/HAEMATOL.2019.240226
64. Ortmann E.W., Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res.* 2018;371(3):473. DOI: 10.1007/S00441-017-2751-4
65. Chen C.L., Hui S.G., Wang Z.Y., Zhi L.Q. Influence factors of deep venous thromboembolism after knee arthroplasty and significance of changes of serum nets and sVCAM-1 levels. *Zhongguo Gu Shang*. 2022;35(11):1053–1059. DOI: 10.12200/J. ISSN.1003-0034.2022.11.009
66. Alkharithi G., Duval C., Shi Y., Macrae F.L., Ariëns R.A.S. Thrombus structural composition in cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41(9):2370–2383. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315754
67. Ansari J., Gavins F.N.E. Neutrophils and platelets: immune soldiers fighting together in stroke pathophysiology. *Biomedicines*. 2021;9(12):1945. DOI: 10.3390/BIOMEDICINES9121945
68. Cha M.J., Ha J., Lee H., Kwon I., Kim S., Kim Y.D. et al. Neutrophil recruitment in arterial thrombus and characteristics of stroke patients with neutrophil-rich thrombus. *Yonsei Med. J.* 2022;63(11):1016. DOI: 10.3349/YMJ.2022.0328
69. Ma Y. Role of neutrophils in cardiac injury and repair following myocardial infarction. *Cells*. 2021;10(7):1676. DOI: 10.3390/CELLS10071676
70. Hofbauer T.M., Mangold A., Scherz T., Seidl V., Panzenböck A., Ondracek A.S. et al. Neutrophil extracellular traps and fibrocytes in ST-segment elevation myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114(5). DOI: 10.1007/S00395-019-0740-3
71. Laridan, Martinod K., Meyer S.F. De. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(1):86–93. DOI: 10.1055/S-0038-1677040
72. Wang Y., Luo L., Braun O., Westman J., Madhi R., Herwald H., Mörgelin M., Thorlacius H. Neutrophil extracellular trap-microparticle complexes enhance thrombin generation via the intrinsic pathway of coagulation in mice. *Sci. Rep.* 2018;8(1):4020. DOI: 10.1038/S41598-018-22156-5

Поступила 11.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Скирденко Юлия Петровна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, врач-кардиолог, <https://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Yulia P. Skirdenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, cardiologist, <https://orcid.org/0000-0002-6225-2444>

Зорькина Мария Александровна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3939-1451>

Maria A. Zorkina — 6th year student of the pediatric faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3939-1451>

Новиков Дмитрий Георгиевич — канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, заведующий ЦНИЛ, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Dmitry G. Novikov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Biochemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4339-2222>

Золотов Александр Николаевич — канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, старший научный сотрудник ЦНИЛ, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Alexander N. Zolotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pathophysiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, senior researcher at the Central Scientific Research Laboratory, <https://orcid.org/0000-0002-6775-323X>

Андреев Кирилл Андреевич — ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, врач-кардиолог, <https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>

Kirill A. Andreev — Assistant at the Department of Hospital Therapy and Endocrinology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, cardiologist, <https://orcid.org/0000-0001-9976-573X>

Зенченко Кристина Геннадьевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4243-3210>

Kristina G. Zinchenko — 6th year student of the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4243-3210>

Николаев Николай Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Nikolay A. Nikolaev — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

Демьяненко А.В.¹, Варавин Н.А.², Сантаков А.А.²

АМИЛОИДОЗ СЕРДЦА, ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» Минобороны РФ, Москва, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Амилоидоз сердца считается редким заболеванием, но по мере того как повышаются диагностические возможности, растет и оценка его распространенности. Амилоидоз сердца проявляется симптомами рестриктивной кардиомиопатии, приводящей к прогрессирующей сердечной недостаточности. Однако лежащие в основе заболевания патогенетические механизмы различаются. Приводим обзор литературы об амилоидозе сердца: от классификации до молекулярных механизмов и вариантов современного лечения.

Ключевые слова: амилоидоз сердца; транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП); AL-амилоидоз; сердечная недостаточность; амилоидные фибриллы; белок дикого типа.

Для цитирования: Демьяненко А.В., Варавин Н.А., Сантаков А.А. Амилоидоз сердца, возможности диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):27–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-27-35>

Для корреспонденции: Демьяненко Алексей Владимирович — dav_73@list.ru

Alexey V. Demyanenko¹, Nikita A. Varavin², Alexander A. Santakov²

CARDIAC AMYLOIDOSIS, FEATURES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

¹Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Cardiac amyloidosis is considered a rare disease, but as diagnostic capabilities increase, so does the assessment of its prevalence. Cardiac amyloidosis manifests itself with symptoms of restrictive cardiomyopathy, leading to progressive heart failure. However, the underlying pathogenetic mechanisms of the disease differ. This literature review provides an overview of cardiac amyloidosis, from classification to molecular mechanisms and modern treatment options.

Key words: cardiac amyloidosis; transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CMP); AL amyloidosis; heart failure; amyloid fibrils; wild-type protein.

For citation: Demyanenko A.V., Varavin N.A., Santakov A.A. Cardiac amyloidosis, features of diagnosis and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):27–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-27-35>

For correspondence: Alexey V. Demyanenko — dav_73@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01.09.2023

Accepted 26.09.2023

Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, возникающую в результате внеклеточного отложения специфического белково-полисахаридного комплекса — амилоида. Это потенциально жизнеугрожающее состояние, которое обусловлено органическим поражением миокарда, приводящим к нарушению его сократимости и развитию сердечной недостаточности [1–4].

Выделяют несколько типов амилоидоза сердца в зависимости от типа белка-предшественника амилоида [3]. Однако 95% амилоидных кардиомиопатий связаны всего с двумя белками: белком, образованным из легких цепей иммуноглобулинов, и белком транстиретином (рис. 1). Определение белка-предшественника является краеугольным камнем ведения пациента с амилоидной кардиомиопатией [5].

AL-амилоидоз инициируется моноклональными плазматическими клетками, чрезмерно продуцирующими фрагменты легкой цепи иммуноглобулина, которые неправильно складываются и образуют амилоидные фибриллы. В случае несвоевременной инициации химиотерапии заболевание имеет крайне неблагоприятный прогноз [3, 6].

AL-амилоидоз встречается преимущественно у мужчин с возрастным пиком 60–69 лет. Амилоидоз сердца может быть выявлен у 70% пациентов с легкочечным амилоидозом. Уровень смертности составляет 50% ежегодно после первой сердечной декомпенсации. У пациентов с AL-амилоидозом обычно присутствуют сердечная недостаточность (СН) и мультиорганные поражения, такие как гепатомегалия, периферическая и автономная нейропатия, нефротический синдром, макроглоссия и периорбитальная пурпура [7].

Транстиретиновый амилоидоз (ATTR-КМП) разделяют на наследственный/вариантный (hATTR) и дикий/сенильный тип (ATTRwt) [4, 8, 9]. Вопреки устоявшемуся мнению, ATTR-амилоидоз и особенно его дикий тип не является редким заболеванием и, по мнению экспертов, 17% всех случаев сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса связаны именно с ATTR-КМП [5, 11].

К редким типам амилоидоза сердца относится AA-амилоидоз — реактивный системный амилоидоз, обусловленный гиперсекрецией печенью белка острой фазы α-глобулина в ответ на любое хроническое воспаление. Кроме того, существуют и другие наследуемые формы

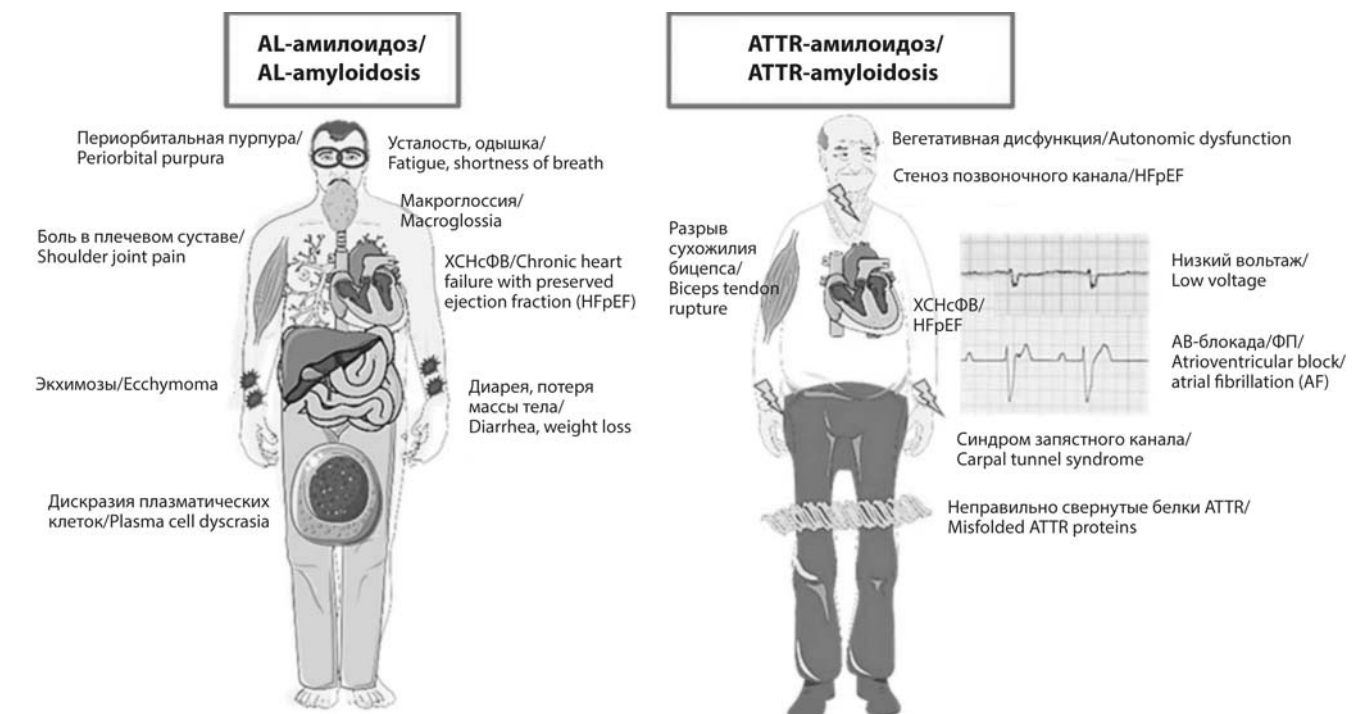


Рис. 1. Клиническая картина AL- и ATTR-амилоидоза (адаптировано из C. Wang и соавт., 2023 [7])
Fig. 1. Clinical picture of AL and ATTR amyloidosis (adapted from C. Wang et al., 2023 [7]).

Течение и прогноз наследственного и дикого типа транстиретинового амилоидоза (адаптировано из F.L. Ruberg и соавт., 2019 [10])

Course and prognosis of hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis (adapted from F.L. Ruberg et al., 2019 [10])

Показатель/Indicator	Наследственный тип (hATTR)/Inherited type (hATTR)	Дикий тип (wt-ATTR)/Wild type (wt-ATTR)
Возраст начала заболевания/ Age of onset	Вариабельный (от 30 до 80 лет) в зависимости от мутации/Variable (from 30 to 80 years) depending on mutation	В среднем 75 лет, обычно > 60 лет/On average — 75 years, usually > 60 years
Генотип TTR/TTR genotype	Аномальная однонуклеотидная мутация/ Abnormal single nucleotide mutation	Нормальный/Normal
Наследуемость/Inheritance	Аутосомно-доминантный (50% шанс перехода к потомству)/Autosomal dominant (50% chance of passing to offspring)	Неизвестно, передается ли он по наследству/ Unknown whether it is inheritable
Преобладающие страны происхождения/ Predominant countries of origin	Val122Ile: США, Великобритания, Западная Африка/Val122Ile: USA, UK, West Africa; Thr60Ala (апластическая мутация): США, Великобритания (преимущественно северная часть Ирландской Республики)/Thr60Ala (aplastic mutation): USA, UK (mainly northern part of the Republic of Ireland); Val30Met: Швеция, Португалия, Япония/ Val30Met: Sweden, Portugal, Japan; Leu111Met: Дания/Leu111Met: Denmark; Ile68Leu: Италия/Ile68Leu: Italy	Нет известных географических различий/ No known geographical differences
Распространение/Distribution	Val122Ile генотип: 3,4% афроамериканцев/ Val122Ile genotype: 3.4% of African Americans; Thr60Ala генотип: ~1% ирландского происхождения/Thr60Ala genotype: ~1% of Irish descent	До 25% с отложением wtATTR при вскрытии 13% у госпитализированных СнсФВ с толщиной стенки > 12 мм, 6–16% пациентов, перенесших замену аортального клапана, возможно, 1–3% > возрасте 75 лет/Up to 25% with wtATTR deposition on autopsy 13% in hospitalized patients with thickened LV walls > 12 mm, 6–16% of patients who have undergone aortic valve replacement, possibly 1–3% > age 75 years
Медиана выживаемости после постановки диагноза без лечения/ Survival median after diagnosis without treatment	~2,5 года (Val122Ile)/~2.5 years	~3,5 года/~3.5 years

системного амилоидоза (помимо транстретинового), при которых амилоид является производным от аполипопротеина A-1, лизоцима или α -цепей фибриногена А. Эти редкие формы относительно легко определяются при изучении семейного анамнеза. Наконец, описаны изолированный амилоидоз предсердий, или AANF-амилоидоз, при котором амилоид развивается из предсердного натрийуретического фактора, и так называемый финский амилоидоз, связанный с мутациями в системе белка джелсолина [2, 11–14].

Патофизиология

Транстретин (ранее известный как преальбумин) представляет собой белок, который вырабатывается печенью и участвует в транспортировке гормонов щитовидной железы, особенно тироксина и ретинолсвязывающего белка. TTR-амилоидоз (ATTR) возникает в результате накопления TTR-амилоида во внеклеточном пространстве различных органов и систем, особенно сердца и нервной системы [15, 16].

Ген транстретина (TTR) расположен на хромосоме 18 и содержит четыре экзона и пять интронов. Существует более 120 мутаций в гене TTR, большинство из которых кодируют патогенные варианты TTR с повышенным амилоидогенным потенциалом, однако лишь несколько из этих вариантов ответственны за большинство случаев наследственной ATTR во всем мире, в частности Val30Met, Thr60Ala, Ser77Tyr и Val122Ile [17].

Мутация Val30Met является самой частой причиной амилоидной полинейропатии, но при позднем начале может манифестировать кардиомиопатией. Самая частая мутация при ATTR-амилоидозе в мире Val122Ile, при которой преобладает кардиологическая симптоматика, встречается у 3–4% афроамериканцев с разными клиническими проявлениями, у 10% афроамериканцев в возрасте старше 60 лет развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [1].

Медиана выживаемости после постановки диагноза у пациентов, не получающих терапию, невелика: 2,5 года для ATTRv, вызванного мутацией TTR Val122Ile (или pV142I), и 3,6 года для ATTRwt [18], а для AL-амилоидоза — еще меньше (менее 1 года [1]).

Амилоидогенные варианты различных белков-предшественников термодинамически менее стабильны, что приводит к диссоциации тетрамеров на слабоструктурированные субъединицы, которые могут затем собираться в амилоидные фибриллы путем спонтанной полимеризации без затраты энергии (рис. 2) [19–22].

Россия не является эндемичной зоной для наследственной формы ATTR-амилоидоза, поэтому с большей вероятностью врачам предстоит встретиться именно с диким типом. Отложению транстретинового амилоида при наследственном типе наиболее тропны ткани сердца и периферическая нервная система, тогда как при диком типе основным органом-мишенью является миокард, поражение которого и определяет прогноз заболевания [5].

Клиническая картина

Амилоидная болезнь сердца — это рестриктивная кардиомиопатия, проявляющаяся нарушением диастолической функции, усталостью, одышкой, ортопноэ, непереносимостью физической нагрузки, пароксизмальной ночной одышкой и периферическими отеками, которые являются симптомами сердечного амилоидоза, а также могут наблюдаться при сердечной недостаточности, вызванной другими, более распространенными причинами, такими как ишемическая кардиомиопатия и стеноз устья аорты [23]. Достаточно часто отмечаются головокружения, приступы учащенного сердцебиения, синкопальные состояния, артериальная гипотония, в том числе ортостатическая — эти симптомы связаны как с потерей сосудами способности поддерживать нормальное артериальное давление в ортостазе, так и с периферической амилоидной нейропатией [24].

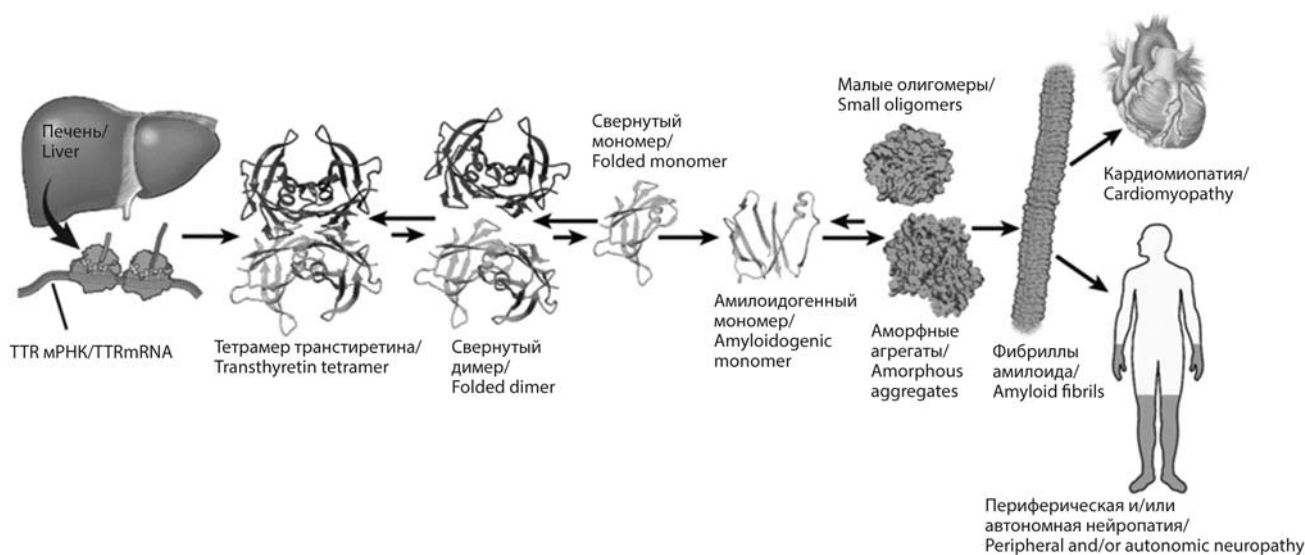


Рис. 2. Патогенез ATTR-амилоидоза (адаптировано из F.L. Ruberg и соавт., 2019 [10])

Fig. 2. Pathogenesis of ATTR amyloidosis (adapted from F.L. Ruberg et al., 2019 [10])



Увеличенная толщина стенки ЛЖ без расширения ЛЖ
на эхокардиограмме/Increased thickness of the left ventricle wall without left ventricular
enlargement on the echocardiogram

+ ≥ 1 из следующих красных флагов/+ ≥ 1 of the following red flags

Категория/Categories	Красные флаги/Red flags
Демография/Demographics	Пожилые мужчины в возрасте старше 60 лет/Elderly men over 60 years old
Семейный анамнез/Family history	Прогрессирующая невропатия СН в раннем возрасте/Progressive neuropathy at an early age
Анамнез болезни/Medical history	СНсФВ при отсутствии артериальной гипертензии/CHF without arterial hypertension Двусторонний синдром запястного канала/Bilateral carpal tunnel syndrome Стеноз позвоночного канала поясничного отдела позвоночника/Lumbar spinal stenosis Впервые диагностированная ГКМП в возрасте старше 60 лет/First diagnosed HCM over 60 years old Низкоградиентный стеноз аортального клапана/Low-gradient aortic valve stenosis Стенокардия, несмотря на нормальную коронарограмму/Angina despite normal coronary angiogram Повторные эпизоды эмболического инсульта/Recurrent episodes of embolic stroke Имплантация кардиостимулятора при прогрессирующей АВ-блокаде или симптоматические брадикардии/Implantation of a pacemaker for progressive AV block or symptomatic bradycardia
Клиническое исследование/ Clinical examination	Признаки правожелудочковой СН/Signs of right ventricular heart failure Трудноизлечимый плевральный выпот/Incurable pleural effusion Признаки периферической невропатии/Signs of peripheral neuropathy Ортостатическая гипотензия/Orthostatic hypotension
Лабораторно-инструментальные исследования/Laboratory and instrumental studies	Низкий вольтаж QRS или псевдоинфарктная картина на ЭКГ/Low voltage QRS or pseudo-infarction pattern on ECG Любые блокады проводящей системы сердца на ЭКГ/Any conduction system heart blocks on ECG Фибрилляция предсердий на ЭКГ/Atrial fibrillation on ECG Гипертрофия правого желудочка на ЭхоКГ/Right ventricular hypertrophy on Echo Расширение предсердий при нормальном размере камеры желудочка на ЭхоКГ/Atrial enlargement with normal ventricular size on Echo Утолщение межпредсердной перегородки или сердечного клапана на ЭхоКГ/Thickening of interatrial septum or heart valve on Echo Перикардиальный выпот на ЭхоКГ/Pericardial effusion on Echo Паттерн рестриктивной кардиомиопатии на ЭхоКГ/Restrictive cardiomyopathy pattern on Echo Apical sparing pattern на ЭхоКГ (снижение деформации базальных отделов при сохранности апикальных)/Apical sparing pattern on Echo (reduced deformation of basal segments with preserved apical segments) МРТ с гадолинием (субэндокардиальное/трансмуральное накопление контраста при позднем усилении гадолинием или увеличение внеклеточного объема на магнитно-резонансной томографии)/MRI with gadolinium (subendocardial/transmural contrast enhancement with late gadolinium enhancement or increased extracellular volume on magnetic resonance imaging)
Предупреждающие знаки/Warning signs	Непереносимость стандартных препаратов для лечения СН: иАПФ, БРА, бета-блокаторы, БКК/Intolerance to standard heart failure medications: ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, ARNI Симптоматическая гипотензия или разрешение артериальной гипертензии у пациентов, ранее страдавших артериальной гипертензией/Symptomatic hypotension or resolution of arterial hypertension in patients previously suffering from hypertension

Рис. 3. Красные флаги амилоидоза (адаптировано из Н. Yamamoto и соавт., 2019 [26])
Fig. 3. Red flags of amyloidosis (adapted from Н. Yamamoto et al., 2019 [26])

Учитывая неспецифическую клиническую картину, с целью ранней диагностики заболевания принято выделять «красные флаги» амилоидоза [25]. Главным и наиболее распространенным признаком амилоидоза сердца является необъяснимое утолщение стенки недилатированного левого желудочка (ЛЖ) (более 12 мм), клинически проявляющееся СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Однако для того чтобы заподозрить амилоидоз сердца, на данный момент принято, что данное проявление должно сопровождаться как минимум еще одним «красным флагом», касающимся сердечных или внесердечных проявлений заболевания (рис. 3) [26].

Первым этапом диагностического процесса является, безусловно, клиническое подозрение. На следующем этапе необходимо отличить транстиретиновый амилоидоз от AL-амилоидоза на основании наличия моноклональной секреции с помощью оценки соотношения легких цепей и иммунофиксации сыворотки крови и мочи [5].

Лабораторные исследования

В настоящее время важным предиктором неблагоприятного прогноза считают высокие уровни в крови маркеров повреждения кардиомиоцита — тропонинов Т и I, N-концевого пробелка мозгового натрийуретического фактора (NT-proBNP) — в момент установления диагноза амилоидоз сердца [24]. Повышенный уровень тропонинов в сыворотке крови связывают с гибелью атрофированных кардиомиоцитов, вызванной агрессивным накоплением амилоида в межклеточном пространстве, а также обструкцией интрамуральных артерий, а повышение уровня NT-proBNP обусловлено как повышением конечного внутрижелудочкового давления, так и некрозом клеток [27]. Модель клиники Мэйо подтвердила использование NT-proBNP и тропонина Т при ATTRwt-амилоидозе (пороговые значения > 3000 нг/л и $> 0,05$ нг/мл соответственно). Предполагаемая медиана общей выживаемости, когда оба показателя превышают пороговые значения, составляет 20 мес. [21].

Инструментальные исследования

Электрокардиография

Надежных ЭКГ-, ЭхоКГ- и МР-критериев дифференциальной диагностики между AL- и ATTR-типами не существует. Основными способами верификации амилоидоза сердца остаются гистологический анализ эндомикардиального биоптата и типирование амилоидных фибрилл при помощи световой иммуногистохимии, иммуноэлектронной микроскопии или масс-спектрометрии. При этом каждый из этих методов имеет ряд особенностей, связанных с возможностью выявления конкретных типов белков-предшественников, а также (в случае с масс-спектрометрией) — с очень высокой стоимостью [3, 28–32].

Единственным неинвазивным способом дифференциальной диагностики амилоидоза ATTR-типа остается скintiграфия миокарда с мечеными фосфатными (остеотропными) комплексами, среди которых ^{99m}Tc -пирофосфат (PYP) — наиболее широко используется в России и Америке, а производные дифосфонатов — ^{99m}Tc -MDP, ^{99m}Tc -HDP и ^{99m}Tc -DPD — применяют в основном в странах Европы [3, 33].

Транстиретин способен накапливать определенную радиометку (пирофосфат), что позволяет с большой долей уверенности установить транстиретиновую природу кардиомиопатии [5]. Новые рекомендации предписывают проводить радиоизотопное исследование в два этапа: на первом — устанавливается факт диффузного поглощения пирофосфата миокардом, на втором — определяется степень накопления препарата миокардом относительно накопления его в ребрах [18].

За визуализацией должна следовать оценка отношения интенсивности счета миокард/кости по отношению к контралатеральной стороне (heart-contralateral ratio, H/CL) и визуальная градация. Результаты усвоения транстиретина сердцем классифицируются как:

- 0-я степень (отсутствие усвоения);
- 1-я степень (умеренное усвоение, меньше, чем поглощение ребрами);

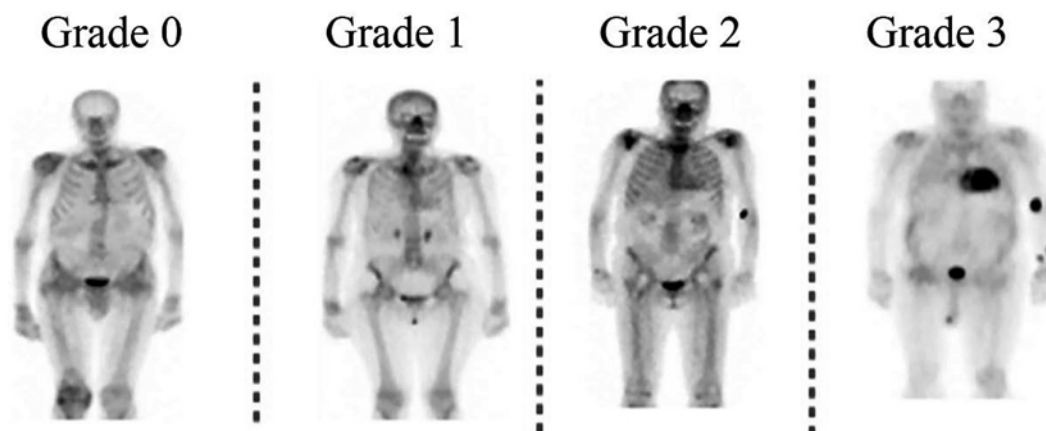


Рис. 4. Результаты усвоения транстиретина сердцем (адаптировано из N. Tahara и соавт., 2022 [36])

Fig. 4. Transthyretin uptake results in the heart (adapted from N. Tahara et al., 2022 [36])

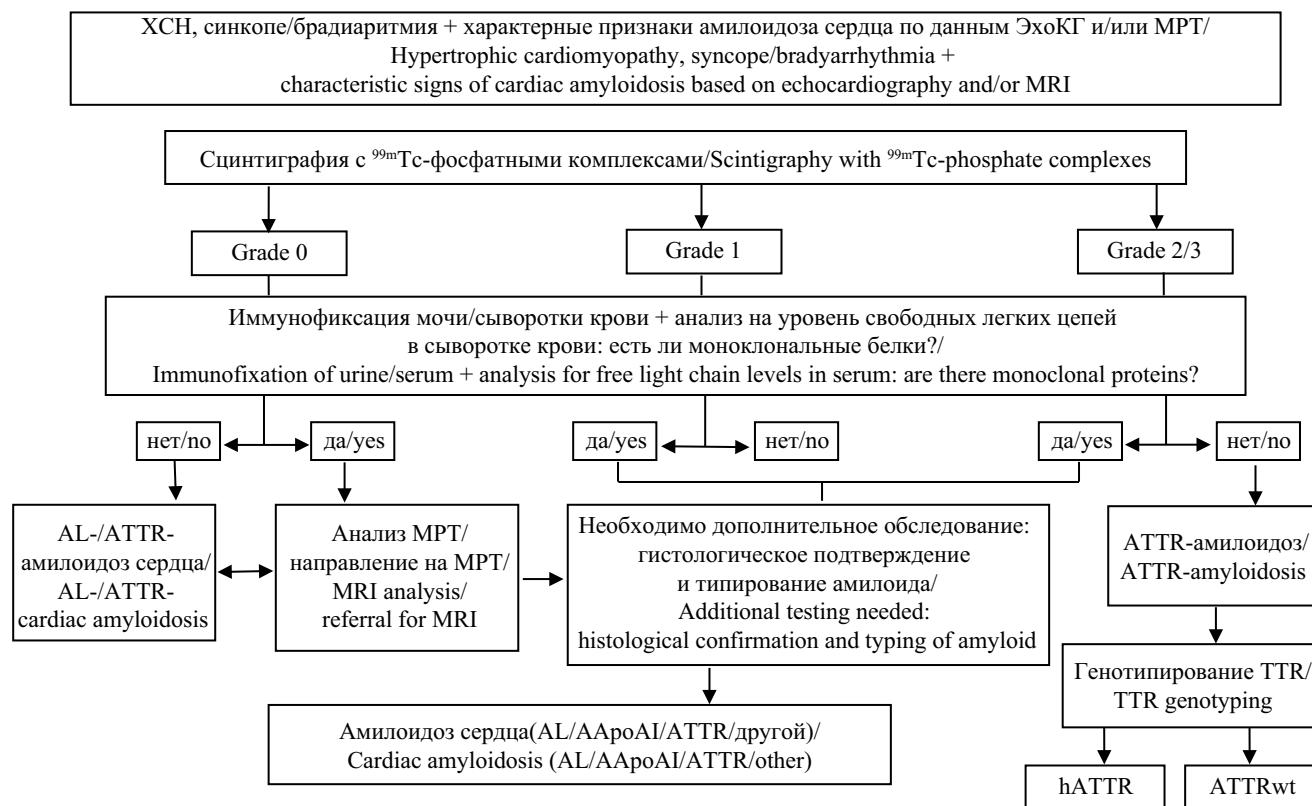


Рис. 5. Консенсусный алгоритм неинвазивной диагностики амилоидоза сердца (А.А. Аншелев и соавт., 2022 [3])

Fig. 5. Consensus algorithm for non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis (A.A. Anshelev et al., 2022 [3]).

- 2-я степень (умеренное усвоение, равное поглощению ребрами);
- 3-я степень (высокое поглощение, больше, чем поглощение ребрами) [34, 35].

2-я и 3-я степени считаются положительными для ATTR-амилоидоза. Соотношение H/CL > 1,5 на 1-часовых изображениях или > 1,3 на 3-часовых изображениях при сцинтиграфии с ^{99m}Tc-PYP с высокой диагностической точностью позволяет отличить ATTR- от AL-амилоидоза (рис. 4) [36, 37].

Степень накопления 1 требует или последующего повторного радиоизотопного исследования, или проведения эндокардиальной биопсии. Степень накопления 2–3, выявленная в результате грамотно проведенной сцинтиграфии в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, позволяет с уверенностью поставить диагноз ATTR-КМП без проведения гистологического исследования [34].

Локализация радиофармпрепарата в сердце при сцинтиграфии может наблюдаться примерно у 30% пациентов с AL-амилоидозом. Поэтому сцинтиграфия обязательно должна дополняться тестами для исключения ложноположительного результата из-за клональной дискразии, характерной для AL-амилоидоза [38].

Генетическое тестирование

После подтверждения сердечного ATTR-амилоидоза важным этапом диагностики является проведение генетического тестирования и консультирования для оценки на-

личия мутаций TTR, чтобы дифференцировать ATTRwt и ATTRv и выявить семейные случаи заболевания [38].

Алгоритм комплексной диагностики

Предлагаемые в международных исследованиях и рекомендациях алгоритмы, адаптированные под отечественную клиническую практику с учетом российских особенностей логики пациента и доступности диагностических опций, представлены в практических рекомендациях отечественных авторов [39, 40].

Диагностику амилоидной кардиомиопатии принято разделять на 3 больших этапа: I — диагностический скрининг пациентов с нетипичным протеканием кардиальной патологии; II — диагностика и подтверждение амилоидогенной природы КМП; III — определение типа амилоидного белка. Преимуществом и трендом современных технологий диагностики амилоидоза сердца является сдвиг в сторону неинвазивных методик (рис. 5) [39].

Лечение

От того, имеется у пациента AL- или ATTR-амилоидоз, принципиально зависит тактика его ведения: «гематологическая» (химиотерапия) или «кардиологическая».

До недавнего времени единственным методом лечения ATTR-амилоидоза была трансплантация печени, секретирующей нормальный транстиретин, поскольку 98% всего сывороточного транстиретина синтези-

руется печени — это позволяет прервать продукцию мутантного транстиретина [37]. Трансплантация печени — стандартный метод лечения ATTRv-амилоидоза, поскольку замена основного источника мутантного TTR существенно снижает его выработку, однако выживаемость после трансплантации печени зависит от генотипа и других факторов [8]. Например, в зависимости от мутации транстиретина 10-летняя выживаемость колеблется от 23 до 95% [40]. Трансплантация печени не предотвращает прогрессирование кардиологических расстройств, так как амилоидные отложения могут увеличиваться за счет транстиретина дикого типа (некоторым пациентам с не-Val30Met-мутацией и кардиомиопатией может быть рекомендована комбинированная трансплантация печени и сердца) [10].

Лечение ATTR-амилоидоза, как и большинства орфанных заболеваний, складывается из двух направлений — поддерживающей и специфической терапии. Поддерживающее лечение призвано предотвратить дальнейшее прогрессирование и минимизировать проявления сердечно-сосудистых осложнений. ХСН у больных амилоидозом имеет свои особенности, как правило, у пациентов отмечается системная гипотензия и автономная дисфункция, поэтому стандартная терапия ХСН в этих случаях малоприменима и обычно приходится использовать малые дозы препаратов. Пациентам с ХСН и амилоидозом назначают бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартанов, петлевые диуретики. Обязательно назначение антагонистов альдостерона, но важно помнить, что верапамил имеет свойство связываться с амилоидными фибриллами, поэтому при амилоидозе сердца противопоказан. Дигоксин также имеет такое свойство, поэтому при необходимости его назначения следует регулярно проводить мониторинг концентрации препарата [40].

В последние годы был достигнут огромный успех в лечении ATTR-амилоидоза [41]. Основными направлениями терапии являются следующие.

1. Подавление синтеза транстиретина (трансплантация печени; «выключатели» гена транстиретина).
2. Стабилизация транстиретина (тафамидис, дифлунизал, зеленый чай, TTR-стабилизатор AG10).
3. Расщепление амилоидных фибрилл (доксциклин/тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA), моноклональные антитела) [12, 42, 43].

Тафамидис стабилизирует четвертичную структуру транстиретина и предупреждает его диссоциацию на мономеры, обладающие высокой амилоидогенностью. Соответственно, целью терапии этим препаратом у больных ATTR-амилоидозом является профилактика прогрессирования амилоидной кардиомиопатии, а не обратное развитие амилоидоза сердца [44]. В 2017 г. были опубликованы результаты многоцентрового клинического исследования по применению двух доз тафамидиса (20 и 80 мг) у больных ATTR-КМП, анализ результатов показал, что через 18 мес. от начала терапии тафамидисом отмечалось снижение смертности больных с ATTR-КМП на 30% и снижение частоты госпитализаций на 32%. Примечательно, что эффективность тафамидиса не зави-

села от типа — наследственного или дикого — амилоидной кардиомиопатии [43, 44].

Дифлунизал — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) со способностью стабилизировать транстиретин. Показано снижение прогрессирования нейтропатии в течение двух лет на фоне лечения дифлунизалом по сравнению с плацебо, а также улучшение качества жизни. Побочные эффекты дифлунизала такие же, как и у других НПВП [45].

Препараты, снижающие уровень транстиретинового белка (ингибиторы синтеза), инотерсен и патисиран недавно получили разрешение на продажу для лечения невропатии. Снижение уровня TTR с мутациями и дикого типа задерживает или останавливает прогрессирование существующих неврологических проявлений, а снижение TTR дикого типа может предотвратить развитие новых проявлений. Как инотерсен, так и патисиран продемонстрировали эффективность у пациентов с ранними и поздними стадиями неврологического заболевания; однако они отличаются по составу, дозировке, требованиям к премедикации и мониторингу безопасности [45, 46].

В то время как многие другие методы лечения ATTR-амилоидоза направлены на вмешательство в образование и отложение амилоида, стратегия деградации амилоида нацелена на уже отложенные амилоидные фибриллы и способствует их расщеплению и выведению. В доклинических исследованиях было показано, что доксициклин и тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) или урсодезоксихолевая кислота (UDCA) способны элиминировать отложения амилоида [47].

Первую фазу клинических исследований проходит препарат NI006, представляющий собой рекомбинантное человеческое антитело против ATTR, которое было разработано для удаления ATTR фагоцитарными иммунными клетками [48].

Заключение

Диагностика амилоидоза сердца представляет проблему для врачей-клиницистов по ряду причин. Клинический фенотип — утолщение стенки миокарда и сердечная недостаточность — может быть отнесен к другим распространенным заболеваниям, таким как гипертоническая болезнь, аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия [49]. В настоящее время отсутствуют четкие параметры клинического течения заболевания [50]. Такие показатели, как задержка костных индикаторов в сердце при скintiграфии, может выявить отложения амилоида TTR еще до заметного увеличения толщины стенки желудочка при эхокардиографии. Это позволит выявлять пациентов на бессимптомной стадии. Однако клиническая значимость таких отложений не определена, поскольку они потенциально являются следствием возрастных физиологических нарушений. Поэтому такую информацию следует оценивать в сочетании с клинической картиной и результатами кардиологического обследования. Хотя накопление амилоида является достаточно пагубным,

объем амилоидного бремени, который следует считать «связанным с заболеванием» и побуждающим к началу лечения, еще предстоит установить. Кроме того, следует учитывать локализацию амилоида, поскольку даже небольшие количества в уязвимых областях (например, в атриовентрикулярном узле) могут иметь серьезные последствия [47].

Амилоидоз сердца встречается чаще, чем диагностируется. Дифференциальная диагностика типа амилоида, вызвавшего заболевание, и назначение адекватной терапии влияют на продолжительность жизни пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А., Синицын В.Е., Бойцов С.А. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2014;4(6):72–82. [Myasnikov R.P., Andreyenko E.Yu., Kushunina D.V., Maksimova O.B., Beregovskaya S.A., Merzhina E.A., Sinitsyn V.E., Boytsov S.A. Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2014;4(6):72–82. (In Russian)].
- Жиров И.В., Сафиуллина А.А., Неволлина А.В., Сергиенко В.Б., Терешенко С.Н. Изолированный предсердный амилоидоз — состояние проблемы. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;3:48–52. [Zhirov I.V., Safiullina A.A., Nevolina A.V., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. Isolated atrial amyloidosis — the state of the problem. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;3:48–52. (In Russian)].
- Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Саидова М.А., Стукалова О.В., Терешенко С.Н., Сергиенко В.Б. Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом в диагностике амилоидоза сердца: место в диагностическом алгоритме, особенности выполнения и интерпретации исследования. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):530–537. [Ansheles A.A., Nasonova S.N., Zhirov I.V., Saidova M.A., Stukalova O.V., Tereshchenko S.N., Sergienko V.B. Myocardial scintigraphy with ^{99m}Tc-pyrophosphate in the diagnosis of cardiac amyloidosis: place in the diagnostic algorithm, features of the implementation and interpretation of the study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):530–537. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201461
- Kittleson M.M., M.S. Maurer, Ambardekar A.V., Bullock-Palmer R.P., Chang P.P., Eisen H.J., Nair A.P., Nativi-Nicolau J., Ruberg F.L. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7–e22. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000792
- Стрелкова И.Е. Новая эра в лечении амилоидоза сердца: обзор конгресса кардиологов. *Лечащий Врач*. 2021;12(24):90–94. [Strelkova I.E. A new era in the treatment of cardiac amyloidosis: an overview of the Congress of cardiology. *Lechaschi Vrach*. 2021;12(24):90–94. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2021.24.12.013
- Резник Е.В., Лазарев В.А., Борисовская С.В., Голухов Г.Н. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность в дебюте AL-амилоидоза. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(6):457–465. [Reznik E.V., Lazarev V.A., Borisovskaya S.V., Golukhov G.N. Atrial Fibrillation and Heart Failure as the Onset of AL-Amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(6):457–465. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-457-465
- Wang C., Chang W., Lin Y., Tzeng B., Chao T., Hung C., Wu Y., Tsai C., Lin W., Chang K., Chang H., Yu W., Wang W., Cheng C., Wang T., Hou C.J., Chen W. 2023 Expert consensus of the taiwan society of cardiology on the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Acta Cardiol. Sin.* 2023;39(4):511–543. DOI: 10.6515/ACS.202307_39(4).20230610A
- Obi C.A., Mostertz W.C., Griffin J.M., Judge D.P. ATTR Epide-miology, genetics, and prognostic factors. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2022;18(2):17–26. DOI: 10.14797/mdcvj.1066
- Mankad A.K., Shah K.B. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Curr. Cardiol. Rep.* 2017;19(10):97. DOI: 10.1007/s11886-017-0911-5
- Ruberg F.L., Grogan M., Hanna M., Kelly J.W., Maurer M.S. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review *J. Am. Coll. Cardiol.*: 2019;73(22):2872–2891. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.003
- Аниконова Л.И., Воробьева О.А., Бакулина Н.В. ATTR-амилоидоз — системное заболевание с вовлечением почек. *Нефрология и диализ*. 2022;24(3):441–456. [Anikonova L.I., Vorobyeva O.A., Bakulina N.V. ATTR-amyloidosis — a systemic disease involving the kidneys. *Nephrology and Dialysis*. 2022;24(3):441–456. (In Russian)]. DOI: 10.28996/2618-9801-2022-3-441-456
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Борисовская С.В., Брылев Л.В., Желнин А.В., Сексяев Н.Е. Клинический случай наследственного транстиретинового амилоидоза. *Архив внутренней медицины*. 2021;11(3):229–240. [Reznik E.V., Nguyen T.L., Borisovskaya S.V., Brylev L.V., Zhelmin A.V., Seksyayev N.E. A clinical case of the hereditary transthyretin amyloidosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):229–240. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-3-229-240
- Резник Е.В., Степанова Е.А., Нгуен Т.Л., Сиренова И.О., Саликов А.В., Никитин И.Г. Ретроспективный анализ поражения сердечно-сосудистой системы у больных системным амилоидозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2496. [Reznik E.V., Stepanova E.A., Nguyen T.L., Sirenova I.O., Salikov A.V., Nikitin I.G. Retrospective analysis of cardiovascular involvement in patients with systemic amyloidosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2496. (In Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2496
- Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Степанова Е.А., Устюжанин Д.В., Никитин И.Г. Амилоидоз сердца: взгляд терапевта и кардиолога. *Архив внутренней медицины*. [Reznik E.V., Nguyen T.L., Stepanova E.A., Ustyuzhanin D.V., Nikitin I.G. Cardiac amyloidosis: internist and cardiologist insight. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(6):430–457. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-430-457
- Picken M.M. The pathology of amyloidosis in classification: a review. *Acta Haematol.* 2020;143(4):322–334. DOI: 10.1159/000506696
- Никитин С.С., Бардаков С.Н., Супонова Н.А., Жиров И.В., Адян Т.А., Гришина Д.А., Деев Р.В. Фенотипическая гетерогенность и особенности диагностики транстиретинового амилоидоза с полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2021;11(3):12–36. [Nikitin S.S., Bardakov S.N., Suponova N.A., Zhirov I.V., Adyan T.A., Grishina D.A., Deev R.V. Phenotypic heterogeneity and diagnostic features of trans thyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni (Neuromuscular Diseases)*. 2021;11(3):12–36. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2222872120211131236
- Adam R.D., Coriu D., Jercan A., Bădeliță S., Popescu B.A., Dany T., Jurcuț R. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail.* 2021;8(4):2380–2396. DOI: 10.1002/ehf2.13443
- Martinez-Naharro A., Hawkins P.N., Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clinical Medicine*. 2018;18(2):30–35. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30
- Marneffe N.de, Dulgheru R., Ancion A., Moonen M., Lancellotti P. Cardiac amyloidosis: a review of the literature. *Acta Cardiol.* 2022;77(8):683–692. DOI: 10.1080/00015385.2021.1992990
- Адян Т.А., Поляков А.В. Наследственный транстиретиновый амилоидоз. *Нервно-мышечные болезни*. 2019;9(4):12–25. [Adyan T.A., Polyakov A.V. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Nervno-Myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases*. 2019;9(4):12–25. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-4-12-25
- Griffin J.M., Rosenblum H., Maurer M.S. Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *Circ. Res.* 2021;14;128(10):1554–1575. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.121.318187
- Tung-Chen Y., Arnau M. Amyloid cardiomyopathy: a hidden heart failure cause that is often misdiagnosed. *Acta Clin. Belg.* 2018;73(6):460–461. DOI: 10.1080/17843286.2018.1461179
- Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H., Grogan M., Mauermann M., McPhail E.D., Kurtin P.J., Leung N., Buadi F.K., Dingli D., Kumar S.K., Gertz M.A. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J. Intern. Med.* 2021;289(3):268–292. DOI: 10.1111/joim.13169
- Vaxman I., Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143(4):304–311. DOI: 10.1159/000506617

25. Опалинская И.В., Данилова Г.В., Исаева Н.Ю., Петрова Е.С., Бусалаева Е.И., Васильева Н.П., Сергеев А.В. Первичный амилоидоз с поражением сердца: клиническое наблюдение. *Acta medica Eurasica*. 2021;4:60–72. [Opalinskaya I.V., Danilova G.V., Isaeva N.Yu., Petrova E.S., Busalaeva E.I., Vasilyeva N.P., Sergeev A.V. Primary amyloidosis with heart disease: clinical observation. *Acta medica Eurasica*. 2021;4:60–72. (In Russian)]. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-4-60-72
26. Yamamoto H., Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1128–1139. DOI: 10.1002/ehf2.12518
27. Рамеева А.С., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Тао П.П., Козловская Л.В. Амилоидная кардиопатия: патоморфология, методы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):15–22. [Rameeva A.S., Rameev V.V., Moiseev S.V., Tao P.P., Kozlovskaya L.V. Amyloid heart disease: pathomorphology, diagnostic approaches and treatment options. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):15–22. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000020
28. Драганова А.С., Соболева А.В., Эртман А.Э., Галанская Т.А., Николайчук Е.И., Рыжкова Д.В., Полякова Е.А., Шляхто Е.В. Наследственный системный транстретиновый амилоидоз: клинический случай и мнение по проблеме. *Российский кардиологический журнал*. 2019;6(136–142). [Draganova A.S., Soboleva A.V., Ertman A.E., Galanskaya T.A., Nikolaychuk E.I., Ryzhkova D.V., Polyakova E.A., Shlyakhto E.V. Hereditary systemic transthyretin amyloidosis: a clinical case and an opinion on the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):136–142. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-136-142
29. Cipriani A., Michieli L., De, Porcari A., Licchelli L., Sinigiani G., Tini G. et al. Low QRS voltage in cardiac amyloidosis: clinical correlates and prognostic value. *JACC Cardio. Oncol*. 2022;4(4):458–470. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.007
30. Koike H., Okumura T., Murohara T., Katsuno M. Multidisciplinary approaches for transthyretin amyloidosis. *Cardiol. Ther*. 2021;10(2):289–311. DOI: 10.1007/s40119-021-00222-w
31. Ахунова С.А., Барсуковская Т.А., Рафиков А.Ю., Сайфуллина Г.Б. Роль эхокардиографии в диагностике амилоидоза сердца. *Практическая медицина*. 2018;1(112):37–42. [Akhunova S.A., Barsukovskaya T.A., Rafikov A.Yu., Sayfullina G.B. The role of echocardiography in the diagnosis of amyloidosis of the heart. *Practical medicine*. 2018;1(112):37–42. (In Russian)]. URL: <http://pmarchive.ru/rol-exokardiografii-v-diagnostike-amiloidoza-serdca/>
32. Ахунова С.Ю., Кирилук И.П., Ошечкова И.Г. Эхокардиографическая диагностика рестриктивных кардиомиопатий. *Дневник казанской медицинской школы*. 2019;23(163):167. [Akhunova S.Yu., Kirilyuk I.P., Oshchepkova I.G. Echocardiographic diagnosis of restrictive cardiomyopathies. *Diary of the Kazan medical school*. 2019;23(163):167. (In Russian)]. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38319834>
33. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc. Med*. 2018;28(1):10–21. DOI:10.1016/j.tcm.2017.07.004
34. Dietemann S., Nkoulou R. Amyloid PET imaging in cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-flutemetamol positron emission tomography. *Ann. Nucl. Med*. 2019;33(8):624–628. DOI: 10.1007/s12149-019-01372-7
35. Ren C., Ren J., Tian Z., Du Y., Hao Z., Zhang Z. et al. Assessment of cardiac amyloidosis with ^{99m}Tc-pyrophosphate (PYP) quantitative SPECT. *EJNMMI Phys*. 2021;8(1):3. DOI: 10.1186/s40658-020-00342-7
36. Tahara N., Lairez O., Endo J., Okada A., Ueda M., Ishii T. et al. ^{99m}Technetium-pyrophosphate scintigraphy: a practical guide for early diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):251–262. DOI: 10.1002/ehf2.13693
37. Mohan J.C., Dalal J., Chopra V.K., Narasimhan C., Kerkar P., Oomman A. et al. Suspecting and diagnosing transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) in India: an Indian expert consensus. *Indian Heart J*. 2022;74(6):441–449. DOI: 10.1016/j.ihj.2022.11.006
38. Stern L.K., Patel J. Cardiac amyloidosis treatment. *Methodist Debakey Cardiovasc. J*. 2022;14;18(2):59–72. DOI: 10.14797/mdcvj.1050
39. Терещенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М., Адашева Т.В., Аншелес А.А., Барбараш О.Л. и др. Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022;94(4):584–595. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Moiseeva O.M., Adasheva T.V., Ansheles A.A., Barbarash O.L. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):584–595. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201465
40. Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., Благова О.В., Богданов Э.И., Гендлин Г.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13–24. [Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V., Blagova O.V., Bogdanov E.I., Gendlin G.E. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Therapy*. 2020;29(1):13–24 (In Russian)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
41. Adams D., Koike H., Slama M., Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat. Rev. Neurol*. 2019;15(7):387–404. DOI: 10.1038/s41582-019-0210-4
42. Maurer M.S. Overview of current and emerging therapies for amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol*. 2022;185:S23–S34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.10.014
43. Hough A., Wearden J., Almeida K. de, Kaiser S. Review of transthyretin silencers, stabilizers, and fibril removal agents in the treatment of transthyretin cardiac amyloid. *Current Cardiology Reports*. 2020;22:106. DOI: 10.1007/s11886-020-01374-2
44. Gertz M.A., Mauermann M.L., Grogan M., Coelho T. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav*. 2019;9(9):e01371. DOI: 10.1002/brb3.1371
45. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Тафамидис в лечении транстретинового амилоидоза сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):44–50. [Moiseev S.V., Rameev V.V. Tafamidis in the treatment of transthyretin amyloidosis of the heart. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021;30(2):44–50. (In Russian)]. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-2-44-50
46. Rapezzi C., Elliott P., Dmy T., Nativi-Nicolau J., Berk J.L., Velazquez E.J. et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure*. 2021;2:115–123. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.09.011
47. Porcari A., Merlo M., Rapezzi C., Sinagra G. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: An uncharted territory awaiting discovery. *Eur. J. Intern. Med*. 2020;82:7–15. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.025
48. Garcia-Pavia P., Siepen F.A. dem, Donal E., Lairez O., Meer P. van der, Kristen A.V. et al. Phase 1 trial of antibody NI006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(3):239–250. DOI: 10.1056/NEJMoa2303765
49. Nativi-Nicolau J.N., Karam C., Khella S., Maurer M.S. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Failure Reviews*. 2022;27:785–793.
50. Garcia-Pavia P., Bengel F., Brito D., Dmy T., Duca F., Dorbala S. et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23, 895–905. DOI: 10.1002/ehf2.12198

Поступила 01.09.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Демьяненко Алексей Владимирович — канд. мед. наук, заместитель начальника ЦВКГ им. П.В. Мандрыка по медицинской части

Alexey V. Demyanenko — Candidate of Medical Sciences, Deputy Head in medicine of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Варавин Никита Алексеевич — врач-кардиолог 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>

Nikita A. Varavin — cardiologist of the 1st Department of Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0000-0001-9389-6018>

Сантаков Александр Андреевич — слушатель ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>

Alexander A. Santakov — student of Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0009-0003-7761-0894>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Суковаткин С.И., Сулиманов Р.А., Суздальцев С.Е., Коротков И.В., Калюжная О.Ю., Гасайниев Т.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РУБЦОВЫМИ ПОСЛЕОЖОГОВЫМИ СТРИКТУРАМИ ПИЩЕВОДА МЕТОДОМ БУЖИРОВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

На сегодняшний день лечение рубцовых послеожоговых стриктур пищевода остается одной из главных задач торакальной хирургии. Несмотря на значительное количество различных методов лечения, количество больных, нуждающихся в нем, не снижается. Консервативные методики в большинстве своем остаются неэффективными. Основным методом лечения послеожоговых рубцовых стриктур по-прежнему остается бужирование пищевода.

Ключевые слова: рубцовые послеожоговые стриктуры пищевода; бужирование пищевода; рестеноз.

Для цитирования: Суковаткин С.И., Сулиманов Р.А., Суздальцев С.Е., Коротков И.В., Калюжная О.Ю., Гасайниев Т.М. Результаты лечения больных с рубцовыми послеожоговыми стриктурами пищевода методом бужирования. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):36–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-36-39>

Для корреспонденции: Суковаткин Сергей Иванович — e-mail: sergeyiv4486@mail.ru

Sergey I. Sukovatkin, Rushan A. Sulimanov, Sergey E. Suzdaltsev, Ivan V. Korotkov, Olga Yu. Kalyuzhnaya, Timur M. Gasainiev

TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH SCAR POST-BURN STRICTURES OF THE ESOPHAGUS USING BOUGIENAGE METHOD

Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

To date, treatment of cicatricial post-burn strictures of the esophagus remains one of the main challenges of thoracic surgery. Despite the significant number of different treatment methods, the number of patients requiring it, does not decrease. Conservative methods are mostly ineffective. Bougienage of the esophagus remains the main method of treating scar strictures after burns.

Key words: cicatricial post-burn strictures of the esophagus; bougienage of the esophagus; restenosis.

For citation: Sukovatkin S.I., Sulimanov R.A., Suzdaltsev S.E., Korotkov I.V., Kalyuzhnaya O.Yu., Gasainiev T.M. Results of treatment of patients with post-burn strictures of the esophagus by the booging method. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):36–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-36-39>

For correspondence: Sergey I. Sukovatkin — e-mail: sergeyiv4486@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.08.2023
Accepted 24.10.2023

Лечение рубцовых послеожоговых стриктур пищевода на протяжении долгого времени остается актуальной темой.

Ожог пищевода возникает после случайного или преднамеренного приема химических веществ (кислот, щелочей, комбинированных растворов). В последующем происходит формирование рубцовой стриктуры пищевода, степень и протяженность которой будет напрямую зависеть от объема выпитой жидкости, ее характера, концентрации, длительности контакта со слизистой пищевода и других причин [1].

По мнению отдельных авторов, положительные длительные результаты после различных вариантов лечения (в том числе комбинированного) рубцовых стриктур отмечаются у 45–96% больных [2–4].

Основным методом лечения доброкачественных стриктур пищевода остается бужирование, которое мо-

жет быть выполнено первично у большинства пациентов. Главными преимуществами бужирования являются органосохраняющая методика, низкая травматичность, возможность многократного применения, более раннее восстановление больных в послеоперационном периоде, меньшая частота осложнений [5, 6]. В течение долгого времени бужирование пищевода по струне-проводнику остается стандартом лечения данной группы больных, эффективность его составляет 60–75% [7].

Стоит отметить, что эффективность бужирования зависит от локализации рубца, его протяженности, степени сужения пищевода, наличия грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Оптимальные результаты бужирования наблюдаются у больных с непротяженными стриктурами 2–3-й степени [8, 9].

Хирургическое лечение рубцовых стриктур пищевода, по мнению различных авторов, выполняется при

полной ожоговой стриктуре пищевода, невозможности провести буж размером больше № 28–30 из-за плотных рубцов, укорочении пищевода с развитием вторичной кардиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагита, рецидивах стриктуры в раннем периоде после выполненного бужирования (в среднем в течение 2–3 лет), сочетании ожоговой стриктуры пищевода, глотки и желудка, ожоговых стриктурах, осложненных пищеводными свищами, раке пищевода [8, 10].

Послеоперационная летальность при реконструктивных операциях на пищеводе колеблется от 3 до 30% в зависимости от вида вмешательств [8, 9].

Доля послеоперационных осложнений, включающая в себя несостоятельность анастомозов, стенозы анастомозов, некрозы трансплантата, язвы трансплантата, составляет 10–42%, по данным различных авторов [8, 11].

Цель исследования. Ретроспективно проанализировать собственный опыт лечения больных с рубцовыми послеожоговыми стриктурами пищевода методом бужирования.

Материал и методы

За период с 2007 по 2022 г. в отделении торакальной хирургии ГБУЗ «Новгородская областная клиническая больница» было пролечено 129 больных с доброкачественными рубцовыми послеожоговыми стриктурами пищевода. Возраст больных от 21 до 89 лет. Средний возраст больных составил $57 \pm 13,01$ года.

Всего за весь период наблюдения было осуществлено 364 госпитализаций (с учетом первичных и повторных госпитализаций).

Критерии включения: больные, которым проводилось бужирование пищевода как основной метод лечения.

Критерии исключения: больные, которым проводилось бужирование пищевода в сочетании с дополнительными методами лечения; больные, которым не проводилось бужирование пищевода по различным причинам; больные, которые отказывались от продолжения лечения в стационаре, самостоятельно покидали стационар; больные с I степенью стеноза пищевода по классификации Ю.И. Галлингера и Э.А. Годжелло.

Таким образом, для исследования было отобрано 104 больных, из них мужчин 72 (69,23%), женщин — 32 (30,77%). Возрастные границы пролеченных больных указаны в табл. 1. Время от момента ожога

Таблица 1. Возрастные границы пролеченных больных
Table 1. Age limits of treated patients

Возраст, годы/Age, years	Количество больных, n/Patients, n
20–29	3
30–39	7
40–49	16
50–59	22
60–69	33
70–79	16
80 и старше	7

до первичного поступления в стационар составляло от 5 мес. до 11 лет.

Все больные при госпитализации предъявляли жалобы на дисфагию.

Рентген пищевода выполнен 97,11% ($n = 101$) больным. Рентгенологическое исследование пациентам выполнялось с использованием жидкой бариевой взвеси. При проведении исследования были оценены акт глотания, состояние глотки, пищевода, количество стриктур пищевода, их локализация.

Визуализация слизистой пищевода, оценка послеожоговых стриктур для решения вопроса об эндоскопическом лечении пищевода или послеоперационный контроль бужирования производились всем больным с использованием видеогастроскопа «Pentax-2990K».

Для оценки степени стеноза пищевода нами была использована классификация Ю.И. Галлингера и Э.А. Годжелло.

При проведении бужирования первоначально в пищевод заводился буж № 12 «вслепую». Если провести данный буж за участок стеноза было невозможно, больному проводилась интраоперационная эзофагогастроскопия, при которой осматривались глотка, верхний отдел пищевода и далее до места сужения пищевода. При возможности аппарат заводился дистальнее места стеноза, и проводился осмотр слизистой пищевода оставшихся отделов и желудка. При невозможности проведения аппарата за участок стеноза под контролем эндоскопа устанавливалась струна-проводник, по которой в последующем проводилось бужирование пищевода бужами типа Savary от № 12 до 40 Fr. После бужирования проводилась визуальная оценка при помощи фиброгастроскопа, исключались осложнения (перфорации и значимые кровотечения).

Статистический анализ

Результаты исследования представлялись в виде абсолютных и относительных величин. Статистическая обработка выполнялась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера, значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средняя длительность госпитализации больных составила $10,77 \pm 6,24$ дня.

Послеожоговая стриктура пищевода возникла у больных вследствие приема различных химических агентов. У 45 (43,27%) больных рубцовая стриктура возникла после принятия неизвестной жидкости, у 17 (16,35%) — после принятия суррогатов алкоголя, у 12 (11,54%) — уксусной кислоты, у 10 (9,62%) — щелочи, у 6 (5,77%) — бензина, у 5 (4,81%) — неизвестной кислоты, у 2 (1,92%) — нашатырного спирта, у 2 (1,92%) — ацетона, у 2 (1,92%) — аммиака, у 1 (0,96%) — средства для чистки ванн, у 1 (0,96%) — аккумуляторной жидкости, у 1 (0,96%) больного — технического спирта.

Стеноз пищевода II степени был выявлен у 64 (61,54%) больных, III степени — у 39 (37,5%) больных и IV степени — у 1 (0,96%) больного.

Таблица 2. Результаты бужирования**Table 2. Bougienage results**

Результат/Result	%	n
Бужирование «вслепую»/"Blind" bougienage	32,16	164
Бужирование «по струне-направителю»/ Bougienage using a guide string	66,86	341
Не удалось провести струну-направитель/ It was not possible to install the guide string	0,98	5

По локализации стриктура пищевода находилась в верхней трети у 23 (22,11%) больных, в средней трети — у 30 (28,85%) больных, в нижней трети — у 51 (49,04%) больного.

Одиночные стриктуры наблюдались у 86 (82,69%) больных, множественные (две и более) — у 18 (17,31%) больных.

Бужирование пищевода было выполнено у всех исследуемых 104 больных. За указанный период времени с 2007 по 2022 г. всего выполнено 510 бужирований пищевода (с учетом повторных бужирований у одного и того же пациента). В условиях одной госпитализации выполнялось от 1 до 7 сеансов бужирования. Результаты бужирования ($n = 510$) указаны в табл. 2.

Бужирование «вслепую» в 87,80% случаев ($n = 144$) выполнялось больным, имеющим уже как минимум один предыдущий эпизод бужирования за текущую госпитализацию.

У 3,85% ($n = 4$) из всех исследуемых 104 больных не удалось провести струну-направитель ввиду выраженной ригидности рубца или наличия множественных каналов в стриктуре, высоких рисков перфорации пищевода. Данным больным было выполнено ретроградное бужирование пищевода после формирования гастроэнтеростомы.

58,65% ($n = 61$) больным проведено лечение (сеансы бужирования) в рамках единственной госпитализации, повторных госпитализаций не было.

Рестеноз возник у 41,35% ($n = 43$) больных, что потребовало повторных госпитализаций. Сроки возникновения рестеноза, потребовавшего повторной госпитализации, колебались в пределах от 20 дней до 6 лет. Частота повторных госпитализаций колебалась от 1 до 8 в год.

Исследуемые больные разделены на две группы: больные, у которых не возникал рестеноз после проведения бужирования, и больные с возникшим рестенозом, потребовавшим одной или нескольких повторных госпитализаций. Структура осложнений после проведения бужирования представлена в табл. 3.

Все осложнения были своевременно диагностированы и ликвидированы.

Перфорация пищевода струной в 2 случаях не потребовала хирургического лечения, осложнений после перфорации не было, на контрольной фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) через 7 дней дефекта в пищеводе не выявлено.

Разрыв пищевода при проведении бужа в 3 случаях потребовал хирургического лечения. В одном случае разрыв локализовался в средней трети пищевода, выполнен шов дефекта, дренирование средостения. Послеоперационный период протекал без осложнений. На контрольной ФГДС через 10 дней дефект не выявлен, при выполнении рентгена пищевода с контрастированием затека контраста не выявлено. В двух случаях разрыв пищевода локализовался в нижней трети, лечение больных проводилось по патенту № 2637824 от 07.12.2017 «Способ лечения повреждений нижней трети рубцово-суженного пищевода».

Летальных исходов в группе осложнений не наблюдалось.

За все время наблюдения был 1 летальный исход (0,96%), который не был связан с основным заболеванием (причина смерти — острый инфаркт миокарда).

Положительных результатов в исследуемых группах (исключены осложнения и летальный исход) удалось добиться у 83 (79,81%) больных.

Таблица 3. Структура осложнений после проведения бужирования**Table 3. Complication structure after bougienage**

Осложнение/Complication	Больные, у которых не возник рестеноз после проведения бужирования/Patients who did not experience restenosis after bougienage ($n = 61$)	Больные с возникшим рестенозом, потребовавшим одной или нескольких повторных госпитализаций/Patients with restenosis requiring one or more repeat hospitalizations ($n = 43$)	p
Перфорация пищевода струной/ Esophageal perforation by string	1,64% ($n = 1$)	2,32% ($n = 1$)	0,802
Разрыв пищевода при проведении бужа/ Rupture of the esophagus during bougienage	1,64% ($n = 1$)	4,65% ($n = 2$)	0,367
Формирование «ложного хода»/ Formation of a "false passage"	1,64% ($n = 1$)	6,98% ($n = 3$)	0,156
Кровотечения/Bleeding	0	0	
Эрозивный эзофагит после проведенного бужирования*/Erosive esophagitis after bougienage	8,19% ($n = 5$)	13,95% ($n = 6$)	0,348
Итого/Total	13,11% ($n = 8$)	27,9% ($n = 12$)	0,06

Примечание: * — учитывались только клинически значимые проявления эзофагита (жалобы больного, клиническая картина, эффект от проведенного лечения).

При анализе литературных данных по количеству послеоперационных осложнений и летальных исходов у больных с рубцовыми стриктурами пищевода, которые были подвергнуты реконструктивным операциям, можно сделать вывод, что малотравматичные методы лечения, а именно бужирование пищевода, на сегодняшний день выглядят более предпочтительно.

Таким образом бужирование послеожоговых рубцовых стенозов пищевода является эффективным и безопасным способом лечения, позволяя добиться удовлетворительных результатов как в ближайшем, так и в отдаленном периодах, не прибегая при этом к высокотравматичному оперативному лечению. Однако частота развития рестенозов после проведения бужирования заставляет продолжить поиск и изучение дополнительных методов, способных повлиять на недостатки указанного метода лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ванцян Э.Н., Тошчаков Р.А., Лечение ожогов и рубцовых сужений пищевода. М., Медицина, 1971:260. [Vantsyan E.N., Toshchakov R.A., Treatment of burns and cicatricial narrowing of the esophagus. M., Medicine, 1971:260. (In Russian)].
2. Шестаков А.Л., Черноусов Ф.А., Пастухов Д.В. Хирургическое лечение доброкачественных заболеваний пищевода. *Хирургия*. 2013;5:36–39. [Shestakov A.L., Chernousov F.A., Pastukhov D.V. Surgical treatment of benign diseases of the esophagus. *Surgery*. 2013;5:36–39. (In Russian)].
3. Han Y., Cheng Q.S., Li X.F., Wang X.P. Surgical management of esophageal strictures after caustic burns: a 30 years of experience. *World J. Gastroenterol*. 2004;10(19):2846–9.
4. Orringer M.B., Marshall B., Chang A.C. et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann. Surg*. 2007;246(3):363–372.
5. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Внутрисветовые дилатирующие методы лечения доброкачественных рубцовых стриктур пищевода. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:277. [Skzatina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Intraluminal dilating methods for the treatment of benign cicatricial strictures of the esophagus. *Modern problems of science and education*. 2015;5:277. (In Russian)].
6. Скажутина Т.В., Цепелев В.Л., Степанов А.В. Эндоскопическое лечение рубцовых стенозов пищевода с целью раннего восстановления энтерального. *Актуальные вопросы интенсивной терапии*. 2015;32:28–32. [Skzatina T.V., Tsepelev V.L., Stepanov A.V. Endoscopic treatment of cicatricial stenosis of the esophagus with the aim of early restoration of enteral. *Current issues in intensive care*. 2015;32:28–32. (In Russian)].
7. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Галлингер Ю.И. Основоположающие принципы эндоскопического лечения рубцовых сужений пищевода и пищеводных анастомозов. *Доктор.Ру*. 2015;2–2:64–65. [Godzello E.A., Khrustaleva M.V., Gallinger Yu.I. Fundamental principles of endoscopic treatment of cicatricial narrowings of the esophagus and esophageal anastomoses. *Doctor. Ru*. 2015;2–2:64–65. (In Russian)].
8. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М. Бужирование пищевода при рубцовых ожоговых стриктурах. *Хирургия*. 1998;10:25–28. [Chernousov A.F., Bogopolsky P.M. Bougienage of the esophagus for scar burn strictures. *Surgery*. 1998;10:25–28. (In Russian)].
9. Naidu K.R., Kapoor S., Chattopadhyay T.K. Corrosive strictures of the oesophagus. *Natl. Med. J. India*. 2002;15(4):185–7.
10. Мяукина Л.М. Рубцовые сужения пищевода после химических ожогов диагностика, тактика, лечение, профилактика: методические рекомендации. СПб., 1999:10–14. [Myaukina L.M. Cicatricial narrowing of the esophagus after chemical burns: diagnosis, tactics, treatment, prevention: methodological recommendations. SPb., 1999:10–14. (In Russian)].
11. Young M.M., Deschamps C, Trastek V.F. et al. Esophageal reconstruction for benign disease: early morbidity, mortality, and functional results. *Ann. Thorac. Surg*. 2000;70(5):1651–5.

Поступила 09.08.2023

Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Суковаткин Сергей Иванович — врач — сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сосудистой хирургии, ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0009-0003-5108-5032>

Sergey I. Sukovatkin — cardiovascular surgeon, Head of the Vascular Surgery Department, State Budgetary Healthcare Institution Novgorod Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0003-5108-5032>

Сулиманов Рушан Абдулхакович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, врач торакальный хирург ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»

Rushan A. Sulimanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, thoracic surgeon at the Novgorod Regional Clinical Hospital

Суздальцев Сергей Евгеньевич — врач — сердечно-сосудистый хирург ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0009-0005-8597-246X>

Sergey E. Suzdaltsev — cardiovascular surgeon, Novgorod Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0005-8597-246X>

Коротков Иван Викторович — врач — сердечно-сосудистый хирург ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»

Ivan V. Korotkov — cardiovascular surgeon, Novgorod Regional Clinical Hospital

Калюжная Ольга Юрьевна — врач — сердечно-сосудистый хирург ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0009-0003-2415-5656>

Olga Yu. Kalyuzhnaya — cardiovascular surgeon, Novgorod Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0009-0003-2415-5656>

Гасайниев Тимур Магомедович — врач — сердечно-сосудистый хирург ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница»

Timur M. Gasainiev — cardiovascular surgeon, Novgorod Regional Clinical Hospital

Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н.

ОЦЕНКА АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ И СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа медицины и наук о жизни, Владивосток, Россия

Цель исследования: оценка показателей артериальной ригидности и их взаимосвязь с параметрами суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) у женщин с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ). **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование 158 женщин в возрасте от 27 до 64 лет с медианой 45,4 года с впервые установленным РМЖ IА–IIВ стадий до проведения химиотерапии. В I-ю группу вошли 109 больных с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, во 2-ю — 49 женщин с ранее диагностированной гипертонической болезнью (ГБ) I–2-й стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. Всем пациенткам проводились непрямая артериография и СМАД. **Результаты.** По данным СМАД в I-й группе у 54 (49,5%) женщин диагностирована «маскированная» артериальная гипертензия (МАГ). У пациенток с МАГ среднесуточный уровень и индекс времени диастолического АД (ДАД) превышал аналогичные показатели при ГБ, а величина утреннего подъема систолического АД (САД) была существенно ниже. У 35,4% обследованных с ГБ скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) была повышенной, а у 17,4% — патологической. При МАГ данные изменения фиксировались в 28,5% и 14,1% случаев соответственно. Расчет отношения шансов показал, что у женщин с нормальным АД вероятность повышения СРПВ > 10 м/с возрастала в 1,6 раза, а при коморбидности с МАГ и ГБ — в 2,2 и 2,4 раза соответственно. Риск повышения центрального САД > 125 мм рт. ст. и пульсового АД > 60 мм рт. ст. у больных ГБ был максимальным. **Заключение.** Среди женщин молодого и среднего возраста с впервые диагностированным РМЖ фиксируется значительное число случаев МАГ и ГБ, что определяет необходимость оценки жесткости артерий и суточного профиля АД до начала противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: артериальная ригидность; рак молочной железы; артериальная гипертензия; коморбидность.

Для цитирования: Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка артериальной ригидности и суточного профиля артериального давления у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. *Клиническая медицина*. 2023;102(1):40–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-40-47>

Для корреспонденции: Котельников Владимир Николаевич — e-mail: 671235@mail.ru

Tatyana A. Brodskaya, Tatyana S. Satalkina, Boris I. Geltser, Vladimir N. Kotelnikov

ASSESSMENT OF ARTERIAL RIGIDITY AND DAILY PROFILE OF ARTERIAL PRESSURE IN WOMEN WITH NEWLY DETECTED BREAST CANCER

Far Eastern Federal University School of Medicine and Life Sciences, Vladivostok, Russia

Research objective: to evaluate arterial stiffness indicators and its correlation with parameters of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in women with newly diagnosed breast cancer (BC). **Material and methods:** a prospective cohort study in 158 women aged 27 to 64 years with a median age of 45.4 years and newly diagnosed BC at stage IА–IIВ before chemotherapy was conducted. The first group included 109 patients with normal or high-normal office blood pressure (BP), and the second group included 49 women with previously diagnosed stage I–2 essential hypertension (EH) with low or moderate cardiovascular risk. All patients underwent indirect arteriography and ABPM. **Results.** According to ABPM data, “masked” arterial hypertension (MAH) was diagnosed in 54 (49.5%) women in the first group. In patients with MAH, the mean daily level and diastolic BP time index exceeded the corresponding indicators in EH, and the magnitude of the morning rise in systolic BP was significantly lower. In 35.4% of the examined patients with EH, the pulse wave velocity (PWV) was increased, and in 17.4% it was pathological. With MAH, these changes were recorded in 28.5% and 14.1% of cases, respectively. The odds ratio showed that in women with normal BP, the probability of an increase in PWV > 10 m/s increased by 1.6 times, and in the presence of comorbidity with MAH and EH, it increased by 2.2 and 2.4 times, respectively. The risk of an increase in central systolic BP > 125 mm Hg and pulse BP > 60 mm Hg was highest in patients with EH. **Conclusion:** Among young and middle-aged women with newly diagnosed BC, a significant number of cases of MAH and EH are detected, which determines the need to evaluate arterial stiffness and daily BP profiles before starting antitumor therapy.

Key words: arterial stiffness; breast cancer; arterial hypertension; comorbidity.

For citation: Brodskaya T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Assessment of arterial rigidity and daily profile of arterial pressure in women with newly detected breast cancer. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(1):40–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-40-47>

For correspondence: Vladimir N. Kotelnikov — e-mail: 671235@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.08.2024

Accepted 26.09.2024

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения в большинстве стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения, от ССЗ ежегодно погибает около 18 млн человек [1]. Артериальная гипертензия (АГ) доминирует среди факторов риска кардиоваскулярных осложнений и, по данным исследования ЭССЕ-РФ (эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации), фиксируется у 41% женщин в возрасте от 25 до 65 лет [2]. В последние годы у женщин этой возрастной категории значительное влияние на рост показателей смертности оказывает рак молочной железы (РМЖ). Согласно базе данных GLOBOCAN (Global Cancer Statistics), в 2020 г. в мире зарегистрировано 2,3 млн случаев РМЖ, треть из которых закончилась смертельным исходом [3]. Сочетание АГ и РМЖ относится к наиболее частым клиническим вариантам коморбидности ССЗ и злокачественных новообразований (ЗНО) [4]. Кроме того, АГ является одной из основных причин преждевременной смертности больных РМЖ, что обусловлено кардио- и васкулотоксичными эффектами химиотерапии (ХТ) [5]. Следовательно, наличие АГ до начала ХТ может оказывать влияние на выбор схем и объема лечения, а также его эффективность [6]. Важным аспектом этой проблемы является вероятность наличия у больных РМЖ скрытой или «маскированной» АГ (МАГ), которая характеризуется субклиническим поражением органов-мишеней (ПОМ) и развитием сердечно-сосудистых осложнений, не уступающих по частоте регистрации у больных со стабильной АГ [7]. Таким образом, у женщин с РМЖ необходимо выявление потенциальных предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий до начала лечения, что позволит ограничить проявления кардиоваскулярной токсичности ХТ.

В настоящее время доказано, что к надежным критериям, стратифицирующим риск кардиоваскулярных осложнений, относятся показатели ригидности магистральных артерий. С одной стороны, избыточная артериальная жесткость отражает изменения геометрического «портрета» и функции артерий, а с другой — демонстрирует ее влияние на гемодинамику, ассоциированное с увеличением постнагрузки на миокард и ограничением коронарной перфузии [8]. Повышение показателей скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), индекса аугментации (ИА) и центрального систолического артериального давления (цСАД) у онкологических больных является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении смертности от кардиоваскулярных причин, что было доказано в ряде исследований [9]. В последние годы подчеркивается роль избыточной жесткости артерий как общего фактора риска ССЗ и ЗНО [9]. При этом в большинстве исследований патофизиологические взаимосвязи между ССЗ и ЗНО оцениваются с точки зрения прямых кардиотоксических эффектов ХТ. В ряде работ было показано, что у больных ЗНО признаки эндотелиальной дисфункции, коронарного вазоспазма и повышенной жесткости артерий часто предшествуют наруше-

ниям, обусловленным противоопухолевой терапией [10]. Данные изменения обычно связывают с наличием фоновых ССЗ, в том числе АГ, что указывает на необходимость более детальной оценки функционального статуса системы кровообращения у этой категории больных.

Цель исследования состояла в оценке показателей артериальной ригидности и их взаимосвязи с параметрами суточного мониторирования АД (СМАД) у женщин с впервые выявленным РМЖ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 158 женщин в возрасте от 27 до 64 лет с медианой (Me) 45,4 года и 95% доверительным интервалом (ДИ) 39,7–54,6, у которых был впервые диагностирован РМЖ IIА–IIIВ стадий. Обследование выполнялось в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» до проведения ХТ через 21–30 дней после верификации РМЖ и соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и было одобрено этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии включения в исследование:* женский пол, возраст от 18 до 64 лет, впервые установленный диагноз РМЖ IIА–IIIВ стадий до начала противоопухолевой терапии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии не включения:* эндокринные заболевания, болезни системы кровообращения (цереброваскулярные, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, симптоматическая АГ), острые инфекционно-воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, IV стадия РМЖ, текущая беременность, период лактации.

Всем пациенткам была проведена непрямая артериография с использованием артериографа TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия) и СМАД на регистраторе ИАД-01-1 «Валента» (Россия) с измерениями АД в фазу декомпрессии осциллометрическим методом. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью компьютерной программы TensioMed. Анализировали следующие показатели артериальной жесткости: СРПВ в аорте, ИА, цСАД, пульсовое давление (ПД), индексы систолической и диастолической площади (ИПС, ИПД), характеризующие объемно-временное соотношение перфузии коронарных артерий в периоды систолы и диастолы. Определялась разница между периферическим и центральным САД (Δ САД). Значения параметров определялись как оптимальные (ИА < –30%; СРПВ < 7,0 м/с), нормальные (ИА от –30 до –10%; СРПВ 7,0–10 м/с), повышенные (ИА от –10 до 10%; СРПВ 10–12 м/с), патологические (ИА > 10%; СРПВ > 12 м/с).

СМАД проводилось в течение 24 ч начиная с 9–10 утра. Интервалы между измерениями составляли 15 мин днем и 30 мин ночью. Анализировали следующие показатели: средний уровень систолического АД (СрСАД)

и диастолического АД (СрДАД) за сутки, вариабельность (Вр) САД и ДАД, индекс времени (ИВ) САД и ДАД, степень их ночного снижения (СНС) и величину утреннего подъема (ВУП).

Пациентки с РМЖ были разделены на две группы. В 1-ю вошли 109 женщин с нормальным или высоким нормальным «офисным» АД, в анамнезе которых отсутствовали зафиксированные эпизоды повышения АД. 2-ю группу составили 49 больных с ранее диагностированной гипертонической болезнью (ГБ) 1–2-й стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE2, получающие стандартную гипотензивную терапию, отвечающую принципам лечения данной категории больных. Группу контроля составили 15 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Проверка статистических гипотез методом Шапиро–Уилка демонстрировала отклонение распределения признаков от нормального. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики: Ме и их 95% ДИ, непараметрического теста Манна–Уитни. ДИ рассчитывали методом бутстрэпа (bootstrap). Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента Спирмена, а отношение шансов (ОШ) — тестом Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам СМАД среди обследованных с нормальным или высоким нормальным уровнем клинического (офисного) АД было выделено две подгруппы: 1-я

Таблица 1. Показатели СМАД у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, ГБ и МАГ (Ме, 95% ДИ)

Table 1. Indicators of carotid-femoral pulse wave velocity in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, hypertension, and masked arterial hypertension (Median, 95% CI)

Показатели/Indicators	Нормотензия/ Normotension (n = 55)	МАГ/Masked arterial hypertension (n = 54)	ГБ/Hypertensive disease (n = 49)	p-value
СрСАД сутки, мм рт. ст./Average systolic blood pressure throughout the day, mm Hg	124 [122; 126]	135 [133; 138]	133 [135; 141]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,14$
СрДАД сутки, мм рт. ст./Average diastolic blood pressure throughout the day, mm Hg	72 [68; 74]	86,4 [84; 91]	79,4 [73; 82]	$p_{1,2} = 0,014$ $p_{1,3} = 0,008$ $p_{2,3} = 0,011$
ИВ САД сутки, %/Heart rate systolic blood pressure throughout the day, %	13 [10; 15]	27,9 [25; 29]	26,5 [23; 28]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,078$
ИВ ДАД сутки, %/Heart rate diastolic blood pressure throughout the day, %	9,3 [7; 16]	25,2 [23; 43]	19,4 [16; 36]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,024$
Вр САД сутки, мм рт. ст./Morning systolic blood pressure, mm Hg	8,2 [7; 12]	19,6 [14; 21]	20,7 [15; 23]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,067$
Вр ДАД сутки, мм рт. ст./Morning diastolic blood pressure, mm Hg	6,1 [5; 10]	15,4 [9; 17]	15,3 [11; 19]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,54$
СНС САД, %/Night systolic blood pressure, %	15,8 [12; 17]	8,4 [6; 10]	9 [7; 10]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,07$
СНС ДАД, %/Night diastolic blood pressure, %	11,3 [9; 13]	9,4 [7; 11]	10,3 [10; 12]	$p_{1,2} = 0,038$ $p_{1,3} = 0,042$ $p_{2,3} = 0,064$
ВУП САД, мм рт. ст./Maximum systolic blood pressure, mm Hg	24,5 [22; 26]	29,7 [27; 31]	38,2 [36; 40]	$p_{1,2} = 0,042$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,009$
ВУП ДАД, мм рт. ст./Maximum diastolic blood pressure, mm Hg	10,2 [9; 11]	16,2 [16; 19]	15,7 [13,8; 18]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,074$

Примечание: $p_{1,2,3}$ — достоверность различий между группами; Ме — медиана; ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СрСАД — средний уровень систолического АД; СрДАД — средний уровень диастолического АД; ИВ — индекс времени; Вр — вариабельность АД; СНС — степень ночного снижения; ВУП — величина утреннего подъема.

объединяла 55 (50,5%) женщин с «истинной» нормотензией, 2-я — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ (табл. 1).

У большинства — 41 (74%) женщины с МАГ — фиксировалось равномерное распределение эпизодов повышения САД и ДАД в течение суток, что указывало на преобладание систоло-диастолической АГ. Среди обследованных с МАГ и ГБ показатели СрСАД и ИВ САД в течение суток не имели межгрупповых различий, однако последние фиксировались по уровню СрДАД и ИВ ДАД, которые были статистически значимо выше у лиц с МАГ. Параметры вариабельности САД и ДАД у лиц с ГБ и МАГ достоверно не отличались между собой, однако превышали их значения у больных РМЖ. Показатель СНС САД среди обследованных с МАГ и ГБ не имел достоверных отличий и составлял менее 10% (*non-dipper*), что указывало на недостаточное снижение САД в ночные часы. Уровень ВУП САД среди лиц с ГБ был значительно выше, чем в группе МАГ, а значения ВУП ДАД достоверно не различались. Таким образом, результаты СМАД свидетельствовали о высокой распространенности МАГ среди женщин с РМЖ и более высокой диастолической гипербарической нагрузкой у этой когорты больных по сравнению с ГБ.

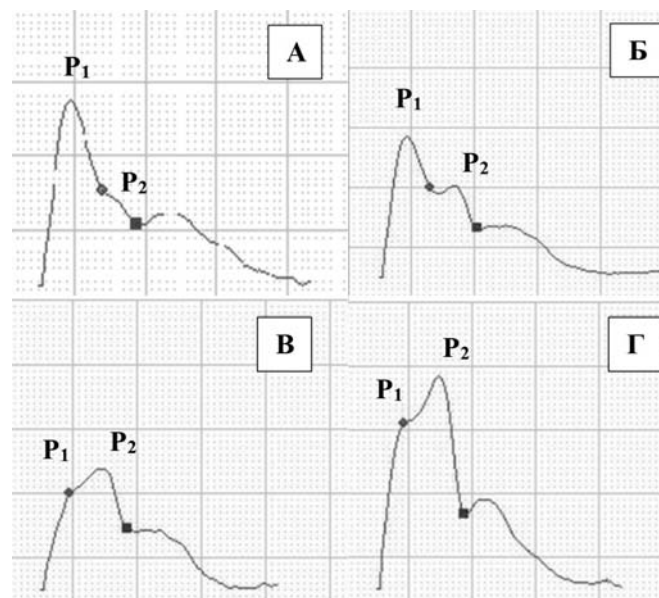
Анализ показателей артериальной ригидности демонстрировал увеличение их значений при сочетании РМЖ с различными вариантами АГ по сравнению с группой больных с нормотензией и здоровыми лицами (табл. 2). Так, у 35,4% обследованных с коморбидностью РМЖ и ГБ уровень СРПВ соответствовал повышенному, а у 17,4% — патологическому. Среди женщин с РМЖ и МАГ показатель СРПВ > 10 м/с имел место у 28,5% больных, а СРПВ > 12 м/с — у 14,1%. Значения ИА также свидетельствовали о более высоком уровне артериальной жесткости у пациенток с МАГ и ГБ по сравнению с группами сравнения. При этом данный показатель был статистически значимо выше среди лиц, страдающих ГБ. Показатель Δ САД в группах МАГ и ГБ был наименьшим, а уровень ПД — наибольшим, что указывает на ремоделирование сосудов эластического типа. При сочетании РМЖ с МАГ или ГБ наблюдалось статистически значимое повышение отношения ИПС/ИПД, косвенно свидетельствующее об ограничении коронарной перфузии у этой категории больных.

Контурный анализ пульсовых волн, полученных методом неинвазивной артериографии, показал, что у здоровых женщин отчетливо выражен пик прямой пульсовой волны, а пик отраженной — сглажен (рис. А). У больных РМЖ с нормальным уровнем АД пик отраженной аортальной пульсовой волны по амплитуде был значительно меньше и далеко позади прямой, что отражает нормальное соотношение эластических и жесткостных свойств артериального русла (рис. Б). У женщин с МАГ пик возвратной волны не только приближался, но и опережал пик прямой волны (рис. В). Именно такое сглаживание и инверсия физиологического соотношения прямых и обратных пульсовых волн в аорте отражает ограничение эластичности стенок аорты и повышение жесткости центрального сегмента артериального русла, что является од-

ним из ранних признаков эскалации кардиоваскулярного риска, обусловленного сосудистым ремоделированием [6, 8]. Наиболее заметное изменение формы и соотношения пиков наблюдалось при сочетании РМЖ с ГБ (рис. Г).

Расчет ОШ свидетельствовал о неравнозначной ассоциации параметров артериальной ригидности с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ или ГБ (табл. 3). По отношению к группе контроля у женщин с РМЖ и нормальным уровнем АД вероятность повышения СРПВ > 10 м/с возрастала в 1,6 раза, а при коморбидности с МАГ и ГБ — в 2,2 и 2,4 раза соответственно. Риск повышения Δ САД > 125 мм рт. ст. и ПД > 60 мм рт. ст. у больных с сочетанием РМЖ и ГБ был статистически значимо выше, чем при коморбидности РМЖ и МАГ, а вероятность превышения нормативных величин ИА и ИПС/ИПД была равнозначной.

Корреляционный анализ позволил установить наличие прямых взаимосвязей различной интенсивности между отдельными показателями СМАД и артериальной ригидности. У женщин с сочетанием РМЖ и МАГ корреляции средней силы фиксировались между ИА и ВрСАД ($r = 0,54$; $p = 0,028$), СРПВ и ИВ ДАД ($r = 0,58$; $p = 0,04$). Менее заметные взаимосвязи имели место у показателей Δ САД и СрСАД ($r = 0,48$; $p = 0,036$), Δ САД и ИВ САД ($r = 0,46$; $p = 0,042$). Аналогичные отношения регистрировались между СрДАД и ИПС/ИПД ($r = 0,51$; $p = 0,036$), ПД и ИВ САД ($r = 0,42$; $p = 0,029$). При коморбидности РМЖ и ГБ интенсивность взаимосвязей возрастала между Δ САД и СрСАД ($r = 0,69$; $p = 0,028$) и Δ САД и ИВ САД



Типичные формы пульсовой волны по данным неинвазивной артериографии у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ и ГБ: А — здоровые женщины; Б — РМЖ + нормотензия; В — РМЖ + МАГ; Г — РМЖ + ГБ; P1 — пик прямой пульсовой волны; P2 — пик отраженной пульсовой волны

Typical forms of pulse wave according to indirect arteriography data in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, masked arterial hypertension, and hypertension: А — healthy women; Б — metabolic syndrome + normal blood pressure; В — metabolic syndrome + masked arterial hypertension; Г — metabolic syndrome + hypertension; P1 — peak of forward wave; P2 — peak of reflected wave

Таблица 2. Параметры артериальной ригидности у женщин с РМЖ на фоне нормотензии, ГБ и МАГ (Ме, 95% ДИ)

Table 2. Parameters of arterial stiffness in women with metabolic syndrome and normal blood pressure, hypertension, and masked arterial hypertension (Median, 95% CI)

Показатель/Indicator	РМЖ/Metabolic syndrome			Группа контроля/ Control group (n = 15)	p-value
	Нормотензия/ Normotension (n = 55)	МАГ/Masked arterial hypertension (n = 54)	ГБ/Hypertensive disease (n = 49)		
СРПВ, м/с/ AVPS, m/s	6,4 [5,6; 6,8]	9,13 [8,67; 9,54]	10,82 [10,34; 11,28]	5,9 [5,3; 6,4]	$p_{1,2} = 0,0034$ $p_{1,3} = 0,0048$ $p_{1,4} = 0,058$ $p_{2,3} = 0,047$ $p_{2,4} = 0,002$ $p_{3,4} = 0,0014$
СРПВ >10 м/с, абс. (%)/ AVPS >10 m/s, abs	1 (2)	15 (28,5)	17 (35,4)	—	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{2,3} = 0,037$
СРПВ >12 м/с, абс. (%)/ AVPS >12 m/s, abs	—	7 (14,1)	8 (17,4)	—	$p_{2,3} = 0,007$
ИА, %/IA, %	-35,33 [-34,73; 36,48]	9,82 [9,04; 10,52]	13,65 [12,97; 14,25]	-48 [-47,4; 48,7]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{1,4} = 0,023$ $p_{2,3} = 0,047$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
ПД, мм рт. ст./PP, mm Hg	41,1 [39,6; 41,7]	55,7 [55,3; 56,2]	53,3 [52,7; 53,8]	37,3 [36,8; 37,7]	$p_{1,2} = 0,009$ $p_{1,3} = 0,0071$ $p_{1,4} = 0,038$ $p_{2,3} = 0,073$ $p_{2,4} = 0,0083$ $p_{3,4} = 0,0079$
цСАД, мм рт. ст./cSBP, mm Hg	112,63 [111,5; 113,1]	135,27 [134,7; 136,4]	128,78 [127,5; 129,3]	97,5 [96,7; 98,0]	$p_{1,2} = 0,016$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{1,4} = 0,023$ $p_{2,3} = 0,046$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
Δ САД, мм рт. ст./ Δ SBP, mm Hg	10,4 [9,6; 11,2]	4,02 [3,63; 4,27]	5,45 [5,03; 5,84]	11,48 [11,04; 11,86]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} < 0,0001$ $p_{1,4} = 0,43$ $p_{2,3} = 0,46$ $p_{2,4} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
ИПС, %/PPS, %	39,04 [38,56; 39,82]	46,36 [45,87; 47,452]	50,77 [49,88; 51,36]	34,67 [33,93; 35,37]	$p_{1,2} = 0,0061$ $p_{1,3} = 0,0079$ $p_{1,4} = 0,063$ $p_{2,3} = 0,059$ $p_{2,4} = 0,004$ $p_{3,4} = 0,023$
ИПД, %/PPD, %	60,96 [60,14; 61,52]	53,64 [52,78; 54,38]	49,23 [48,47; 50,63]	65,30 [64,93; 65,94]	$p_{1,2} = 0,018$ $p_{1,3} = 0,03$ $p_{1,4} = 0,07$ $p_{2,3} = 0,065$ $p_{2,4} = 0,006$ $p_{3,4} = 0,0041$
ИПС/ИПД, усл. ед./PPS/ PPD, arbitrary unit	0,64 [0,25; 0,93]	0,86 [0,47; 1,42]	1,03 [0,83; 1,57]	0,57 [0,26; 0,94]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} = 0,004$ $p_{1,4} = 0,01$ $p_{2,3} = 0,037$ $p_{2,4} = 0,0012$ $p_{3,4} = 0,0034$

Примечание: $p_{1,2,3,4}$ — достоверность различий между группами; Ме — медиана; ДИ — доверительный интервал; АД — артериальное давление; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; ИА — индекс аугментации; ПД — пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; Δ САД — разница между периферическим и центральным САД; ИПС — индекс систолической площади; ИПД — индекс диастолической площади.

($r = 0,64$; $p = 0,041$). Результаты анализа подтверждают известные представления о патофизиологическом значении повышения краткосрочной вариабельности АД и продолжительности гипербарической нагрузки в ремоделировании артериального русла не только при устойчивой АГ, но и при МАГ [12].

Обсуждение

Результаты исследования указывают на высокую распространенность АГ среди женщин с впервые выявленным РМЖ. По данным литературы, у женщин молодого и среднего возраста коморбидность АГ и РМЖ фиксируется в 37% случаев, а среди пациенток пожилого возраста этот показатель достигает 74% [13]. Анализ показателей СМАД демонстрировал наличие МАГ почти у 50% обследованных с нормальным и высоким нормальным уровнем клинического АД, что подчеркивает необходимость оценки исходного функционального статуса системы кровообращения до проведения противоопухолевой терапии. Возрастающий интерес к более детальному изучению механизмов коморбидности РМЖ и АГ связан с наличием перекрестных путей патогенеза, что определяет неслучайность сочетания этих заболеваний [4]. Хроническое системное воспаление относится к типовым патологическим процессам, участвующим в развитии как АГ, так и РМЖ, способствуя повреждению сосудистого эндотелия и нарушению эластичности артериального русла. К другим механизмам, ассоциированным с повышением артериальной жесткости и канцерогенезом, относят митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс, дерегуляцию процессов репарации и защиты клеток [4, 9]. С избыточной жесткостью центральных артерий связаны также процессы ускоренного клеточного старения, характерные для большинства хронических неинфекцион-

ных заболеваний, в том числе АГ и РМЖ, среди которых особое значение принадлежит геномной нестабильности, ускорению процессов укорочения теломер, эпигенетическим изменениям, потере протеостаза, утрате межклеточной коммуникации, истощению стволовых клеток, расширению пула стареющих клеток [13–15].

Избыточная ригидность центральных артерий (и прежде всего аорты) является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности и важным патофизиологическим звеном формирования и прогрессирования АГ [6, 8]. Установленное нами увеличение СРПВ у пациенток с РМЖ отражает ухудшение демпфирующих свойств аорты, а показатель ИА, характеризующий соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, является одним из индикаторов функционального состояния сосудистого эндотелия. Повышение уровня данных параметров у женщин с сочетанием РМЖ, МАГ или ГБ свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и структурных изменениях артериального русла еще до начала противоопухолевого лечения. Результаты крупномасштабного обсервационного исследования показали положительную линейную связь между высоким уровнем СРПВ и риском развития ЗНО [16].

Расчет отношения шансов показал более высокую вероятность наличия избыточной артериальной ригидности при сочетании РМЖ с ГБ или впервые диагностированной МАГ по сравнению с нормотензивными лицами. Вместе с тем риск избыточной жесткости артерий возрастал и у женщин с РМЖ на фоне нормотензии. Ранее было показано, что повышенная жесткость артерий увеличивает амплитуду волны давления в аорте и ПД, что приводит к повышению цСАД и последующей диастолической дисфункции левого желудочка за счет его концентрического ремоделирования и гипертрофии [17].

Таблица 3. Отношение шансов ассоциации показателей артериальной ригидности с РМЖ на фоне нормотензии, МАГ и ГБ (Ме, 95% ДИ)

Table 3. Odds ratio for the association of arterial stiffness parameters with metabolic syndrome in women with normal blood pressure, masked arterial hypertension, and hypertension (Median, 95% CI)

Показатели/Indicators	Нормотензия/Normotension (n = 55)	МАГ/Masked arterial hypertension (n = 54)	ГБ/Hypertensive disease (n = 49)	p-value
СРПВ > 10 м/с/ AVPS >10 м/с,	1,6 [1,4; 1,87]	2,2 [1,84; 2,4]	2,4 [1,7; 3,9]	$p_{1,2} = 0,036$ $p_{1,3} = 0,024$ $p_{2,3} = 0,056$
ИА > -10%/IAao > -10%	0,91 [0,7; 1,2]	2,8 [2,25; 2,27]	2,72 [2,2; 3,1]	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{1,3} \leq 0,0001$ $p_{2,3} = 0,87$
ПД > 60 мм рт. ст./ PP > 60 mm Hg	1,76 [1,5; 1,92]	3,5 [3,21; 4,87]	4,1 [3,3; 3,75]	$p_{1,2} = 0,021$ $p_{1,3} = 0,007$ $p_{2,3} = 0,038$
цСАД > 125 мм рт. ст./ сSBP > 125 mm Hg	1,12 [0,9; 1,46]	1,8 [1,4; 2,2]	2,6 [2,4; 3,4]	$p_{1,2} = 0,12$ $p_{1,3} = 0,011$ $p_{2,3} = 0,042$
ИПС/ИПД > 1, усл. ед./ PPS/PPD > 1 arbitrary unit	0,63 [0,54; 0,75]	2,4 [1,7; 2,8]	2,24 [2,05; 2,51]	$p_{1,2} = 0,04$ $p_{1,3} = 0,011$ $p_{2,3} = 0,063$

Примечание: $p_{1,2,3,4}$ — достоверность различий между группами; ДИ — доверительный интервал; ГБ — гипертоническая болезнь; МАГ — «маскированная» АГ; СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ИА — индекс аугментации; ПД — пульсовое давление; цСАД — центральное систолическое артериальное давление; ИПС — индекс систолической площади; ИПД — индекс диастолической площади.

Известно, что при АГ снижается эластичность центральных артерий, что приводит к повышению цСАД и снижению различий между уровнем центрального и периферического САД, что наблюдалось в исследуемых группах женщин с РМЖ, МАГ и ГБ. Показатель цСАД является одним из актуальных маркеров сердечно-сосудистого риска [18]. В ранее проведенных исследованиях указывалось также на прямую взаимосвязь повышения ПД с гипертрофией левого желудочка, нарушением коронарной перфузии, ремоделированием экстракраниальных и интракраниальных артерий [19].

Результаты нашего исследования подтверждают ценность показателей жесткости артерий в качестве предикторов их субклинического повреждения у женщин с РМЖ до начала лечения, так как планируемые режимы ХТ обладают различной кардиоваскулярной токсичностью, что может влиять на выбор схем противоопухолевой терапии [20]. Контурный анализ аортальных пульсовых волн позволяет получить важную функциональную характеристику сосудистого статуса на доклинических стадиях. Раннее выявление повышенной жесткости артерий, которая чаще всего фиксируется при коморбидности РМЖ с МАГ и устойчивой АГ, требует соответствующей коррекции, позволяющей ограничить риски сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ. Относительная простота измерения показателей жесткости артерий в амбулаторных условиях делает его ценным инструментом для оценки риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у больных с РМЖ.

Заключение

Среди женщин молодого и среднего возраста с впервые диагностированным РМЖ до начала противоопухолевой терапии выявляется значительное число случаев МАГ и ГБ, что подтверждает актуальность проблемы коморбидности этих заболеваний. Показатели артериальной ригидности, патогенетически связанной с АГ, могут служить предикторами сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с предстоящей ХТ. С учетом этих данных у женщин с РМЖ необходима комплексная оценка суточного профиля АД и ригидности артериального русла, что позволит более точно определить риск кардиоваскулярной токсичности до проведения ХТ и в динамике лечения. Междисциплинарная кооперация кардиологов и онкологов по фундаментальным и прикладным направлениям коморбидности АГ и РМЖ позволит персонифицировать алгоритмы профилактики, диагностики и лечения этих патологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(20):2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009
2. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Девев А.Д., Баранова Е.И. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации — важность выбора критериев диагностики. *Кардиология.* 2019;59(6):5–11. [Erina A.M., Rotar O.P., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I. et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation — importance of choice of criteria of diagnosis. *Kardiologiya.* 2019;59(6):5–11. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660
4. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С., Кныш С.В., Шекунова О.И. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(2):147–156. [Brodskaya T.A., Geltser B.I., Satalkina T.S., Knysh S.V., Shekunova O.I. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2022;28(2):147–156. (In Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156
5. Mehta L.S., Watson K.E., Barac A., Beckie T.M., Bittner V., Cruz-Flores S. et al. American heart association cardiovascular disease in women and special populations committee of the council on clinical cardiology; council on cardiovascular and stroke nursing; and council on quality of care and outcomes research. cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2018;137(8):e30–e66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556
6. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллузок М.Ф., Баранова И.В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):152–233. [Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Balluzek M.F., Baranova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity in anticancer therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2021;26(9):152–233. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
7. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Орлова-Ильинская В.В., Карпов Р.С. Фенотипирование «маскированной» артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторирования артериального давления. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):57–62. [Geltser B.I., Shakhgelyan K.I., Kotelnikov V.N., Vetrova O.O., Orlova-Ilyinskaya V.V., Karpov R.S. Phenotyping of “masked” arterial hypertension according to the results of clustering data of 24-hour arterial pressure monitoring. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2020;25(3):57–62. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3286
8. Chirinos J.A., Segers P., Hughes T., Townsend R. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019;74(9):1237–1263. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
9. Parr S.K., Steele C.C., Hammond S.T., Turpin V.R.G., Ade C.J. Arterial stiffness is associated with cardiovascular and cancer mortality in cancer patients: Insight from NHANESIII. *J. Cardiol. Hypertens.* 2021;9:100085. DOI: 10.1016/j.jch.2021.100085
10. Саталкина Т.С., Бродская Т.А., Гельцер Б.И. Артериальная гипертензия и противоопухолевая лекарственная терапия: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2022;4:5–10. [Satalkina T.S., Brodskaya T.A., Geltser B.I. Arterial hypertension and anticancer drug therapy: pathophysiological relationships and clinical significance. *Pacific Medical Journal.* 2022;4:5–10. (In Russian)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-4-5-10
11. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Остроумова Т.М., Кочетков А.И. Вариабельность артериального давления в течение суток: прогностическое значение, методы оценки и влияние антигипертензивной терапии. *Кардиология.* 2017;57(12):62–72. [Ostroumova O.D., Borisova E.V., Ostroumova T.M., Kochetkov A.I. Day-to-day blood pressure variability: prognostic value, assessment methods, and impact of antihypertensive therapy.

- Kardiologiya*. 2017;57(12):62–72. (In Russian). DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10068
12. Kozłowska K., Kozłowski L., Małyszko J. Hypertension prevalence in early breast cancer patients undergoing primary surgery. *Adv. Med. Sci.* 2019;64(1):32–36. DOI: 10.1016/j.advms.2018.10.003
 13. Zhu Y., Liu X., Ding X., Wang F., Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology*. 2019;20(1):1–16. DOI: 10.1007/s10522-018-9769-1
 14. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020;29:200165. DOI: 10.1183/16000617.0165-2020
 15. Prousi G.S., Joshi A.M., Atti V., Addison D., Brown S.A., Guha A., Patel B. Vascular inflammation, cancer, and cardiovascular diseases. *Curr. Oncol. Rep.* 2023. DOI: 10.1007/s11912-023-01426-0
 16. Jiang Y., Xing A., Hidru T.H. et al. The association between arterial stiffness and cancer occurrence: Data from Kailuan cohort study. *Front Cardiovasc. Med.* 2023;10:1112047. Published 2023 Mar 1. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1112047
 17. Humphrey J.D., Harrison D.G., Figueroa C.A., Lacolley P., Laurent S. Central artery stiffness in hypertension and aging: a problem with cause and consequence. *Circ. Res.* 2016;118(3):379–381. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307722
 18. Bulas J., Potocarova M., Kupcova V., Gaspar L., Wimmer G., Murin J. Central systolic blood pressure increases with aortic stiffness. *Bratisl. Lek. Listy*. 2019;120(12):894–898. DOI: 10.4149/BLL.2019.150
 19. Omboni S., Posokhov I., Parati G., Arystan A., Tan I., Barkan V. et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry. *J. Hypertens.* 2020;38(4):701–15. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002312
 20. Souza C.A., Simões R., Borges K.B.G., Oliveira A.N., Zogeib J.B., Alves B. et al. Arterial stiffness use for early monitoring of cardiovascular adverse events due to anthracycline chemotherapy in breast cancer patients. a pilot study. *Arq. Bras. Cardiol.* 2018;111(5):721–728. DOI: 10.5935/abc.20180168

Поступила 27.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Бродская Татьяна Александровна — д-р мед. наук, доцент, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>

Tatyana A. Brodskaya — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor, Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University (FEFU), <https://orcid.org/0000-0002-9836-6339>

Саталкина Татьяна Сергеевна — врач-онколог, аспирант департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-5192-4911>

Tatyana S. Satalkina — oncologist, graduate student of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0002-5192-4911>

Гельцер Борис Израйлевич — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной работе Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Boris I. Geltser — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Котельников Владимир Николаевич — д-р мед. наук, профессор департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни ДВФУ, <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Vladimir N. Kotelnikov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Clinical Medicine, School of Medicine and Life Sciences, FEFU, <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>

Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В.,
Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С.

ИЗУЧЕНИЕ ИСХОДНОГО ВАСКУЛОТОКСИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ДО НАЧАЛА ПРОВЕДЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

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

Цель исследования. Оценить уровни СРБ, кардиоспецифических маркеров, липидов, структурно-функционального (СФ) состояния сосудов и их взаимосвязей у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) до проведения полихимиотерапии (ПХТ). **Материал и методы.** В одномоментном исследовании приняли участие пациенты с впервые выявленным ЛПЗ ($n = 30$), из них 16 мужчин (53,3%), 14 женщин (46,7%). Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа ($n = 15$) — больные с низким/промежуточным риском кардиоваскулотоксичности (КВТ); 2-я группа ($n = 15$) — больные с высоким/очень высоким КВТ-риском. Стратификация КВТ-риска проводилась с помощью специализированных шкал согласно актуальным Европейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. Всем пациентам, включенным в исследование, проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Специфическое лабораторное исследование предполагало оценку уровней С-реактивного белка (СРБ), тропонина I (ТnI), N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), липидного профиля. СФ-состояние сосудов оценивали неинвазивно с помощью фотоплетизмографии (ФПГ) (аппарат «Ангиоскан-01», Россия), компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия). **Результаты.** По результатам ФПГ и КВК: индекс окклюзии (IO) во 2-й группе статистически значимо снижен и составил 1,2 [1; 1,3] в сравнении с 1,7 [1,45; 2,1] в 1-й группе ($p < 0,001$); плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) также значимо снижена во 2-й группе по сравнению с 1-й — 43 [35,5; 45] и 54 [43; 58] кап/мм² соответственно ($p = 0,033$). Согласно полученным результатам, статистически значимых различий по уровню СРБ, ТnI и NT-proBNP между пациентами обеих групп отмечено не было; показатели находились в пределах референсных значений. Выявлена умеренная обратная статистически значимая корреляционная связь между уровнем СРБ и процентом перфузируемых капилляров (ППК) ($r_s = -0,545$; $p = 0,02$) и процентом капиллярного восстановления (ПКВ) ($r = -0,446$; $p = 0,013$). **Заключение.** У пациентов с ЛПЗ имеет место дисфункция эндотелия до начала ПХТ, обусловленная преимущественно наличием сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, индекс массы тела), сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. При этом СФ-состояние сосудов исходно не зависит от стадии и течения ЛПЗ, уровня липидов и ТnI.

Ключевые слова: васкулотоксичность; дисфункция эндотелия; сосудистое ремоделирование; лимфопролиферативные заболевания; С-реактивный белок; тропонин I; мозговой натрийуретический пептид.

Для цитирования: Каримов Р.Р., Салахеева Е.Ю., Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Бочкарникова О.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С. Изучение исходного васкулотоксического риска у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями до начала проведения полихимиотерапии. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):48–56.

DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-48-56

Для корреспонденции: Каримов Рамзулло Рахимович — e-mail: ramzullo_96@mail.ru

Ramzullo R. Karimov, Ekaterina Yu. Salakheeva, Darya A. Budanova, Olga N. Antyufeeva,
Olga V. Bochkarnikova, Elena V. Privalova, Yuri N. Belenkov, Irina S. Ilgisonis

STUDY OF THE INITIAL VASCULOTOKSIC RISK IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLITERATIVE DISEASES BEFORE THE START OF POLYCHEMOTHERAPY

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

Research objective. To evaluate the levels of CRP, cardio-specific markers, lipids, structural-functional (SF) state of vessels, and their interrelations in patients with lymphoproliferative diseases (LPD) before polychemotherapy (PCT). **Materials and methods.** The study included patients with newly diagnosed LPD ($n = 30$), including 16 men (53.3%) and 14 women (46.7%). All patients were divided into two groups: group 1 ($n = 15$) — patients with low/intermediate cardiovascular toxicity (CVT) risk; group 2 ($n = 15$) — patients with high/very high CVT risk. CVT risk stratification was performed with the use of specialized scales according to the current European clinical guidelines for cardio-oncology 2022. All patients included in the study underwent standard laboratory and instrumental examinations. Specific laboratory research involved assessing the levels of C-reactive protein (CRP), troponin I (TnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and lipid profile. The SF state of vessels was evaluated non-invasively using photoplethysmography (PPG) (Angioscan-01 device, Russia) and computerized videocapillaroscopy (CVC) of the periungual area (Capillaroscan-01 device, Russia). **Results.** According to the results of PPG and CVC, the occlusion index (OI) in group 2 was significantly lower and amounted to 1.2 [1; 1.3] compared to 1.7 [1.45; 2.1] in group 1 ($p < 0.001$); capillary density after reactive hyperemia (CDRH) was also significantly lower in group 2 compared to group 1 — 43 [35.5; 45] and 54 [43; 58] cap/mm², respectively ($p = 0.033$). According to the obtained results, there were no statistically significant differences in the levels of CRP, TnI, and NT-proBNP between patients in both groups; the indicators were within the reference values. A moderate inverse statistically significant correlation was found between the level of CRP and the percentage of perfused capillaries (PPC) ($r_s = -0.545$; $p = 0.02$) and the percentage of capillary recovery (PCR) ($r = -0.446$; $p = 0.013$). **Conclusion.** Patients with LPD have endothelial dysfunction before PCT, primarily due to the

presence of cardiovascular risk factors (age, body mass index), and concomitant cardiovascular diseases. At the same time, the SF state of vessels initially does not depend on the stage and course of LPD, lipid levels, and TnI.

Key words: *vasculotoxicity; endothelial dysfunction; vascular remodeling; lymphoproliferative diseases; C-reactive protein; troponin I; brain natriuretic peptide.*

For citation: Karimov R.R., Salakheeva E.Yu., Budanova D.A., Antyufeeva O.N., Bochkarnikova O.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S. Study of the initial vasculotoxic risk in patients with lymphoproliferative diseases before the start of polychemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):48–56. DOI: 10.30629/0023-2149-2024-102-1-48-56

For correspondence: Ramzullo R. Karimov — e-mail: ramzullo_96@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.11.2023

Accepted 19.12.2023

В последние десятилетия благодаря современным достижениям фармакотерапии наблюдается значительное сокращение смертности и увеличение продолжительности жизни онкологических пациентов, в частности с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) [1]. Однако эпидемиологические данные свидетельствуют о большей частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у выживших после рака по сравнению с популяцией сопоставимого возраста без злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Подобная тенденция подчеркивает актуальность кардиоонкологии как самостоятельного научного и клинического направления в современной медицине.

Впервые термин «васкулотоксичность» противоопухолевой терапии выделен в отдельный самостоятельный синдром в согласительном документе Международного кардиоонкологического общества в начале 2022 г. [3]. Васкулотоксичность — это нарушение структуры и функции сосудистого русла вследствие воздействия различных внешних и внутренних факторов. Механизмы сосудистой токсичности включают изменения в структуре и функции мембран эндотелиоцитов, окислительно-восстановительный стресс, вазоспецифическую биоактивацию протоксикантов и преимущественное накопление токсина в эндотелиальных клетках. Выделяют васкулотоксичность бессимптомную (атеросклероз крупных сосудов, как коронарных, так и периферических; патологическая вазореактивность; венозные и артериальные тромбозы) и симптомную (острое нарушение мозгового кровообращения; транзиторные ишемические атаки; инфаркт миокарда (ИМ); острый коронарный синдром; хронические коронарные синдромы; заболевания периферических сосудов; вазоспастическая стенокардия; микроваскулярная стенокардия; феномен Рейно) [3].

Одним из важных патогенетических механизмов в развитии васкулотоксичности является дисфункция эндотелия (ДЭ) — патологическое состояние, обусловленное снижением секреции эндогенного вазодилататора NO, при котором отмечаются истощение и нарушение эндотелиального ответа, доминирование и хроническая гиперактивация проагрегантных и вазоконстрикторных систем, индукция факторов роста и пролиферации, повышение уровня провоспалительных цитокинов [4]. Доказано, что ДЭ является первым этапом развития сердечно-сосудистой патологии с исходом в ремоделирование

сосудистой стенки на всех уровнях сосудистого русла и зачастую с необратимым прогрессом поражения миокарда [5]. ДЭ способствует активации молекул адгезии, увеличению секреции хемокинов и адгезии лейкоцитов, повышению проницаемости клеточных мембран, усилению окисления липопротеинов низкой плотности, активации тромбоцитов, выработке цитокинов, а также пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов и фибробластов [6].

ЛПЗ — особая гетерогенная группа онкогематологических заболеваний, характеризующаяся моноклональной пролиферацией лимфоцитов. Лимфомы являются третьим по распространенности злокачественным заболеванием в мире (3% в структуре злокачественных неоплазий). У пациентов с ЛПЗ отмечена тесная взаимосвязь между наличием онкопатологии и ремоделированием сосудистого русла независимо от общих факторов риска (возраст, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и проч.). В литературе приведены сведения о наличии ассоциации ЛПЗ с развитием ДЭ еще до начала полихимиотерапии (ПХТ) [7]. В поддержку данной гипотезы свидетельствуют результаты исследования P. Salven и соавт. [8], в котором оценивался уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у 82 пациентов с неходжкинской лимфомой (НХЛ): в группе пациентов со значениями VEGF выше медианы в сравнении с группой больных с более низкими значениями этого показателя определялись худший прогностический индекс и показатель 5-летней выживаемости (49 и 71% соответственно). В другом исследовании проведен анализ биомаркеров ICAM/VCAM-1 у 100 пациентов с впервые выявленными индолентными лимфомами. По полученным данным степень повышения маркеров коррелировала с худшими показателями общей выживаемости и составила не более 12 лет. Исследователи высказали предположение, что оценка концентрации данных маркеров ДЭ может использоваться как прогностический фактор ответа на терапию [9]. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что наличие ЛПЗ может индуцировать развитие ДЭ и зачастую может рассматриваться как предиктор неблагоприятного исхода лечения.

Наличие ЗНО, в частности ЛПЗ, определяет высокий риск развития ДЭ у онкологических пациентов. У данной когорты больных имеет место системный воспалитель-

ный ответ с повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (например, С-реактивного белка, СРБ), вазоактивных пептидов [10]. При повышении уровня СРБ показано уменьшение продукции эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиоцитах, а также активация процессов окислительного стресса в коронарных артериолах с ингибированием NO-зависимой дилатации [11]. Повышение уровней таких маркеров, как N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), тропонин и липиды крови, также высоко ассоциированы с развитием ДЭ за счет изменения функции эндотелиальных клеток сосудов путем подавления продукции NO, усиления экспрессии молекул адгезии лейкоцитов и фактора роста гладкомышечных клеток, подавления миграции эндотелиальных клеток, ингибирования продукции тромбомодулина, усиления экспрессии рецептора тромбина и тканевых факторов, индукции апоптоза [12–14].

Важная роль в возникновении сердечно-сосудистых (СС) событий у онкологических больных отведена кардиоваскулотоксичному (КВТ) действию противоопухолевых препаратов. Сосудистая токсичность ПХТ ассоциируется с ДЭ; проявляется потерей вазорелаксантных эффектов, подавлением противовоспалительных и сосудистых репаративных функций. Эти эффекты могут служить стимулом для инициирования и дальнейшего прогрессирования клинически значимых кардиоваскулярных проблем [15].

Выявление ДЭ на ранних стадиях с использованием доступных неинвазивных методик может способствовать оптимизации подходов к оценке исходных рисков развития КВТ у данной категории больных, позволяя выявить группу пациентов, у которых введение цитостатиков может привести к значимому ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы, требующих применения превентивной кардиальной терапии.

Цель исследования. Оценить уровни СРБ, тропонина I (TnI), NT-proBNP, нарушений липидного обмена, СФ состояния сосудов и их взаимосвязей у больных с ЛПЗ до проведения ПХТ.

Материал и методы

Проведено одномоментное когортное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование на базе гематологического отделения УКБ № 1 ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Дизайн исследования представлен на рис. 1. В исследовании приняли участие пациенты от 18 до 80 лет с впервые выявленным ЛПЗ ($n = 30$), из них 16 (53,3%) мужчин и 14 (46,7%) женщин. Все пациенты были разделены: группа 1 ($n = 15$) — больные с низким/промежуточным КВТ-риском; группа 2 ($n = 15$) — больные с высоким/очень высоким КВТ-риском. Диагноз ЛПЗ устанавливали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018). Стратификация КВТ-риска проводилась посредством специализированных оценочных шкал, согласно актуальным Евро-

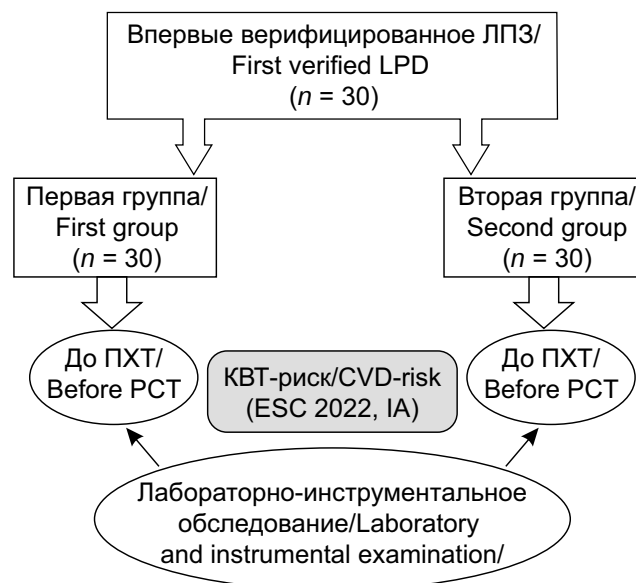


Рис. 1. Дизайн исследования:

ПХТ — полихимиотерапия; ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания; КВТ-риск — кардиоваскулотоксичный риск

Fig. 1. Study design

PCT — polychemotherapy; LPD — lymphoproliferative diseases; CVD-risk — cardiovascular disease risk

пейским клиническим рекомендациям по кардиоонкологии 2022 г. [16].

Критерии не включения: ЗНО и/или противоопухолевая терапия в анамнезе, острые СС-события в течение 3 мес. до начала исследования, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения, дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени и почек, заболевания с поражением периферической микроциркуляции, психические заболевания и недееспособность, алкоголизм, наркомания, токсикомания, беременность и кормление грудью, низкая комплаентность пациента. При отказе от продолжения участия в исследовании и развитии событий, входящих в критерии не включения, пациенты исключались из исследования.

Клинические данные

Клинические и демографические данные включали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующие ССЗ, сопроводительную кардиальную терапию, параметры системной гемодинамики, баллы по шкале для прогнозирования 10-летнего риска фатальных и нефатальных СС-событий (SCORE2 и SCORE2-OP) [17], тип лимфомы (лимфома Ходжкина (ЛХ), НХЛ), стадия заболевания по шкале Ann Arbor и по Международному прогностическому индексу (МПИ).

Всем пациентам, включенным в исследование, проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование. Специфическое лабораторное исследование предполагало оценку уровней СРБ, TnI, NT-proBNP, липидного профиля. Для определения уровня TnI и NT-proBNP использовался метод иммуноферментного анализа. Состояние сосудистой стенки на разном уровне со-

судистого русла оценивалось с помощью неинвазивных методик: пальцевой фотоплетизмографии (ФПГ) (аппарат «Ангиоскан-01», Россия) и компьютерной видеокапилляроскопии (КВК) околоногтевого ложа (аппарат «Капилляроскан-01», Россия) (табл. 1).

Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Пациенты были включены в исследование после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистический анализ

База данных была сформирована с помощью пакета Microsoft Office Excel 2016. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде средних арифметических (М) и стандартных отклонений (σ); данные, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Ме) и квартилей [Q1; Q3]. При оценке межгруппового различия количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. При анализе количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормаль-

ного, применялся критерий U Манна–Уитни, а для качественных данных использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Обработка полученных данных проводилась с помощью статистического программного пакета SPSS Statistics 26.0 для Windows.

Результаты

Характеристика обследуемых

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 2. Группы были сопоставимы по полу, но статистически значимо отличались по возрасту. При оценке модифицируемых факторов риска (ФР) развития ССЗ отмечено, что пациенты 2-й группы имели достоверно более высокий ИМТ и уровень систолического артериального давления (САД) в сравнении с 1-й группой. По шкале SCORE2 (SCORE2-OP) и суммарного сердечно-сосудистого риска (для лиц старше 40 лет) определено, что из 1-й группы 86,6% пациентов имели низкий и промежуточный риск. Все пациенты из 2-й группы имели высокий риск развития фатальных и нефатальных СС-событий. У 60% пациентов 1-й группы

Таблица 1. Структурно-функциональные параметры сосудов по данным ФПГ и КВК
Table 1. Structural and functional parameters of vessels according to FPG and KVK data

Исследуемый параметр/ Parameter	Норма/ Norm	Уровень исследования/Level of study	Характер отклонения/Deviation character
Структурные параметры (ФПГ)/Structural parameters (PPG)			
aSI, м/с	< 8	Крупные сосуды/Large vessels	Увеличение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
RI, %	< 30	Сосуды МЦР (артериолы)/ Microcirculatory vessels (arterioles)	Увеличение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
Функциональные параметры (ФПГ): проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба)/Functional parameters (PPG): reactive hyperemia test (occlusive test)			
PS, мс	> 10	Крупные сосуды/Large vessels	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
IO	> 1,8	Сосуды МЦР (артериолы)/ Microcirculatory vessels (arterioles)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
Структурные параметры (КВК)/Structural parameters (CVC)			
ПКСп, кап/мм ² /CNDr, cap/ mm ²	53	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
ПКСво, кап/мм ² /CNDvo, cap/ mm ²	87	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует структурные нарушения/Increase indicates structural abnormalities
Функциональные параметры (КВК)/Functional parameters (CVC)			
ПКСрг, кап/мм ² /CNDrh, cap/ mm ²	59	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
ППК, %/CH (capillary hyperpermeability), %	92,5 ± 5,3	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities
ПКВ, %/PCR (percentage of capillary recovery), %	16,5 ± 7,1	Сосуды МЦР (капилляры)/ Microcirculatory vessels (capillaries)	Уменьшение характеризует функциональные нарушения/Decrease indicates functional abnormalities

Примечание: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плотность капиллярной сети в покое; ПКСво — плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСрг — плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией; ППК — процент перфузируемых капилляров; ПКВ — процент капиллярного восстановления.
Note: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плот

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Table 2. Clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/ Statistical value (p)
Возраст, годы/Age, years	38,73 ± 15,23	72,8 ± 4,38	< 0,001
Пол/Sex			=1
мужчины/men	8	8	
женщины/women	7	7	
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	22,76 ± 4,35	28,59 ± 7,25	0,014
САД, мм рт. ст./SBP, mm Hg	121,33 ± 6,11	127 ± 5,28	0,011
ДАД, мм рт. ст./DBP, mm Hg	75,33 ± 8,12	77,33 ± 6,78	0,470
ЧСС, уд./мин/Heart rate, beats/min	73,67 ± 8,4	74,33 ± 10,36	0,848
SCORE 2 (SCORE 2-OP), n (%)			
низкий риск/low risk	8 (53,3)		< 0,001
промежуточный риск/intermediate risk	5 (33,3)		
высокий риск/high risk	2 (13,3)	15 (100)	
Характеристика ЛПЗ/LPDS characteristics			
Вариант лимфомы/Lymphoma variant, n (%)			
лимфома Ходжкина/Hodgkin disease	9 (60)	5 (33,3)	0,224
неходжкинские лимфомы/non-Hodgkins lymphoma	6 (40)	10 (66,7)	
Стадия заболевания по Ann Arbor/Stage of the disease according to Ann Arbor			
I	2 (13,3)	0	0,339
II	7 (46,7)	6 (40)	
III	2 (13,3)	5 (33,3)	
IV	4 (26,7)	4 (26,7)	
Международный прогностический индекс/International Prognostic Index			
низкий риск (0–1 балл)/low risk (0–1 point)	9 (60)	1 (6,7)	
низкий промежуточный риск (2 балла)/low-intermediate risk (2 points)	3 (20)	2 (13,3)	0,03
высокий промежуточный риск (3 балла)/high-intermediate risk (3 points)	1 (6,7)	6 (40)	
высокий риск (4–5 баллов)/high risk (4–5 points)	2 (13,3)	6 (40)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: BMI — body mass index; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure.

Таблица 3. Сопутствующие заболевания и сопроводительная терапия

Table 3. Concomitant diseases and accompanying therapy

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
Сопутствующие заболевания/Concomitant diseases			
АГ/АН, n (%)	1 (6,7)	11 (73,3)	< 0,001
СД/DM, n (%)	1 (6,7)	9 (60)	0,014
ХСН/CHF, n (%)	0	2 (13,3)	0,483
ИМ/стентирование/АКШ/MI/stenting/CABG, n (%)	0	4 (26,7)	0,100
Стабильная стенокардия/Stable angina, n (%)	0	9 (60)	0,001
Сопроводительная кардиальная терапия/Accompanying cardiac therapy			
иАПФ/БРА/ACE inhibitors/ARB, n (%)	3 (20)	11 (73,3)	0,009
Бета-блокаторы/Beta-blockers, n (%)	6 (40)	13 (86,7)	0,021
Статины/Statins, n (%)	4 (26,7)	11 (73,3)	0,027
Диуретики/Diuretics, n (%)	0	5 (33,3)	0,042
Сахароснижающая терапия/Antihyperglycemic therapy, n (%)	1 (6,7)	8 (53,3)	0,029

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; АКШ — аортокоронарное шунтирование; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Note: АН — arterial hypertension; DM — diabetes mellitus; CHF — chronic heart failure; MI — myocardial infarction; CABG — coronary artery bypass grafting; ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB — angiotensin II receptor blockers.

и 66,7% пациентов 2-й группы верифицирована ЛХ, у остальных пациентов обеих групп имели место различные морфологические виды НХЛ. При оценке течения ЛПЗ по шкале МПИ во 2-й группе преобладают пациенты высокого промежуточного и высокого риска (80%) в сравнении с 1-й группой (20%). У пациентов 2-й группы значительно больше регистрируются сопутствующие ССЗ и СД (табл. 3). С учетом наличия сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), СД) пациенты обеих групп получали кардиопротекторные препараты. Значимо большее количество пациентов из 2-й группы получали кардиопротекторную терапию препаратами из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторов, статинов, диуретиков по сравнению с пациентами 1-й группы.

Лабораторные данные

В табл. 4 продемонстрировано, что статистически значимых различий по уровню СРБ, TnI и NT-proBNP между пациентами обеих групп отмечено не было; показатели находились в пределах референсных значений. С учетом высокого риска по шкале SCORE-2, сопутствующих ССЗ и СД у пациентов 2-й группы уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находился выше целевых значений.

Инструментальные данные

У пациентов обеих групп отмечаются структурные (высокие значения индекса жесткости стенки крупных сосудов — aSI и индекса резистентности мелких мышечных артерий — RI) и функциональные (низкие значения сдвига фаз — PS и индекса окклюзии — IO) нарушения на всех уровнях сосудистого русла (табл. 5).

Таблица 4. Лабораторное исследование уровней СРБ, TnI, NT-proBNP и параметров липидного профиля у пациентов обеих групп

Table 4. Laboratory study of levels of CRP, TnI, NT-proBNP, and lipid profile parameters in patients of both groups

Показатель	Референсные значения/Reference values	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
СРБ, мг/л/CRP, mg/L	0–5	2,6 [1–6,25]	2,15 [0,6–10,5]	0,780
TnI, нг/мл/TnI, ng/ml	0–1,5	0,79 [0,79–0,9]	0,79 [0,79–1,25]	0,367
NT-proBNP, пг/мл/NT-proBNP, pg/ml	0–125	60,16 [29,58–115,55]	54,54 [41,52–99,57]	0,520
ОХ, ммоль/л/TC, mmol/L	3,2–5,6	4,3 [3,51–5,87]	5,05 [4,59–5,35]	0,539
ЛПНП, ммоль/л/LDL, mmol/L	1,92–4,51	2,73 [1,81–3,81]	2,87 [2,62–3,62]	0,461
ЛПОНП, ммоль/л/VLDL, mmol/L	0,26–1,04	0,36 [0,27–0,52]	0,55 [0,4–0,64]	0,106
ЛПВП, ммоль/л/HDL, mmol/L	> 0,7	1,56 [0,8–1,68]	1,35 [0,86–1,93]	0,838
ТГ, ммоль/л/Triglycerides, mmol/L	0,41–1,8	0,87 [0,72–1,45]	1,48 [1,08–1,57]	0,161

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; TnI — тропонин I; NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ОХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Note: CRP — C-reactive protein; TnI — troponin I; NT-proBNP — N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide; TC — total cholesterol; LDL — low density lipoproteins; VLDL — very low density lipoproteins; HDL — high density lipoproteins.

Таблица 5. Результаты анализа межгрупповых различий структурно-функциональных параметров сосудов крупного калибра и МЦР при использовании ФПГ и КВК

Table 5. Results of intergroup differences analysis of structural and functional parameters of large-caliber vessels and MCR when using FPG and KVK

Показатель/Indicator	1-я группа/First group (n = 15)	2-я группа/Second group (n = 15)	Статистическая значимость/Statistical value (p)
aSI	9,7 [7,55; 11,2]	8,3 [7,55; 12,4]	0,967
RI	32,1 [22,15; 47,35]	33,4 [28,95; 47,15]	0,683
IO	1,7 [1,45; 2,1]	1,2 [1; 1,3]	< 0,001
PS	8 [4,65; 12,7]	7,8 [4,05; 13]	0,902
ПКСп/CNDr	40 [33,5; 52,5]	34 [29; 40,5]	0,081
ПКСво/CNDvo	55 [38,5; 66]	42 [37; 51]	0,187
ПКСпр/CNDRh	54 [43; 58]	43 [35,5; 45]	0,033
ППК/PPC	93,33 [84,83; 104,04]	92 [86,66; 104,17]	0,935
ПКВ/PCR	11,11 [6,97; 23,46]	8,1 [5,63; 21,18]	0,305

Примечание: aSI — индекс жесткости стенки крупных сосудов; RI — индекс резистентности мелких мышечных артерий; PS — сдвиг фаз; IO — индекс окклюзии; ПКСп — плотность капиллярной сети в покое; ПКСво — плотность капиллярной сети после венозной окклюзии; ПКСпр — плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией; ППК — процент перфузируемых капилляров; ПКВ — процент капиллярного восстановления.

Note: aSI — wall stiffness index of large vessels; RI — resistance index of small muscular arteries; PS — phase shift; IO — occlusion index; CNDr — capillary network density at rest; CNDvo — capillary network density after venous occlusion; CNDrh — capillary network density after a test with reactive hyperemia; PPC — percentage of perfused capillaries; PCR — percentage of capillary recovery.

Важно отметить, что у пациентов 1-й группы имеется тенденция к более высокому значению параметра aSI. Вероятнее всего, это связано с эффективностью кардиопротективной терапии у пациентов 2-й группы. Сходные СФ-изменения по данным КВК определялись у пациентов обеих групп и на уровне капиллярной сети микроциркуляторного русла (МЦР), о чем свидетельствует снижение следующих параметров: плотность капиллярной сети в покое (ПКСп), плотность капиллярной сети после пробы с венозной окклюзией (ПКСво), плотность капиллярной сети после пробы с реактивной гиперемией (ПКСрг) и процент капиллярного восстановления (ПКВ). Параметр ПКСрг у пациентов 2-й группы статистически значимо снижен относительно пациентов группы 1 ($p = 0,033$).

Анализ связи параметров структуры и функции сосудов с клинико-анамнестическими данными, уровнями СРБ, TnI, NT-proBNP и параметрами липидного профиля

Согласно корреляционному анализу клинико-анамнестических данных со структурно-функциональными (СФ) параметрами сосудов по данным ФПГ и КВК выявлены следующие статистически значимые связи: умеренные обратные корреляционные связи между возрастом и параметрами ИО ($r = -0,381$; $p = 0,038$) и ПКСрг ($r = -0,434$; $p = 0,017$); ИМТ и параметром ИО ($r = -0,367$; $p = 0,046$).

В результате корреляционного анализа между показателями, характеризующими течение самого ЛПЗ (стадия заболевания по Ann Arbor и МПИ), и СФ-параметрами сосудов не было выявлено значимых взаимосвязей.

По результатам корреляционного анализа лабораторных данных со СФ-параметрами сосудов выявлены следующие корреляционные связи:

- заметная обратная корреляционная связь между уровнем СРБ и процентом перфузируемых капилляров (ППК) ($r = -0,545$; $p = 0,02$) (рис. 2);
- умеренные обратные корреляционные связи между уровнем СРБ и ПКВ ($r = -0,446$; $p = 0,013$); уровнем NT-proBNP и ПКСво ($r = -0,389$; $p = 0,034$); уровнем ЛПНП и параметром СФ ($r = -0,369$; $p = 0,045$); уровнем ЛПОНП и параметром ИО ($r = -0,403$; $p = 0,027$).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования впервые была проведена комплексная оценка общесоматического статуса, липидного профиля, маркеров системного воспаления, кардиоспецифических маркеров и параметров СФ состояния сосудистого русла у пациентов с ЛПЗ и разным КВТ-риском до начала ПХТ, а также были определены взаимосвязи между данными параметрами.

Согласно инструментальным данным установлено, что у пациентов с ЛПЗ еще до начала курсов ПХТ регистрируется ДЭ. Так, по результатам ФПГ наблюдается повышение индексов жесткости стенки крупных сосудов и отражения мелких резистивных артерий, а также снижение индекса окклюзии по амплитуде и сдвига

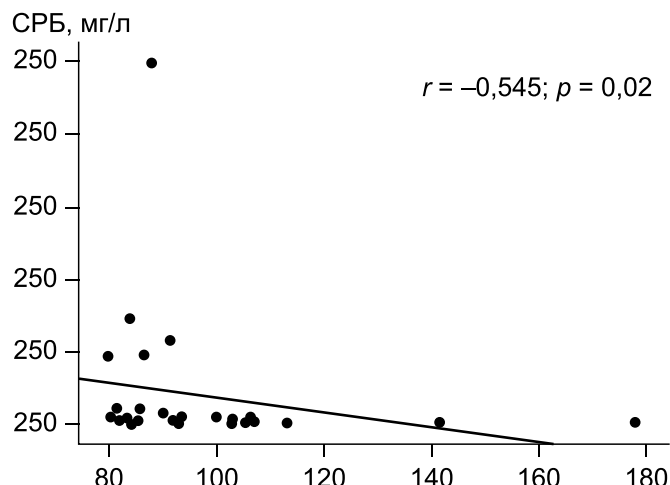


Рис. 2. Корреляционная связь между уровнем СРБ и ППК

Fig. 2. Correlation between the level of CRP and PPV

фаз. Данные КВК свидетельствуют о снижении плотности капиллярной сети в покое, после венозной окклюзии и пробы с реактивной гиперемией. У пациентов 2-й группы отмечается более выраженная ДЭ в сравнении с 1-й группой. Подобные результаты были получены в отечественном исследовании, выполненном на базе Сеченовского Университета, в котором проводился анализ динамики показателей СФ сосудов у пациентов с раком желудка до и после ПХТ и также было установлено, что у онкобольных еще до начала курсов противоопухолевой терапии имеет место ДЭ [18].

Пожилым возрастом является самостоятельным значимым фактором в развитии ДЭ [19]. Выявленные в ходе работы обратные корреляционные связи между возрастом и параметрами ИО и ПКСрг подтверждают данную гипотезу. Также на развитие ДЭ влияет ИМТ: при его увеличении регистрируется ухудшение индекса окклюзии. В ряде работ установлено, что нормализация веса и модификация образа жизни могут способствовать восстановлению функции эндотелия. В работе О. Hamdy и соавт. [20] продемонстрировано, что снижение веса в течение 6 мес. и физические упражнения улучшают функцию макрососудистого эндотелия.

По результатам исследования у пациентов обеих групп не было выявлено значимых корреляционных связей между показателями, характеризующими течение самого ЛПЗ (стадия заболевания по Ann Arbor и МПИ) и СФ-параметрами сосудов. Исходя из полученных данных, можно предположить, что в большей степени на ремоделирование сосудов у данной категории пациентов до начала ПХТ влияет именно наличие ФР ССЗ или доказанного ССЗ.

По данным проведенного исследования выяснено, что у пациентов из группы высокого КВТ-риска отмечается более выраженная ДЭ по результатам ФПГ и КВК. Выявленные корреляционные связи говорят о том, что сопутствующие ССЗ и СД несут существенный вклад в развитие эндотелиальной дисфункции. Также в современной литературе имеются данные, свидетельствующие

щие об ухудшении течения уже имеющихся ССЗ в связи с ремоделированием эндотелия на всех уровнях сосудистого русла [21].

У пациентов 1-й группы по данным ФПГ отмечается более высокое значение параметра aSI в сравнении со 2-й группой. Также у пациентов 2-й группы, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск, уровни NT-proBNP и TnI находятся в пределах референсных значений. Это, вероятно, связано с проводимой кардиопротективной терапией у пациентов 2-й группы, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В исследовании выявлены умеренные обратные корреляционные связи между уровнем СРБ и СФ-параметрами КВК и ФПГ, свидетельствующие о том, что повышение уровня СРБ потенциально может привести к нарушениям структуры и функции эндотелия у данной когорты пациентов. Ремоделирование сосудистой стенки непосредственно связано с патогенезом малоинтенсивного системного воспаления [22]. Хроническое системное воспаление, с одной стороны, и ДЭ, с другой, являются потенцирующими друг друга факторами, способствующими увеличению жесткости крупных артерий и их ремоделированию [23]. Хроническое системное слабовыраженное воспаление, определяемое при уровне СРБ менее 10 мг/л ($N < 5$ мг/л) является общим патогенетическим фактором в течении как онкологических заболеваний, так и ССЗ [24].

По результатам проведенного исследования было установлено, что повышение уровня ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) связано с ДЭ у пациентов с ЛПЗ, о чем свидетельствуют выявленные корреляционные связи. Данная гипотеза находит свое подтверждение в исследовании Н.О. Steinberg и соавт. [25], где приводились данные, свидетельствующие о том, что уровень ОХ и ЛПНП даже в верхних границах нормального диапазона может быть связан со значительным снижением эндотелийзависимой вазодилатации.

Повышение уровня NT-proBNP можно рассматривать в качестве самостоятельного активатора ДЭ на уровне микроциркуляторного русла. Выявленная в ходе работы корреляционная связь между уровнем NT-proBNP и параметром ПКСво является отражением данного предположения. Также согласно результатам Роттердамского исследования было установлено, что у пациентов с ретинопатией, не страдающих ССЗ, более высокие уровни NT-proBNP связаны с микрососудистым повреждением сетчатки [26]. Уровень TnI находится в пределах референсных значений у пациентов обеих групп, также не выявлены значимые корреляционные связи между TnI и СФ-параметрами сосудов по данным ФПГ и КВК.

В настоящее время ДЭ рассматривается как первичный механизм поражения сосудистой стенки с последующим ее ремоделированием, способствующий развитию и прогрессированию ССЗ. В ряде исследований доказано, что у пациентов с ЗНО после нескольких курсов противоопухолевой терапии усугубляется ДЭ [7, 18]. Следовательно, изучение функционального статуса эндотелия представляется важным компонентом, позво-

ляющим выявлять бессимптомных пациентов из групп разного КВТ-риска и разработать новые терапевтические и превентивные стратегии, которые могут значительно снизить риск развития сердечно-сосудистых событий в данной когорте больных. Таким образом, немаловажную роль играют мониторинг данных пациентов и оценка структурно-функциональных изменений эндотелия сосудов неинвазивными инструментальными методами на фоне проведения ПХТ.

Ограничения исследования: относительно небольшая выборка пациентов.

Заключение

У пациентов с ЛПЗ имеет место дисфункция эндотелия до начала ПХТ, обусловленная преимущественно наличием сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, ИМТ), сопутствующих ССЗ. При этом СФ-состояние сосудов исходно не зависит от стадии и течения ЛПЗ, уровня липидов и TnI. Однако выявлена взаимосвязь между СФ-изменениями сосудистого русла, СРБ и NT-proBNP. Целесообразно дальнейшее изучение данного аспекта, особенно в отношении риска развития васкулотоксичности на фоне проведения ПХТ с целью выявления пациентов с исходной ДЭ и своевременного назначения/коррекции кардиопротекторной терапии даже при условии исходного низкого/промежуточного КВТ-риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur. J. Cancer*. 2013;49(6):1374–403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
2. Terwoord J.D., Beyer A.M., Gutterman D.D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 2022;237:108116. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116
3. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S., Barac A., Blaes A., Cardinale D., Carver J., Dent S., Ky B., Lyon A.R., López-Fernández T., Fradley M.G., Ganatra S., Curigliano G., Mitchell J.D., Minotti G., Lang N.N., Liu J.E., Neilan T.G., Nohria A., O'Quinn R., Pusic I., Porter C., Reynolds K.L., Ruddy K.J., Thavendiranathan P., Valent P. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur. Heart J.* 2022;43(4):280–299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
4. Chong A.Y., Freestone B., Patel J., Lim H.S., Hughes E., Blann A.D., Lip G.Y. Endothelial activation, dysfunction, and damage in congestive heart failure and the relation to brain natriuretic peptide and outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2006;97(5):671–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.113
5. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., Boutouyrie P., Giannattasio C., Hayoz D., Pannier B., Vlachopoulos C., Wilkinson I., Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur. Heart J.* 2006;27(21):2588–605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
6. Hadi H.A., Carr C.S., Al Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vasc. Health Risk Manag.* 2005;1(3):183–98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1993955>
7. Буданова Д.А., Антюфеева О.Н., Ильгисонис И.С., Соколова И.Я., Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Гадаев И.Ю. Оценка динамики маркеров прямого повреждения и дисфункции миокарда, показателей дисфункции эндотелия у пациентов с индолентными лимфомами на фоне противоопухоле-

- вой терапии. *Кардиология*. 2020;60(11):49–56. [Budanova D.A., Antufeeva O.N., Ilgisonis I.S., Sokolova I.Ya., Belenkov Yu.N., Ershov V.I., Bochkarnikova O.V., Gadaev I.Yu. Assessment of the Dynamics of Markers for Direct Damage and Myocardial Dysfunction, Indicators of Endothelial Dysfunction in Patients With Indolent Lymphomas Before and After Anticancer Therapy. *Kardiologiya*. 2020;60(11):49–56. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1390
8. Salven P., Teerenhovi L., Joensuu H. A high pretreatment serum vascular endothelial growth factor concentration is associated with poor outcome in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90(8):3167–72. DOI: 10.1182/blood.V90.8.3167
 9. Shah N., Cabanillas F., McIntyre B., Feng L., McLaughlin P., Rodriguez M.A., Romaguera J., Younes A., Hagemeister F.B., Kwak L., Fayad L. Prognostic value of serum CD44, intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with indolent non-Hodgkin lymphomas. *Leuk. Lymphoma*. 2012;53(1):50–6. DOI: 10.3109/10428194.2011.616611
 10. Tocchetti C.G., Ameri P., de Boer R.A., D'Alessandra Y., Russo M., Sorriento D., Ciccarelli M., Kiss B., Bertrand L., Dawson D., Falcao-Pires I., Giacca M., Hamdani N., Linke W.A., Mayr M., van der Velden J., Zacchigna S., Ghigo A., Hirsch E., Lyon A.R., Görbe A., Ferdinandy P., Madonna R., Heymans S., Thum T. Cardiac dysfunction in cancer patients: beyond direct cardiomyocyte damage of anticancer drugs: novel cardio-oncology insights from the joint 2019 meeting of the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res*. 2020;116(11):1820–1834. DOI: 10.1093/cvr/cvaa222
 11. Tousoulis D., Papageorgiou N., Latsios G., Siasos G., Antoniadis C., Stefanadis C. C-reactive protein and endothelial dysfunction: gazing at the coronaries. *Int. J. Cardiol*. 2011;152(1):1–3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.07.067
 12. Chong A.Y., Blann A.D., Patel J., Freestone B., Hughes E., Lip G.Y. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure: relation of flow-mediated dilation to circulating endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide. *Circulation*. 2004;110(13):1794–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000143073.60937.50
 13. El Sabbagh A., Prasad M., Zack C.J., Widmer R.J., Karon B.S., Lerman A., Jaffe A.S. High-Sensitivity Troponin in Patients With Coronary Artery Endothelial Dysfunction. *J. Invasive Cardiol*. 2018;30(11):406–410
 14. Higashi Y. Endothelial Function in Dyslipidemia: Roles of LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol and Triglycerides. *Cells*. 2023;12(9):1293. DOI: 10.3390/cells12091293
 15. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Кожевникова М.В., Кириченко Ю.Ю. Сосудистые нарушения на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний. *Кардиология*. 2018;58(9S):4–9. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Kozhevnikova M.V., Kirichenko Y.Y. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Kardiologiya*. 2018;58(9S):4–9. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2565
 16. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J. et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J*. 2022;43(41):4229–4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
 17. Рекомендации ESC 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. 2021 [ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155
 18. Кириченко Ю.Ю., Ильгисонис И.С., Иванова Т.В., Золотухина А.С., Хабарова Н.В., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):2923. [Kirichenko Yu.Yu., Ilgisonis I.S., Ivanova T.V., Zolotukhina A.S., Khabarova N.V., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Cardiovascular toxicity of antitumor therapy: effect on myocardial and vascular remodeling. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):2923. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2923
 19. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J.E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994;24(2):471–6. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90305-0
 20. Hamdy O., Ledbury S., Mullooly C., Jarema C., Porter S., Ovalle K., Moussa A., Caselli A., Caballero A.E., Economides P.A., Veves A., Horton E.S. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2119–25. DOI: 10.2337/diacare.26.7.2119
 21. Brainin P., Frestad D., Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol*. 2018;254:1–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.052
 22. Wong B.W., Meredith A., Lin D., McManus B.M. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can. J. Cardiol*. 2012;28(6): 631–41. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.06.023
 23. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(4):32–36. [Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(4):32–36. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-4-32-36
 24. Салахеев Е.Ю., Щендрыгина А.А., Соколова И.Я., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И. и др. Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и параметров функционального состояния левого предсердия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне программной химиотерапии. *Клиническая медицина*. 2023;101(1):55–62. [Salakheeva E.Yu., Shchendrygina A.A., Sokolova I.Ya., Zhdanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I. et al. Correlation between the level of C-reactive protein and the parameters of the functional state of the left atrium with lymphoproliferative diseases against the background of chemotherapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(1):55–62. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-1-55-62
 25. Steinberg H.O., Bayazeed B., Hook G., Johnson A., Cronin J., Baron A.D. Endothelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. *Circulation*. 1997;96:3287–3293. DOI: 10.1161/01.cir.96.10.3287
 26. Mutlu U., Ikram M.A., Hofman A., de Jong P.T., Klaver C.C., Ikram M.K. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide is related to retinal microvascular damage: The Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016;36(8):1698–702. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307545

Поступила 23.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах/Information about the authorsКаримов Рамзулло Рахимович (Ramzullo R. Karimov) — <https://orcid.org/0009-0000-9431-6054>Салахеева Екатерина Юрьевна (Ekaterina Yu. Salakheeva) — <https://orcid.org/0000-0003-4323-9671>Буданова Дарья Александровна (Darya A. Budanova) — <https://orcid.org/0000-0001-6324-2371>Антофеева Ольга Николаевна (Olga N. Antufeeva) — <https://orcid.org/0000-0003-4268-3076>Бочкарникова Ольга Валентиновна (Olga V. Bochkarnikova) — <https://orcid.org/0000-0001-9316-6920>Привалова Елена Витальевна (Elena V. Privalova) — <https://orcid.org/0000-0001-6675-7557>Беленков Юрий Никитич (Yuri N. Belenkov) — <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>Ильгисонис Ирина Сергеевна (Irina S. Ilgisonis) — <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2024

Шептулин А.А.¹, Кириловский А.А.², Кириловская К.С.¹

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА: НАСКОЛЬКО ОНИ РЕАЛЬНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ?

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

²АО «Семейный доктор», Москва, Россия

В представленной статье обсуждается риск возникновения побочных эффектов при применении ингибиторов протонного насоса (ИПН): инфекционных осложнений (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, Clostridium difficile-ассоциированная болезнь, спонтанный бактериальный перитонит, внебольничная пневмония), рак желудка, инфаркт миокарда, гипомagnesемия, дефицит железа и витамина B₁₂, поражение почек, переломы костей, деменция, болезнь Альцгеймера. Анализ литературы свидетельствует о слабой причинной связи возникновения данных заболеваний с приемом ИПН. Тем не менее необходимо стремиться к назначению данных препаратов в минимальной эффективной дозе и возможно более короткое время.

Ключевые слова: ингибиторы протонного насоса; побочные эффекты; безопасность применения.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кириловский А.А., Кириловская К.С. Побочные эффекты ингибиторов протонного насоса: насколько они реальны в клинической практике? *Клиническая медицина*. 2024;102(1):57–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-57-61>

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

Arkadiy A. Sheptulin¹, Kirilovsky A.A.², Kirilovskaya K.S.¹

SIDE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS: HOW REAL ARE THEY IN CLINICAL PRACTICE?

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

²Family Doctor, Moscow, Russia

The presented article discusses the risk of side effects when using proton pump inhibitors (PPI): infectious complications (small intestinal bacterial overgrowth, Clostridium difficile-associated disease, community-acquired pneumonia, spontaneous bacterial peritonitis), stomach cancer, myocardial infarction, hypomagnesemia, iron and vitamin B₁₂ deficiency, kidney damage, bone fractures, dementia, Alzheimer's disease. An analysis of the literature indicates a weak causal relationship between the occurrence of these diseases and the use of PPI. Nevertheless, it is necessary to strive for the appointment of these drugs in the minimum effective dose and for as short a time as possible.

Key words: proton pump inhibitors; side effects; safety of application

For citation: Sheptulin A.A., Kirilovsky A.A., Kirilovskaya K.S. Side effects of proton pump inhibitors: how real are they in clinical practice? *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):57–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-57-61>

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 30.08.2023

Accepted 26.09.2023

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) широко применяются в повседневной клинической практике для лечения кислотозависимых заболеваний (язвенной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии), синдрома Золлингера–Эллисона, для профилактики эрозивно-язвенных поражений при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы такие препараты этой группы, как омепразол, лансопразол, декслансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол.

Если короткие курсы терапии данными лекарственными средствами считаются вполне безопасными, то длительный прием этих препаратов в течение нескольких месяцев и даже лет несет с собой риск различных побочных эффектов, в связи с чем в литературе появились такие термины, как «избыточный прием» (overuse) и «уход от применения» (deprescribing), представляющий собой ступенчатое снижение дозы ИПН вплоть до полной отмены, если больной больше не нуждается в их длительном приеме [1]. Ниже будут рассмотрены основные побочные эффекты, которые связываются с применением ИПН.

В первую очередь следует остановиться на инфекционных осложнениях. Как известно, соляная кислота оказывает бактерицидное действие, препятствуя размножению различных бактерий. Гипохлоргидрия, возникающая при лечении ИПН (а прием одной стандартной дозы данных препаратов поддерживает показатели внутрижелудочного pH > 4 на протяжении 15–21 ч [2]), может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке, под которым понимается количественное повышение содержания бактерий в тощей кишке > 10⁴ колониестимулирующих единиц (КОЕ)/мл и в подвздошной кишке > 10⁷ КОЕ/мл, а также качественное изменение состава микрофлоры тонкой кишки со сдвигом в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов. СИБР в тонкой кишке диагностируют по результатам посева аспирата тощей кишки, в котором обнаруживается увеличение содержания бактерий (> 10⁵ КОЕ/мл), а также неинвазивных водородных дыхательных тестов с глюкозой и лактулозой. Способность ИПН вызывать СИБР в тонкой кишке подтверждена многочисленными исследованиями, а также данными нескольких метаанализов и систематических обзоров [3, 4].

Показана связь между приемом ИПН и развитием *Clostridium difficile* (CD) ассоциированной болезни, которая подтверждается высеиванием культуры бактерий, а также иммуноферментным методом, выявляющим токсины А и В этих микроорганизмов. Так, E.G. McDonald и соавт. [5] определяли у 754 больных с CD-ассоциированной болезнью частоту рецидивов этой инфекции в течение 90 дней после ее успешного лечения на фоне продолжающегося приема ИПН. Относительный риск возникновения рецидивов инфекции CD оказался повышенным. Метаанализ 39 исследований свидетельствовал о наличии статистически значимой ассоциации между приемом ИПН и развитием данной инфекции. При этом риск развития ее рецидивов на фоне продолжающегося приема ИПН был также повышен [6].

8 метаанализов и систематических обзоров исследований, проведенных с 2000 по 2020 г. в США, Канаде, европейских странах и Азии, подтвердили достоверную связь между приемом ИПН и возникновением инфекции CD. В 2017 г. об этом официально заявило Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [7].

К инфекционным осложнениям, которые могут возникать при применении ИПН у пациентов с циррозом печени, протекающим с асцитом, относят спонтанный бактериальный перитонит, ключевую роль в развитии которого играет транслокация бактерий из кишечника в асцитическую жидкость. Два метаанализа продемонстрировали двух- и трехкратное повышение риска возникновения спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени, осложненном асцитом, что, однако, не было подтверждено другими авторами [8].

Значение приема ИПН в развитии внебольничной пневмонии оценивается противоречиво. Опубликованы результаты когортных исследований, метаанализы, исследования в режиме «случай–контроль», которые

свидетельствуют о повышенном риске развития внебольничной пневмонии у пациентов, получающих ИПН, обусловленном, предположительно, бактериальным обсеменением желудочного содержимого и его попаданием в бронхиальное дерево. Однако другие исследования не подтвердили наличие ассоциации между приемом ИПН и возникновением внебольничной пневмонии [8].

Систематический обзор и метаанализ 14 исследований показал, что прием ИПН ассоциируется со статистически достоверным повышением риска заболеваемости инфекцией COVID-19, неблагоприятным течением этого заболевания, более высокими показателями смертности [9].

Метаанализ 16 исследований, включавших 1920 пациентов, длительно получавших ИПН, показал, что у таких больных отмечается *повышение уровня гастрина*, который стимулирует пролиферацию энтерохромафинных клеток, вызывая их гиперплазию и потенциально увеличивая риск развития нейроэндокринных опухолей [10]. Гипергастринемия при приеме ИПН определяет и «*феномен рикошета*» — повышение секреции соляной кислоты выше исходного уровня при резком прекращении приема ИПН [8].

Большое число работ было посвящено возможной связи приема ИПН с повышенным риском возникновения *рака желудка*. Метаанализ, включавший 11 наблюдательных исследований, позволил сделать заключение, что ИПН увеличивают вероятность развития рака желудка [11]. Н. Guo и соавт. [12] провели систематический обзор и метаанализ 24 исследований, включавших 8 066 349 человек, разделенных на 2 группы — получавших и не получавших ИПН. У получавших ИПН относительный риск развития рака желудка был более высоким, чем у не получавших. При этом достоверная положительная корреляция была отмечена между приемом ИПН и риском развития некардиального рака желудка. В отношении риска развития колоректального рака какой-либо зависимости от приема ИПН выявлено не было.

Метаанализ 18 исследований (4 348 905 пациентов) свидетельствовал о том, что длительный прием ИПН достоверно повышает частоту некардиального рака желудка и незначительно увеличивает риск развития рака кардиального отдела [13]. N. Brusselsaers и соавт. [14] наблюдали 797 067 пациентов, получавших ИПН не менее 180 дней. При этом определялся стандартизированный риск заболеваемости (CP3, standardized incidence ratio, SIR). CP3 раком желудка был повышен более чем в 3 раза как у мужчин, так и у женщин и в разных возрастных группах, но особенно у пациентов моложе 40 лет (CP3 = 22,76). Повышенный риск касался как рака субкардиального отдела, так и рака других отделов желудка.

Вместе с тем не во всех работах была отмечена повышенная частота рака желудка при приеме ИПН. Так, в уже упоминавшемся метаанализе 16 исследований [10] у *Helicobacter pylori*-позитивных больных, получавших ИПН, была больше выражена атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка, но ни одного случая развития опухоли обнаружено не было.

По мнению некоторых авторов, существует определенная предубежденность (*bias*) в оценке случаев развития рака желудка. ИПН часто назначаются больным с синдромом диспепсии, среди которых встречаются пациенты, у которых под маской синдрома диспепсии протекает рак желудка. Такая ситуация обозначается как «обратная причинно-следственная связь» (*inverse causality*) [15]. Сказанное подтверждается данными о связи относительного риска возникновения рака желудка с продолжительностью приема ИПН. При длительности лечения менее 1 года он составил 6,33, а при продолжительности приема более 3 лет — 1,25 [13]. Такую диспропорцию можно объяснить только тем, что в момент назначения ИПН у части больных уже был рак желудка.

Спорной остается связь между приемом ИПН и риском развития *основных сердечно-сосудистых осложнений* (*major adverse cardiovascular events, MACE*). С.-J. Shih и соавт. [16] наблюдали 126 367 больных, принимавших ИПН, и такое же число пациентов, не получавших эти препараты. Через 120 дней наблюдения относительный риск развития *инфаркта миокарда* в первой группе оказался в 1,58 раза выше, чем во второй. При этом однако число больных, которых нужно было пролечить ИПН, чтобы у 1 пациента возник инфаркт миокарда, составило 4357 человек. Предполагают, что ИПН повышают риск инфаркта миокарда за счет неблагоприятного действия на клетки эндотелия коронарных сосудов [17]. В свою очередь, D. Jeridi и соавт. [18] провели метаанализ 10 исследований, включавших 53 302 пациента, который показал, что ИПН не повышают частоту инфарктов, инсультов и смерти от основных сердечно-сосудистых осложнений.

Отдельно рассматривается вопрос о совместном приеме антитромбоцитарного препарата клопидогрела и ИПН, которые назначаются с целью профилактики желудочно-кишечных кровотечений. При совместном приеме этих препаратов нарушается образование активных метаболитов клопидогрела вследствие его конкуренции с ИПН за систему цитохрома P450. У 131 412 больных, перенесших чрескожные вмешательства на коронарных артериях, оценивалась частота инфаркта миокарда и других основных сердечно-сосудистых осложнений. При этом было отмечено, что при совместном приеме ИПН и клопидогрела риск возникновения данных осложнений был достоверно выше, чем у пациентов, получавших только клопидогрел [18]. В то же время метаанализ 3 рандомизированных контролируемых исследований и 4 когортных исследований, включавших 9932 пациентов, не выявил различий в частоте основных сердечно-сосудистых осложнений у больных, получавших монотерапию клопидогрелом и клопидогрел в сочетании с ИПН [19].

Ряд работ был посвящен возможности развития *печеночной энцефалопатии* при приеме ИПН больными циррозом печени. Систематический обзор и метаанализ 10 исследований показал, что у пациентов с циррозом печени, принимавших ИПН, риск развития печеночной энцефалопатии был выше, чем у непринимавших. Особенно высоким был этот риск у больных, перенесших операцию

трансъюгулярного портосистемного шунтирования [20]. Y.-C. Kuan и соавт. [21] наблюдали 13 195 пациентов с декомпенсированным циррозом печени и установили, что риск развития печеночной энцефалопатии зависел от длительности приема ИПН. Особенно высоким он оказался в тех случаях, когда она превышала 28 дней.

Большое число исследований было посвящено *поражению почек* при приеме ИПН. Так, S. Nochaiwong и соавт. [22] провели систематический обзор и метаанализ, касающиеся риска развития при приеме ИПН острого повреждения почек (*acute kidney injury*), острого интерстициального нефрита, хронической болезни почек (*chronic kidney disease*), последней стадии болезни почек (*end-stage renal disease*). В систематический обзор и метаанализ были включены 4 когортных исследования и 5 исследований в режиме «случай–контроль», включавших в себя 2,6 млн пациентов, из которых 534 003 больных получали ИПН. Авторы обнаружили, что у больных, принимавших ИПН, по сравнению с непринимавшими отмечался достоверно более высокий риск возникновения острого повреждения почек, хронической болезни почек, острого интерстициального нефрита и последней стадии болезни почек. При этом авторы подчеркнули, что данные выводы были сделаны на основании наблюдательных исследований, что определило их невысокую доказательную базу. Повышенный риск развития острого повреждения почек, острого интерстициального нефрита и хронической болезни почек у больных, принимавших ИПН, по сравнению с непринимавшими был отмечен и другими авторами [23–26]. При этом, однако, было подчеркнуто, что уровень доказательности связи острого повреждения почек и хронической болезни почек с приемом ИПН был невысоким, а причина изменений, возникающих в почках, осталась неустановленной [27, 28].

У больных, принимающих ИПН, изучалось также нарушение поступления в организм ряда веществ. Так, у этих пациентов был отмечен риск возникновения *гипомагниемии*, связанный с недостаточным всасыванием магния в кишечнике, обусловленным нарушением экспрессии белков-транспортёров, а также изменением состава микробиоты на фоне приема ИПН [29].

Как известно, поступающее с пищей железо является трехвалентным (Fe^{3+}). Оно всасывается в проксимальных отделах тонкой кишки после превращения в двухвалентное железо (Fe^{+2}), которое осуществляется в присутствии соляной кислоты. Снижение ее секреции под действием ИПН потенциально может привести к *нарушению всасыванию железа* и развитию железодефицитной анемии. Однако опубликованные в литературе данные носят противоречивый характер, и в большинстве работ оно не считается клинически значимым [8].

Гипохлоридрия, возникающая при применении ИПН, может приводить к нарушению связывания внутреннего фактора Касла с витамином B_{12} . Было показано, что прием ИПН в течение 2 лет и более, особенно в высоких дозах, повышает риск развития B_{12} -дефицитной анемии [30]. Систематический обзор свидетельствовал о том, что у больных, длительно получающих ИПН,

возникают достоверные изменения биомаркеров, указывающих на дефицит витамина B₁₂, а именно повышение концентрации гомоцистеина и метилмалоновой кислоты в крови [31]. В то же время, W.P.J. den Elzen и соавт. [32] обнаружили, что уровень витамина B₁₂ в крови, а также объем эритроцитов у больных старше 65 лет, принимавших ИПН свыше 3 лет, достоверно не отличались от соответствующих показателей в контрольной группе.

Результаты исследований в режиме «случай–контроль» и данные метаанализов позволили сделать заключение, что пациенты, принимающие длительное время высокие дозы ИПН, характеризуются повышенной хрупкостью костной ткани с нередким возникновением *переломов* (в частности, бедренной кости). Факторами, приводящими к развитию переломов при приеме ИПН, могут быть гипергастринемия, снижение всасывания кальция и магния, нарушение выработки паратгормона [33].

В некоторых работах изучалась связь приема ИПН с развитием *деменции и болезни Альцгеймера*. Как известно, у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается накопление в ткани головного мозга протеина амилоидбета. Указанный протеин разрушается в кислых лизосомах, которые ацидифицируются протонными помпами. Существует точка зрения, что при приеме ИПН лизосомы становятся менее ацидофильными, и их способность разрушать данный протеин нарушается. Однако опубликованные в литературе данные, касающиеся возможной ассоциации болезни Альцгеймера с приемом ИПН, оказались противоречивыми. С одной стороны, есть работы, свидетельствующие о том, что прием ИПН может повышать риск развития деменции. С другой стороны, отмечается, что этот риск при приеме ИПН может даже снижаться [8]. Метаанализ 6 когортных исследований показал отсутствие различий в частоте болезни Альцгеймера и деменции у больных, получавших и не получавших ИПН [34].

В целом было отмечено, что связь с приемом ИПН таких заболеваний, как переломы костей, инфекции желудочно-кишечного тракта, внебольничная пневмония, рак желудка, поражение почек, гипомagneмизм, дефицит железа и витамина B₁₂, является слабой [8].

Известный американский гастроэнтеролог М.Ф. Ваезу, много занимавшийся применением ингибиторов протонного насоса, пришел в итоге к следующему заключению: «Анализ осложнений, приписываемых ИПН, проведенный с помощью оценки критериев, свидетельствующих о наличии причинной связи, показал, что умеренная положительная связь существует лишь между приемом ИПН и развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (включая *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь. Связь между приемом ИПН и возникновением остальных осложнений оказалась слабой и обусловленной главным образом изъянами дизайна исследования...». «Стоит на минутку сделать шаг назад и оценить создавшуюся ситуацию. Мы рекомендуем руководствоваться здравым смыслом (common-sense approach). Больные, у которых есть строгие показания, должны принимать ИПН в наи-

более низкой эффективной дозе и максимально короткое время. Обращаемся к исследователям, прессе, редакторам медицинских и научных журналов с просьбой не нагнетать "эпидемию страха" и не публиковать непроверенные данные и результаты исследований низкого качества. Причинная связь большинства побочных эффектов с приемом ИПН слаба и несущественна» [35].

Таким образом, завершая обзор литературы, посвященной связи различных заболеваний с приемом ИПН, можно сделать заключение о том, что в большинстве случаев она оказывается слабой. Тем не менее необходимо стремиться к назначению больным минимально эффективной дозы данных препаратов и, по возможности, к переводу пациентов с их постоянного приема на режим приема «по требованию». Это позволит минимизировать риск возникновения побочных эффектов, связанных с приемом ИПН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Turner J.P., Thompson W., Reeve E., Bell J.S. Deprescribing proton pump inhibitors. *Aust. J. Gen. Pract.* 2022;51(11):845–848. DOI: 10.31128/AJGP-07-22-649
2. Strand D.S., Kim D., Peura D.F. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37. DOI: 10.5009/gnl15
3. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J. Gastroenterol.* 2015;21(22):6817–6819. DOI: 10.3748/wjg.v21.i22.6817
4. Kiecka A., Szczanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation: current knowledge and potential restoration by probiotics. *Pharmacol. Rep.* 2023;75(4):791–804. DOI: 10.1007/s43440-023-00489-x
5. McDonald E.G., Milligan J., Frenette C., Lee T.C. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern. Med.* 2015;175(5):784–791. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.4
6. Kwok C.S., Arthur A.S., Anibueze C.I., Sungh S., Cavalkazzi R., Loke Y.K. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(7):1011–1019. DOI: 10.1038/ajg.2012.108
7. Tawam D., Baladi M., Jungsuwadee P., Earl G., Han J. The positive association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Innov. Pharm.* 2021;12(1):10.24926/iip.v12i1.3439. DOI: 10.24926/iip.v12i1.3439
8. Haastrup P.F., Thompson W., Sondergaard J., Jarbol D.E. Side effects of long-term proton pump inhibitor use: A review. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2018;123(2):114–121. DOI: 10.1111/bcpt.13023
9. Fatima K., Almas T., Lakhani S. Jahangir A., Ahmed A. Siddiqui A. et al. The use of proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022;7(3):37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037
10. Lundell L., Vieth M., Gibson F., Nagy P., Kahrilas P.J. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015;42(6):649–663. DOI: 10.1111/apt.13324
11. Ahn J.S., Eom C.-S., Jeon C.S., Park S.M. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(16):2560–2568. DOI: 10.3748/wjg.v19.i16.2560
12. Guo H., Zhang R., Zhang P. Chen Z., Hua Y., Huang X., Li X. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1129948. DOI: 10.3389/fphar.2023.1129948
13. Gao H., Li L., Geng K., Teng C., Chen Y., Chu F., Zhao Y. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(49):e32228. DOI: 10.1097/MD.00000000000032228

14. Brusselaers N., Wahlin K., Engstrand L., Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017739
15. Crafa P., Franceschi M., Rodrigues-Castro K.I., Franzoni L., Russo M., Brandimarte G. et al. PPIs and gastric cancer: any causal relationship? *Biomed*. 2023;94(3):e2023096. DOI: 10.23750/abm.v94i3.14105
16. Shih C.-J., Chen Y.-T., Ou S.-Y., Li S.-Y., Chen T.-J., Wang S.-J. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2014;177(1):292–297. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.036
17. Ariel H., Cooke J.P. Cardiovascular risk of proton pump inhibitors. *Methodist Debakey Cardiovasc. J*. 2019;15(3):214–219. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-21418
18. Lee D., Kim J.S., Kim B.J., Shin S.Y., Kim D.B., Ahn H.S. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e27411. DOI: 10.1097/MD.00000000000027411
19. Han Y.-Y., Li Z.-X., Duan R. Efficacy and safety of proton pump inhibitors combined with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2021;22(1):167–174. DOI: 10.31083/j.rcm.2021.01.296
20. Shi D., Zhou Z., Dai Y., Pan X., Cao Q. Proton pump inhibitor therapy and hepatic encephalopathy risk in cirrhotic patients: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Drug Investig*. 2019;39(9):847–856. DOI:10.1007/s40261-019-00810-8
21. Kuan Y.-C., Huang K.-W., Lin C.-L., Luo J.-C., Kao C.-H. Short-term proton pump inhibitor use and hepatic encephalopathy risk in patients with decompensated cirrhosis. *J. Clin. Med*. 2019;8(8):1108. DOI: 10.3390/jcm8081108
22. Nochaiwong S., Ruengorn C., Awiphan R., Koyratkoson K., Chasai C., Noppakun K. et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2018;33(2):331–342. DOI: 10.1093/ndt/gfw470
23. Hart E., Dunn T.E., Feuerstein S., Jacobs D.M. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2019;39(4):443–453. DOI: 10.1002/phar.2235
24. Morschel C.F., Mafra D., Carraro Eduardo J.C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J. Bras. Nefrol*. 2018;40(3):301–306. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021
25. Schiff H., Al-Nemem E., Lang S.M. Proton-pump inhibitors and chronic kidney disease: Hidden consequences of an inappropriate drug use? *Saudi J. Kidney Dis. Transpl*. 2020;31(2):312–319. DOI: 10.4103/1319-2442.284005
26. Guedes J.V.M., Aquino J.A., Castro T.L.B., de Morais F.A., Baldoni A.O., Belo V.S., Otoni A. Omeprazole use and risk of chronic kidney disease evolution. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229344 DOI: 10.1371/journal.pone.0229344
27. Kamal F., Khan M.A., Molnar M.Z., Howden C.W. The association between proton pump inhibitor use with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018;52(6):468–476. DOI: 10.1097/MCG.000000000000103528
28. Cheema E. Investigating the association of proton pump inhibitors with chronic kidney disease and its impact on clinical practice and future research: a review. *J. Pharm. Policy Pract*. 2019;12:6. DOI: 10.1186/s40545-019-0167-0
29. Gommers L.M.M., Hoenderop J.G., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2022;235(4):e13846. DOI: 10.1111/apha.13846
30. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley D.A. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435–2442. DOI: 10.1001/jama.2013.280490
31. Swarnakari K.M., Bai M., Manoharan M.P., Raja R., Jamil A., Csendes D. et al. The effects of proton pump inhibitors in acid hypersecretion-induced vitamin B₁₂ deficiency: A systematic review (2022). *Cureus*. 2022;14(11):e31672. DOI: 10.7759/cureus.31672
32. den Elzen W.P.J., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souverein J.H.M., le Cessie S., Assendelft J., Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008;27(6):491–497. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x
33. Brigant S.J., Naciu A.V., Tabacco G., Cesareo R., Napoli N., Trimboli P. et al. Proton pump inhibitors and fractures in adults: A critical appraisal and review of the literature. *J. Endocrinol*. 2021;2021:8902367. DOI: 10.1155/2021/8902367
34. Li M., Luo Z., Yu S., Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14422. DOI: 10.1097/MD.00000000000014422
35. Vaezy M.F., Yang Y.-X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.047

Поступила 30.08.2023
Опубликована 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

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

Arkadiy A. Sheptulin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Кириловский Алексей Александрович — врач-терапевт АО «Семейный доктор»

Aleksey A. Kirilovsky — physician at JSC “Family Doctor”

Кириловская Ксения Сергеевна — клинический ординатор кафедры общей врачебной практики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Ksenia S. Kirilovskaya — clinical resident of the Department of General Medical Practice of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

Зайцев А.А.^{1,2,4}, Брико Н.И.³, Акимкин В.Г.⁴, Шубин И.В.⁵

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В ОСОБЫХ ГРУППАХ РИСКА: СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

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

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁵ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Пневмококковая инфекция является серьезной проблемой для практического здравоохранения. После пандемии COVID-19 отмечается существенный рост заболеваемости бактериальными инфекциями, а пневмококк остается основным возбудителем во всех возрастных группах. У военнослужащих именно пневмококковая пневмония является наиболее частой тяжелой патологией, требующей значительных усилий по лечению пациентов. Вакцинопрофилактика становится важнейшим звеном в снижении заболеваемости, а главное, в существенном уменьшении случаев инвазивной пневмококковой инфекции, характеризующейся высокой летальностью. В настоящее время разработаны современные подходы к режимам вакцинации у взрослых, что нашло свое отражение в публикации.

Ключевые слова: пневмококковая инфекция; медицинские работники; военнослужащие; эпидемиология; вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Зайцев А.А., Брико Н.И., Акимкин В.Г., Шубин И.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в особых группах риска: современные клинические рекомендации. *Клиническая медицина*. 2023;102(1):62–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-62-68>

Для корреспонденции: Зайцев Андрей Алексеевич — e-mail: a-zaicev-a@yandex.ru

Andrey A. Zaitsev^{1,2,4}, Nikolai I. Briko³, Vasily G. Akimkin⁴, Igor V. Shubin⁵

VACCINAL PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTION IN RISK GROUPS: CURRENT CLINICAL GUIDELINES

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Medical Institute of Continuing Education of «Russian Biotechnology University (ROSBIOTECH)», Moscow, Russia

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

⁴Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University) of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Pneumococcal infection is a serious problem for practical healthcare. After the COVID-19 pandemic, there has been a significant increase in bacterial infections incidence, with pneumococcus remaining the main causative agent in all age groups. Among military personnel, pneumococcal pneumonia is the most common severe pathology requiring significant efforts in patient treatment. Vaccination remains an important factor in reducing the incidence of disease, and most importantly, in significant reduction of cases of invasive pneumococcal infection, which is characterized by high mortality. Currently, modern approaches to vaccination regimens in adults have been developed, which are reflected in this publication.

Key words: pneumococcal infection; healthcare workers; military personnel; epidemiology; vaccination.

For citation: Zaitsev A.A., Briko N.I., Akimkin V.G., Shubin I.V. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in risk groups: current clinical guidelines. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(1):62–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-62-68>

For correspondence: Zaitsev Andrey Alekseevich — e-mail: a-zaicev-a@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.08.2023

Accepted 26.09.2023

Пневмококковые инфекции (ПИ) до настоящего времени остаются актуальной проблемой как для гражданского, так и военного здравоохранения [1]. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) после COVID-19 находится на высоком уровне, и если мы говорим о военнослужащих, то вновь появились случаи фатального

течения пневмонии, в том числе среди военнослужащих по призыву [1–3]. *Streptococcus pneumoniae*, вне всякого сомнения, остается самым актуальным возбудителем как нетяжелой, так и тяжелой ВП — по данным исследований он фигурирует в 30–50% случаев микробиологических находок [3–5]. Очевидно, что именно пневмококк

по-прежнему является и основным патогеном у молодых пациентов из организованных коллективов, переносящих тяжелую пневмонию с сепсисом [2, 3].

Факторы вирулентности пневмококка — полисахаридная капсула и белки, отвечающие за адгезию к эпителию дыхательных путей [6, 7]. Выработка защитных специфических антител во время переносимого больным заболевания или вследствие вакцинации происходит именно в отношении антигенов полисахаридной капсулы *S. pneumoniae*. На сегодняшний день нам известно более 100 антигенных вариантов капсульных полисахаридов (серотипов) пневмококка. Серотипы *S. pneumoniae* в свою очередь различаются по форме и тяжести вызываемых ими инфекций, а также по степени устойчивости к антимикробным препаратам. Распространение тех или иных серотипов пневмококка зависит от многих факторов. В их числе широта охвата населения пневмококковой вакцинацией, существующая практика антимикробной терапии, возраст пациента, географическое местоположения, сезон и проч. Но чрезвычайно важно понимать, что 80% наиболее тяжелых инвазивных ПИ, включая пневмонию с бактериемией, обусловлены в основном 20 серотипами пневмококка, что открывает возможности для эффективной вакцинопрофилактики [6, 7].

Иммунный ответ в отношении *S. pneumoniae* является типоспецифическим, то есть формируется в ответ только на конкретный полисахарид. Поэтому на сегодняшний день именно капсульные полисахариды являются основной мишенью для разработки вакцин.

Патогенез ПИ связан с адгезией и колонизацией пневмококка на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. Далее при наличии благоприятных условий (вирусная инфекция, тропная к эпителию нижних отделов респираторного тракта, чаще всего грипп, переохлаждение, стрессовые факторы и т.д.) происходит распространение *S. pneumoniae* с развитием той или иной клинической формы заболевания.

Выделяют следующие формы ПИ [6–8]: а) здоровое назофарингеальное носительство; б) местные (неинвазивные) формы (синусит, конъюнктивит, отит, внебольничная пневмония); в) системные (инвазивные) случаи ПИ (пневмония, протекающая с бактериемией, менингит, перитонит, артрит, эндокардит, сепсис).

ПИ, как правило, протекает в виде спорадических случаев, но возможны и вспышки заболевания, что характерно для организованных коллективов (военнослужащие по призыву) [8, 9]. Важным условием для такого распространения ПИ является скученность пребывания личного состава. В подобного рода условиях имеются предпосылки к существенному увеличению числа лиц с носительством *S. pneumoniae*. По данным ряда исследований, процент носительства пневмококка в военных коллективах (особенно во время их формирования) крайне высокий — 23–42% [10–12]. С практической точки зрения важно понимать, что основным триггером распространения носительства пневмококка является использование военнослужащими одной посуды, например одной бутылки или кружки с водой [12]. Наиболее высокий процент носительства

пневмококка регистрируется в период формирования военных коллективов, а также зимой [3, 9, 10].

Известно, что вновь прибывшие в воинский коллектив военнослужащие являются высокочувствительными к пневмококковой инфекции, так как только 15% из них имеют защитный уровень антител к наиболее распространенным серотипам *S. pneumoniae*. В свою очередь, неблагоприятное сочетание распространенного носительства пневмококка с повышенными психоэмоциональными и физическими нагрузками у новобранцев значительно увеличивает риск заболеваемости пневмонией [2, 3, 8–10].

Вакцины

С целью профилактики ПИ у взрослых лиц применяются пневмококковые вакцины двух типов: полисахаридная (пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина — ППВ23); конъюгированная (13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина — ПКВ13) [6, 7, 13, 14].

Конъюгированные вакцины формируют Т-зависимый иммунный ответ, обусловленный соединением полисахаридов с белком-носителем. Таким образом, особенностью конъюгированных вакцин являются: а) хорошая распознаваемость антигена иммунной системой; б) стимуляция высокого антительного ответа с выработкой долговременной иммунологической памяти. Состав вакцины состоит из полисахаридов 13 серотипов *S. pneumoniae*. Профилактическая эффективность ПКВ13 у взрослых в возрасте 65 лет и старше в отношении пневмонии достигает 45,6%; эффективность против инвазивной пневмококковой инфекции, вызванной серотипами, входящими в вакцину, — 75% [6, 7, 13].

ППВ23 состоит из капсульных полисахаридов 23 серотипов *S. pneumoniae*. Уровень серотип-специфических антител после вакцинации ППВ23 снижается через 5–10 лет, продолжительность иммунитета у лиц старше 65 лет после первичной вакцинации — 5 лет. Современная позиция экспертов насчет ППВ23 следующая: ее применение как у лиц старше 60 лет, так и более молодых (но не имеющих иммунокомпрометирующих состояний или заболеваний) характеризуется сравнимой с конъюгированной вакциной эффективностью в отношении профилактики именно тяжелых инвазивных форм ПИ [13, 14]. Поэтому использование ППВ23 наиболее целесообразно с целью повышения эффективности вакцинации (за счет перекрытия большего числа серотипов пневмококка) у взрослых из групп риска в режиме последовательного введения после ПКВ13.

В Российской Федерации в настоящее время разрешены к применению следующие вакцины против ПИ:

- 1) полисахаридная вакцина ППВ23 (Пневмовакс 23);
- 2) конъюгированные вакцины:
 - 10-валентная ППВ10 (Синфлорикс) — применяется для иммунизации детей в возрасте от 6 нед. до 5 лет;
 - 13-валентная конъюгированная вакцина ПКВ13 (Превенар 13);
 - новая отечественная конъюгированная 13-валентная вакцина ПКВ13 (Пнемотекс).

Сравнительная характеристика полисахаридных и конъюгированных вакцин**Comparative characteristics of polysaccharide and conjugate vaccines**

Полисахаридная вакцина/Polysaccharide vaccine	Конъюгированная вакцина/Conjugate vaccine
Очищенный капсулярный полисахарид/Purified capsular polysaccharide	Капсулярный полисахарид, конъюгированный с белком-носителем/Capsular polysaccharide conjugated with a carrier protein
Эффективность в профилактике инвазивных ПИ, вызванных вакцино-специфичными серотипами/Efficacy in preventing invasive IP caused by vaccine-specific serotypes	Эффективность в профилактике инвазивных ПИ, а также в профилактике пневмонии и средних отитов, вызванных вакцино-специфичными серотипами пневмококка/Efficacy in preventing invasive IP, as well as in preventing pneumonia and middle ear infections, caused by vaccine-specific pneumococcal serotypes
Т-независимый иммунный ответ (не эффективен у детей раннего возраста)/T-cell-independent immune response (not effective in young children)	Т-зависимый иммунный ответ (эффективен у детей раннего возраста)/T-cell-dependent immune response (effective in young children)
Нет выработки иммунной памяти/No generation of immune memory	Выработка долговременной иммунной памяти/Generation of long-term immune memory
Выработка преимущественно антител класса IgM/Production mainly of IgM class antibodies	IgG-бактериальная активность сыворотки/IgG serum bacterial activity
Низкая эффективность бустерных доз*, риск гипореспонсивности**/Low efficacy of booster doses*, risk of hyporesponsiveness**	Выраженный вторичный иммунный ответ, в том числе на ревакцинирующую дозу/Marked secondary immune response, including to a booster dose
Используется для вакцинации декретированных групп риска/Used for vaccination of high-risk groups	Применяется как для вакцинации детей, так и применения у декретированных групп риска/Used for vaccination of children and for use in high-risk groups
—	Формирование популяционного эффекта/Formation of population effect
—	Снижение носительства серотипов, входящих в состав вакцины/Reduction of carriage of serotypes included in the vaccine
—	Уменьшение распространенности антибиотико-устойчивых серотипов/Decrease in prevalence of antibiotic-resistant serotypes

Примечание: * — бустерная доза (от англ. boost — повышать) — это дополнительное введение вакцины спустя время после получения первой дозы. Бустерная доза используется для повышения иммунитета против возбудителя, если со временем уровень защиты против него снижается; ** — гипореспонсивность — отсутствие повышения или снижение иммунного ответа на повторные введения.
 Note: * — a booster dose (from English "boost" — "increase") is an additional administration of a vaccine after a certain time following the first dose. A booster dose is used to increase immunity against the pathogen if the level of protection against it decreases over time; ** — hyporesponsiveness — lack of increase or decrease in immune response to repeat administrations.

Показания и правила применения пневмококковых вакцин

Показанием для применения *пневмококковых конъюгированных вакцин* (ПКВ13) является профилактика пневмококковых инфекций, включая менингиты, пневмонии и средние отиты, вызываемые серотипами *S. pneumoniae*, включенными в состав вакцины [6, 7].

Назначение *пневмококковой полисахаридной вакцины*: профилактика инвазивных форм ПИ, вызванных вакцинными серотипами *S. pneumoniae*, у лиц из особых групп риска [6–9].

Противопоказания к вакцинации против пневмококковой инфекции: гиперчувствительность к любому компоненту вакцины; переносимые пациентом острые инфекционные заболевания или обострение хронического процесса (основного заболевания). Но есть важное дополнение: вакцинацию можно проводить уже через 1–2 нед. после достижения ремиссии или выздоровления от острого инфекционного заболевания. Также противопоказанием к вакцинации является факт тяжелой системной реакции на предыдущее введение вакцины (анафилаксия) в анамнезе. Впрочем, необходимо отметить, что анафилактический шок вследствие вакцинации весьма редкое явление.

Временный отвод от вакцинации при заболевании, которое сопровождается гипертермией либо протекаю-

щем без нее, является своего рода мерой предосторожности, которая позволяет врачу избежать последующих проблем с диагностикой между проявлениями болезни и поствакцинальной реакцией. При этом перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации, а скорее, наоборот, должна являться триггером для ее инициации.

Пневмококковые вакцины, как правило, безопасны для применения и хорошо переносятся взрослыми лицами. Наиболее часто (порядка 20% случаев) в поствакцинальном периоде при использовании конъюгированных вакцин (ПКВ13, ПКВ10 у детей) регистрируются следующие реакции: лихорадка, редко превышающая 39 °C, повышенная возбудимость, снижение аппетита, расстройство сна, местные реакции в виде отека, гиперемии, болезненности, уплотнения в зоне введения вакцины.

Сочетанное применение вакцин

При необходимости введения одному пациенту конъюгированной, а затем полисахаридной вакцины минимальный интервал между ними должен составлять не менее 8 нед.

При вакцинации взрослых лиц пневмококковые вакцины можно вводить одновременно с другими вакцинами в разные участки тела. Так, с практической точки зрения, иницированную вакцинацию против ПИ мож-

но совместить с иммунизацией против гриппозной инфекции [6, 7, 15].

Проблемные вопросы вакцинопрофилактики ПИ у военнослужащих

Учитывая тот факт, что пневмония — это заболевание, которое может быть вызвано различными возбудителями, включая *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии и проч., рассчитывать на значительное снижение заболеваемости при широком охвате пневмококковой вакцинацией, вероятно, не приходится. Но необходимость применения вакцинопрофилактики против *S. pneumoniae* связана, в первую очередь, с существенным уменьшением частоты тяжелых инвазивных ПИ, снижением числа тяжелых пневмококковых пневмоний и, соответственно, летальных исходов [2, 8, 9]. Поэтому рекомендации по вакцинопрофилактике военнослужащих в ряде стран мира звучат следующим образом: *вакцинация против пневмококка рекомендуется лицам, находящимся в условиях повышенного риска развития пневмококковой инфекции* (усиленная боевая подготовка, пребывание в зоне боевых действий и т.д.).

Но в РФ имеется также особая категория — военнослужащие по призыву, имеющие крайне высокий риск заболеваемости ПИ [2, 9, 13], поэтому современные национальные рекомендации в обязательном порядке включают в себя соответствующий раздел. Напомним, что пневмококковая вакцинация лиц, призываемых на военную службу, регламентирована Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) в рамках реализации региональных программ вакцинации (по эпидемическим показаниям) [16]. К сожалению, до настоящего времени признается, что охват пневмококковой вакцинацией призываемого контингента в ряде регионов является недостаточным.

Еще одной важной проблемой является охват пневмококковой вакцинацией военнослужащих, проходящих службу по контракту, включая мобилизованных лиц. Несмотря на кажущуюся относительно стабильную ежегодную ситуацию по заболеваемости пневмонией среди данного контингента на уровне 4–5%, в последние годы наблюдается отчетливая тенденция по увеличению количества случаев тяжелого течения заболевания и рост числа летальных исходов среди них [2]. Тем более, что увеличение численности вооруженных сил за счет мобилизованных лиц демонстрирует расширение у данной категории индивидуальных факторов риска ПИ, включая курение, хронические заболевания (бронхиальная астма, хронический бронхит, употребление алкоголя и проч.). В этой связи необходимы дальнейшие усилия по расширению охвата пневмококковой вакцинацией среди военнослужащих, проходящих службу по контракту.

Группы риска по развитию ПИ у взрослых

Пациентов с высоким риском ПИ разделяют на 2 группы: иммунокомпетентные лица и иммунокомпрометированные пациенты [4–7].

К группе иммунокомпетентных лиц, но имеющих высокий риск заболеваемости ПИ, относятся следующие категории:

- пациенты с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА), хроническим бронхитом с частыми обострениями;
- пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями: ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, кардиомиопатией, хронической сердечной недостаточностью и проч.;
- лица с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз);
- пациенты с сахарным диабетом и ожирением;
- лица, направляемые и находящиеся в специальных условиях: граждане, работающие вахтовым методом, пребывающие в местах заключения, находящиеся в социальных учреждениях — домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т.д.);
- лица, страдающие алкоголизмом;
- курильщики;
- работники вредных для респираторной системы производств (т.е. производства с повышенным пылеобразованием, мукомольные и проч., сварщики);
- медицинские работники;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- военнослужащие и лица, подлежащие призыву на военную службу;
- лица, перенесшие ранее (реконвалесценты) пневмококковую инфекцию — острый средний отит, менингит, пневмонию.

К группе иммунокомпрометированных относятся следующие категории [4, 6]:

- пациенты с врожденными или приобретенными иммунодефицитными заболеваниями или патологическими состояниями;
- больные, получающие терапию иммуносупрессорами (а именно: биологическими препаратами, системными глюкокортикостероидами в дозе ≥ 20 мг в перерасчете на преднизолон в сутки, а также больные, находящиеся на химиотерапевтическом (противоопухолевом) лечении);
- пациенты с нефротическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, находящиеся на программном диализе;
- пациенты с кохлеарными имплантами;
- пациенты с состояниями, связанными с подтеканием спинномозговой жидкости;
- лица, страдающие гемобластозами, которые получают лечение иммуносупрессорами;
- лица с асплений;
- больные с гемоглобинопатиями, включая серповидноклеточную анемию;
- больные, которые находятся в листе ожидания на трансплантацию органов или больные после проведения таковой.

Всем вышеперечисленным лицам с высоким риском развития ПИ рекомендуется иммунизация пневмококковой вакциной [4, 6, 13, 14].

Иммунизация против ПИ может быть проведена в течение всего года. Если планируется осуществление массовой вакцинации против гриппа, то целесообразно осуществить данную вакцинацию в группах риска (например, призывники) совместно с иммунизацией против пневмококка.

Режимы вакцинопрофилактики против ПИ у взрослых из групп риска следующие.

1. Лицам в возрасте 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, но являющимся курильщиками табака, электронных сигарет, вейпов и проч., а также лицам, страдающим алкоголизмом, рекомендуется вводить 1 дозу ППВ23, далее ревакцинация ППВ23 через 5 лет [17, 18].

2. Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, но работающим в контакте с вредными для дыхательной системы профессиональными факторами (на производствах с повышенным пылеобразованием, сварщики и проч.), а также медицинским работникам, лицам находящимся в организованных коллективах и специальных условиях (работа вахтовым методом, пребывание в местах заключения, социальных учреждениях) требуется последовательная вакцинация ПКВ13, далее не ранее чем через год введение ППВ23 [6, 17–20].

3. Лицам в возрасте 18–30 лет из числа призываемого на военную службу контингента рекомендуется вакцинация ППВ23 (в т.ч. привитым ПКВ13 не менее одного года назад) за 1–2 мес. до призыва на военную службу [13, 23].

4. Лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний (реконвалесцентам после перенесенного острого среднего отита, менингита, пневмонии), рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13.

5. Лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, БА, эмфиземой), сердца (ИБС, кардиомиопатией, сердечной недостаточностью), печени (в т.ч. циррозом), почек, сахарным диабетом, рекомендуется вводить 1 дозу ПКВ13, затем (не ранее чем через 1 год) — 1 дозу ППВ23 [21, 22].

6. Лицам в возрасте 65 лет и старше целесообразно вводить 1 дозу ПКВ13, затем (не ранее чем через 1 год) — 1 дозу ППВ23 [9, 70–73, 81–84] с последующей ревакцинацией этой вакциной — ППВ23 — каждые 5 лет [18–20], но не более 2 раз.

7. Лица, получившие ППВ23 в возрасте до 65 лет по любым показаниям, в возрасте 65 лет или позднее должны получить 1 дозу ПКВ13 с последующей ревакцинацией ППВ23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего применения ППВ23 [18–22].

У иммунокомпрометированных пациентов любого возраста первоначально рекомендуется однократная вакцинация ПКВ13, а затем (не ранее чем через 8 нед.) — введение ППВ23, через 5 лет необходимо повторное введение ППВ23 [6, 7, 13, 23].

Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали ППВ23, не ранее чем через 1 год с момента последней вакцинации ППВ23 рекомендуется однократное введение им ПКВ13 с последующей ревакцинацией ППВ23 не ранее чем через 5 лет от предшествующего введения ППВ23.

Вакцинация взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов проводится независимо от уровня CD4-клеток [17, 18]. Схема вакцинации указана выше.

При планировании хирургического вмешательства или курса химиотерапии вакцинацию ПКВ13 рекомендуется проводить не позднее чем за 2 нед. до предполагаемого вмешательства. Если по каким-либо причинам вакцинацию не удалось провести до назначения иммуносупрессивной терапии или хирургического вмешательства, рекомендуется последовательная вакцинация ПКВ13 (через 3–6 мес. после окончания терапии) и ППВ23 (не ранее чем через 8 нед. после ПКВ13).

Пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия вакцинации, состоящая из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ23, а при его наличии — 4-я доза ПКВ13 [19].

Вакцинация медицинских работников

Медицинские работники по роду своей деятельности находятся в непосредственном взаимодействии как с источниками инфекции, так и факторами ее передачи. Помимо врачей, к данной категории относятся средний медицинский персонал, сотрудники скорой медицинской помощи, студенты и ординаторы, лаборанты, фармацевты и провизоры, волонтеры, администрация лечебного учреждения.

Для иммунизации медицинских работников целесообразно использовать следующий режим вакцинации против ПИ: первичная иммунизация ПКВ13 или ППВ23 с последующей ревакцинацией ППВ23 каждые 5 лет с целью повышения эффективности вакцинопрофилактики [4, 13], но не более двух раз.

Вакцинация лиц, призываемых на военную службу и поступающих на службу по контракту

Необходимость применения пневмококковой вакцинации у призываемого на военную службу контингента напрямую связана с уменьшением частоты тяжелых инвазивных пневмококковых инфекций, включая пневмококковые менингиты, и снижением числа тяжелых пневмококковых пневмоний и, в следствие этого, летальных исходов [1–3].

В соответствии с Приказом «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и профилактических прививок по эпидемическим показаниям» МЗ РФ от 06.12.2021 № 1122н регламентирована вакцинация лиц, призываемых на военную службу, против

гриппа в рамках НКПП, вакцинация против пневмококковой инфекции — в рамках реализации региональных программ вакцинации [16].

Схема вакцинопрофилактики следующая: лицам 18–30 лет, подлежащим призыву на военную службу, рекомендуется вакцинация ППВ23 (в том числе привитым ПКВ13 не менее одного года назад) за 1–2 мес. до призыва [5, 13, 23].

Кроме того, всем военнослужащим силовых ведомств по контракту (в т.ч. перед заключением такового) также рекомендована обязательная вакцинация пневмококковой вакциной (ПКВ13 или ППВ23), если иммунизация любой из них (ППВ23 или ПКВ13) не была проведена ранее.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Анализ состояния пульмонологической помощи в вооруженных силах и пути ее улучшения. *Военно-медицинский журнал*. 2008;8:31–40. [Sinopalnikov A.I., Zaitsev A.A. Analysis of the state of pulmonological care in the Armed Forces and ways to improve it. *Military Medical Journal*. 2008;8:31–40. (In Russian)].
2. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления по совершенствованию пульмонологической помощи. *Военно-медицинский журнал*. 2018;11:4–9. [Zaitsev A.A. Epidemiology of respiratory diseases in military personnel and directions for improving pulmonological care. *Military Medical Journal*. 2018;11:4–9. (In Russian)].
3. Кучмин А.Н., Акимкин В.Г., Синопальников А.И. и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих МО РФ. *Методические указания*. Москва, 2010. [Kuchmin A.N., Akimkin V.G., Sinopalnikov A.I., et al. Diagnosis, treatment and prevention of community-acquired pneumonia in military personnel of the Ministry of Defense of the Russian Federation. *Guidelines*. Moscow, 2010. (In Russian)].
4. Авдеев С.Н. и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295–355. [Avdeev S.N. et al. Community-acquired pneumonia: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Pulmonology*. 2022;32(3):295–355. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
5. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;1:6–35. [Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations of the Federation of anesthesiologists and resuscitators of Russia. *Anesthesiology and resuscitation*. 2022;1:6–35. (In Russian)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116
6. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология*. 2019;29(1):19–34. [Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N. et al. Federal clinical guidelines for the vaccination of pneumococcal infection in adults. *Pulmonology*. 2019;29(1):19–34. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Чучалин А.Г. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации союза педиатров России. Москва, 2015:24. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Chuchalin A.G. Vaccinal prophylaxis of pneumococcal infection. Federal Clinical Guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Moscow, 2015:24. (In Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1457
8. Зайцев А.А., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Крюков Е.В., Шубин И.В., Антипушина Д.Н., Сергеева Н.В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у военнослужащих. *Военно-медицинский журнал*. 2019;340(1):39–45. [Zaitsev A.A., Akimkin V.G., Briko N.I., Kryukov E.V., Shubin I.V., Antipushina D.N., Sergeeva N.V. Epidemiology and vaccination of pneumococcal infections in military personnel. *Military Medical Journal*. 2019;340(1):39–45. (In Russian)].
9. Гучев И.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Профилактика вспышек внебольничной пневмонии полисахаридной пневмококковой вакциной: анализ перспектив применения для силовых структур России. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(1–2):43–52. [Guchev I.A., Klochkov O.I., Sinopalnikov A.I. Prevention of outbreaks of community-acquired pneumonia with polysaccharide pneumococcal vaccine: an analysis of the prospects for application for law enforcement agencies in Russia. *Antibiotics and chemotherapy*. 2016;61(1–2):43–52. (In Russian)].
10. Жоголев С.Д., Огарков П.И., Ефимов Е.И. и др. Развитие эпидемического процесса внебольничных пневмоний среди военнослужащих. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2008;2(22):269–270. [Zhogolev S.D., Ogarkov P.I., Efimov E.I. et al. The development of the epidemic process of community-acquired pneumonia among military personnel. *Vestn. Ros. military-med. acad.* 2008;2(22):269–270. (In Russian)].
11. Russell K., Baker C. et al. Lack of effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in reducing all-cause pneumonias among healthy young military recruits: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2015;33(9):1182–1187. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.12.058
12. Levine H., Balicer R., Zarka S. et al. Dynamics of pneumococcal acquisition and carriage in young adults during training in confined settings in Israel. *PLoS One*. 2012;7(10):e46491. DOI: 10.1371/journal.pone.0046491
13. Козлов П.С., Авдеев С.Н., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):5–8. [Kozlov P.S., Avdeev S.N., Briko N.I. et al. Vaccine prevention of pneumococcal infections in adults. resolution of the Council of Experts (Moscow, December 16, 2017). *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2018;20(1):5–8. (In Russian)]. DOI: 10.36488/cmac.2018.1.5-8
14. Falkenhorst G., Remschmidt C., Harder T. et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169368. DOI: 10.1371/journal.pone.0169368
15. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М., 2013:112. [Vaccination of adults with bronchopulmonary pathology. A guide for physicians. Ed. M.P. Kostinov. M., 2013:112. (In Russian)].
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 6, 2021 N 1122n “On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for conducting preventive vaccinations.” (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403158640/?ysclid=ljwpljtabu453172325>
17. Gonzalez-Romo F., Picazo J., Rojas A. et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. [2017 Update]. *Rev. Esp. Quimioter.* 2017;30(2):142–168.
18. Australian Government Department of Health. Australian immunisation handbook. The National Immunisation Program. [Electronic resource]. URL: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-pro-gram-schedule>
19. Center for disease control and prevention. Pneumococcal diseases. Pneumococcal Vaccination. [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>
20. Tin Tin Htar M., Stuurman A., Ferreira G., et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177985. DOI: 10.1371/journal.pone.0177985
21. McLaughlin J., Jiang Q., Isturiz R. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for

community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin. Infect. Dis.* 2018;67(10):1498–1506. DOI: 10.1093/cid/ciy312

22. U.S. National Library of Medicine. Evaluation of the safety and immunogenicity of sequential administration of prevnar 13™ and pneumovax™ 23 in healthy participants 50 years of age and older (V110-029). [clinicaltrials.gov NCT02225587](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225587). August 26, 2014.
23. Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничной пневмонии у военнослужащих. Методические указания по лечению внебольничной пневмонии у военнослужащих. ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. Москва, 2015. [Diagnosis, treatment and vaccination of community-acquired pneumonia in military personnel. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia in military personnel. GVKG named after N.N. Burdenko. Moscow, 2015. (In Russian)].

Поступила 22.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Зайцев Андрей Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, главный пульмонолог Минобороны России, главный пульмонолог ГВКГ им. Н.Н. Бурденко Минобороны России, заведующий кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО РОСБИОТЕХ

Andrey A. Zaitsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of Russia, Chief Pulmonologist of the N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Head of the Department of Pulmonology with a Course in Allergology at the Medical Institute for Continuing Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “ROSBIOTECH”

Брико Николай Иванович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Nikolai I. Briko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine (EBM) of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Акимкин Василий Геннадьевич — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Vasily G. Akimkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance)

Шубин Игорь Владимирович — д-р мед. наук, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Igor V. Shubin — Doctor of Medical Sciences, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Лутохина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В.

AL-АМИЛОИДОЗ ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ОСТРЫМ НЕТИПИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА

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

Появление эффективной терапии AL-амилоидоза с поражением сердца ставит перед специалистом задачу комплексной оценки риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и ее профилактики. К этой проблеме следует подходить индивидуально и рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с желудочковыми нарушениями ритма: частой экстрасистолой и неустойчивой желудочковой тахикардией. При развитии нарушений ритма и проводимости у больных с амилоидозом следует иметь в виду возможность присоединения миокардита, а у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, — ее возможную роль в индукции как постковидного миокардита, так и собственно амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз; амилоидоз сердца; нарушения проводимости; желудочковая экстрасистолия; желудочковая тахикардия; миокардит; новая коронавирусная инфекция; внезапная сердечная смерть.

Для цитирования: Лутохина Ю.А., Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Саркисова Н.Д., Коган Е.А., Рамеев В.В. AL-амилоидоз после коронавирусной инфекции с острым нетипичным поражением сердца. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):69–79.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-69-79>

Для корреспонденции: Лутохина Юлия Александровна — e-mail: lebedeva12@gmail.com

Yulia A. Lutokhina, Olga V. Blagova, Dilyara Kh. Ainetdinova, Natalia D. Sarkisova, Evgeniya A. Kogan, Vilen V. Rameev

AL-AMYLOIDOSIS AFTER CORONAVIRUS INFECTION WITH ACUTE ATYPICAL HEART INJURY

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

The emergence of effective therapy for AL amyloidosis with cardiac involvement raises the challenge of a comprehensive assessment of the risk of SCD and its prevention. This problem should be approached individually and the possibility of ICD implantation should be considered in patients with ventricular arrhythmias: frequent extrasystoles and unstable ventricular tachycardia. With the development of rhythm and conduction disturbances in patients with amyloidosis, one should keep in mind the possibility of myocarditis, and in patients who have suffered a new coronavirus infection, its possible role in the induction of both post-Covid myocarditis and amyloidosis itself.

Key words: AL-amyloidosis; cardiac amyloidosis; conduction abnormalities; premature ventricular contractions; ventricular tachycardia; myocarditis; COVID-19; sudden cardiac death.

For citation: Lutokhina Yu.A., Blagova O.V., Ainetdinova D.Kh., Sarkisova N.D., Kogan E.A., Rameev V.V. AL-amyloidosis after coronavirus infection with acute atypical heart injury. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):69–79.
DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-69-79>

For correspondence: Yulia A. Lutokhina — e-mail: lebedeva12@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.07.2023
Accepted 26.09.2023

AL-амилоидоз, который осложняет течение лимфо-плазмноклеточных дискразий, в т.ч. миеломной болезни и болезни Вальденстрема, является наиболее частым вариантом амилоидоза у пациентов с поражением сердца, на его долю приходится 67% [1]. При AL-амилоидозе белком-предшественником являются легкие цепи иммуноглобулинов.

Поражение сердца редко протекает изолированно (примерно у 5% больных), обычно имеются другие системные проявления заболевания: неврологическая симптоматика

(полинейропатия, атрофия мышц, синдром карпального канала, двигательные расстройства), поражение почек (протеинурия вплоть до нефротического синдрома, почечная недостаточность), печени (гепатомегалия, холестатический синдром), мышц (псевдогипертрофия и макроглоссия за счет отложения аномального белка в миофибриллах), также иногда встречаются кожные изменения в виде амилоидных бляшек и периорбитальной пурпуры [2].

При AL-амилоидозе поражение сердца имеет комплексный характер и обусловлено непосредственным

отложением амилоидных масс, а также прямым токсическим воздействием легких цепей иммуноглобулинов на миокард [3]. Последнее может приводить к развитию вторичного повреждения миокарда воспалительной природы. Типичным для поражения сердца является сочетание диффузной гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции по рестриктивному типу с дилатацией предсердий, а также присоединение систолической дисфункции (обычно без выраженной дилатации левого желудочка); встречается также экссудативный перикардит с небольшим объемом выпота. В клинике это проявляется прогрессирующей сердечной недостаточностью, а также различными нарушениями проводимости и ритма, в том числе желудочковыми, приводящими к внезапной сердечной смерти (ВСС).

Обязательным стандартным методом диагностики амилоидоза остается морфологическая верификация (обнаружение амилоида в тканях). В последние годы появилась возможность количественного определения свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови и в моче, в связи с чем диагноз AL-амилоидоза стал ставиться чаще. Однако выявление белка-предшественника не отменяет необходимости проведения биопсии тканей.

Несмотря на яркие клинические проявления и современные диагностические возможности, диагноз AL-амилоидоза по-прежнему вызывает трудности у клиницистов. При этом своевременная диагностика и быстрое начало специфической терапии AL-амилоидоза имеют большое значение, так как заболевание имеет прогрессирующий характер и крайне неблагоприятный прогноз при отсутствии лечения, в отличие от TTR-амилоидоза [4].

В представленном клиническом наблюдении отражены этапы дифференциальной диагностики при по-

становке диагноза AL-амилоидоза с поражением сердца, протекавшего очень нетипично: с острым началом и ассоциированного с перенесенной новой коронавирусной инфекцией, что потребовало включения в круг дифференциальной диагностики миокардита, а также рассмотрения возможной провоцирующей роли данной инфекции в развитии и прогрессировании амилоидоза. Особенного обсуждения заслуживает фатальное осложнение заболевания, подходы к профилактике которого при амилоидозе разработаны недостаточно.

Пациент Б., 61 год, госпитализирован в отделение кардиологии факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова (ФТК) 27.09.2022 г. с жалобами на одышку при небольших нагрузках и в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей и мошонки, увеличение живота в объеме, прибавку в весе до 6 кг за 1,5 года при одновременном похудении мышц (рис. 1).

Считал себя здоровым человеком, к врачам не обращался. Занимался установкой пластиковых окон, что связано со значительными физическими нагрузками. Около 8 лет назад прооперирован по поводу острого аппендицита, осложнившегося развитием перитонита. В ноябре 2021 г. перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме (субфебрильная температура, аносмия, отрицательная ПЦР при исследовании назофарингеального мазка с последующим повышением титра антител класса IgG к SARS-CoV-2). В конце января 2022 г. появились общая слабость и снижение ЧСС до 40 уд/мин. На ЭКГ от 25 января трепетание предсердий с паузами до 1,6 с, преходящая АВ-блокада III степени, от марта и далее — полная поперечная блокада (рис. 2).

Принимал мочегонные препараты, аспирин, назначенные по месту жительства, без эффекта; постепенно

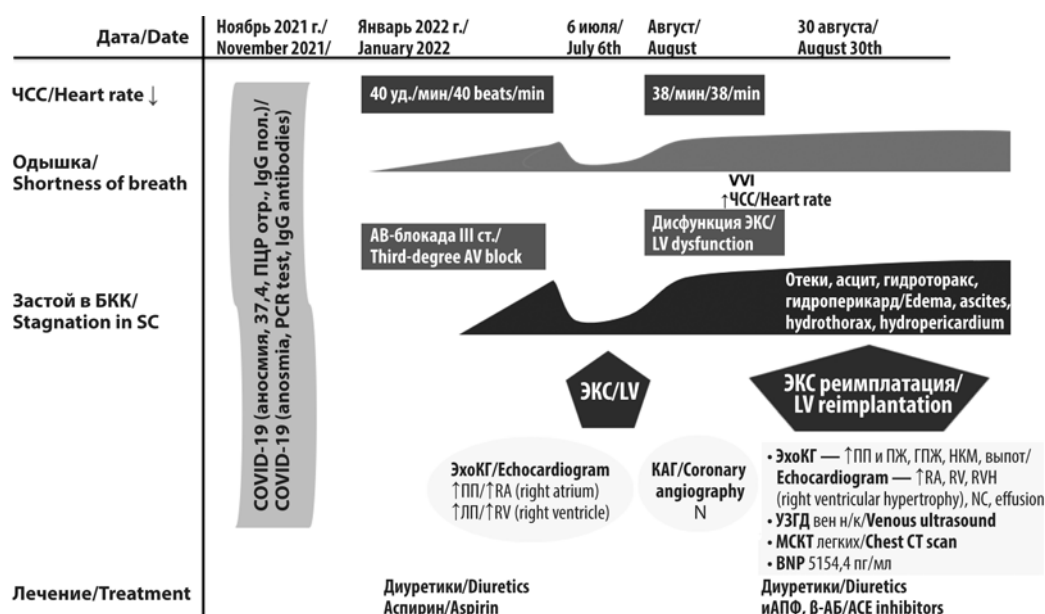


Рис. 1. Анамнез заболевания (АВ — атриовентрикулярная; БКК — большой круг кровообращения; КАГ — коронароангиография; ЛП — левое предсердие; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПП — правое предсердие; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЭхоКГ — эхокардиография)

Fig. 1. Disease history (AV — atrioventricular; BCC — systemic circulation; CAG — coronary angiography; LA — left atrium; MSCT — multislice computed tomography; RA — right atrium; UZDG — ultrasound Dopplerography; HR — heart rate; EchoCG — echocardiography)

нарастала одышка. К лету появились отеки, увеличение живота в объеме; 6 июля был имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС) Apollo DR, тогда же проведены коронароангиография (коронарные артерии интактны) и эхокардиография (ЭхоКГ), при которой отмечена лишь умеренная дилатация обоих предсердий. На протяжении месяца отмечено существенное уменьшение застойных явлений по большому кругу, однако в августе вновь зафиксирована брадикардия 38 уд/мин, нарастание сердечной недостаточности. В ГКБ №31 выявлена дисфункция ЭКС (дислокация предсердного электрода?), осуществлена коррекция параметров: ЭКС переведен в режим VVI с ЧСС 80/мин (рис. 3), однако на этом фоне явления застоя по большому кругу прогрессировали. Обратился в МОНИКИ, где выполнена реимплантация ЭКС с заменой электродов. Тогда же проведены ЭхоКГ (дилатация правых отделов,

гипертрофия правого желудочка (ПЖ), фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) 61%), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей — данных за тромбоз не получено, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких с контрастированием — данных за тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) не получено, уровень NT-proBNP составил 5154,4 пг/мл. Для уточнения природы асцита направлен к гастроэнтерологу. Данных за патологию печени не получено. С января 2021 г. прибавил в весе 6 кг, несмотря на сниженный аппетит. Сохранились асцит, выраженные отеки ног, области мошонки. Госпитализирован в отделение кардиологии ФТК.

При поступлении в ФТК состояние средней тяжести. Рост 175 см. Вес 85 кг. ИМТ 27,76 кг/м². Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы смуглые, сухие, онихомикоз кистей и стоп. Отеки голеней и стоп. Перифериче-

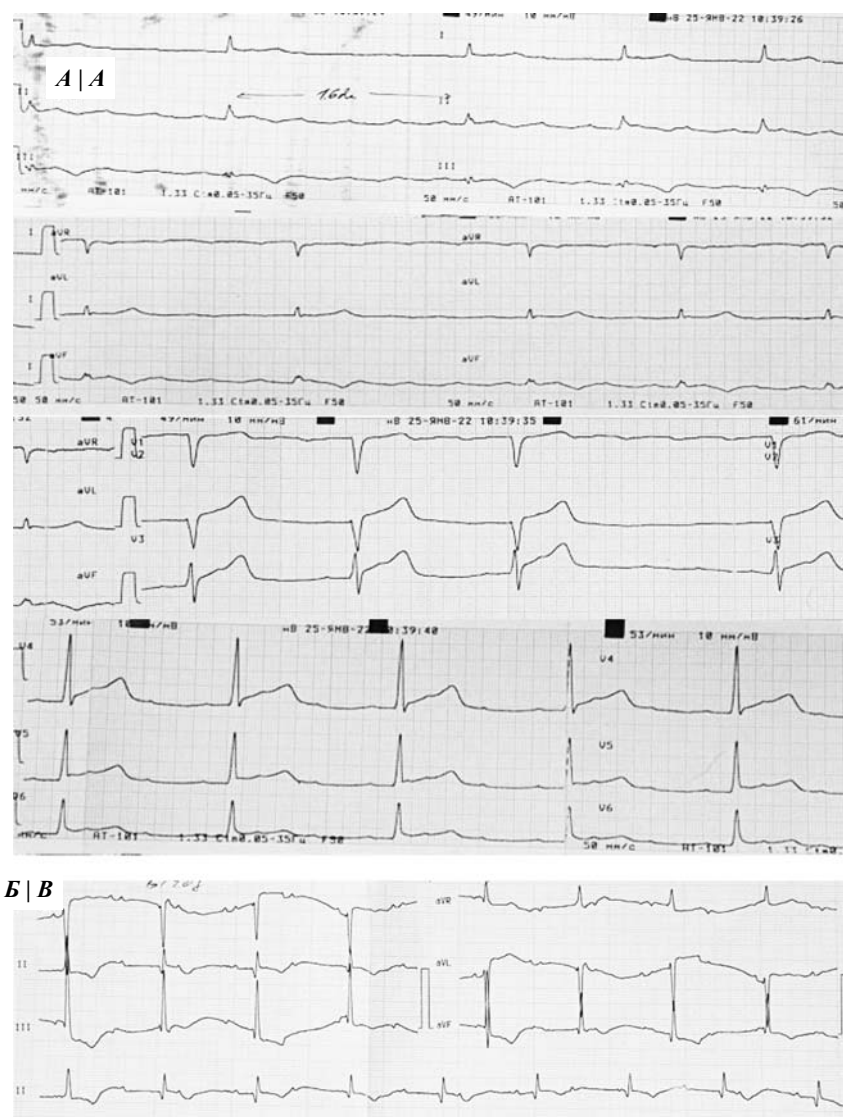


Рис. 2. ЭКГ пациента до имплантации электрокардиостимулятора: А — ЭКГ от 25.01.2022, скорость записи 50 мм/с, трепетание предсердий с ЧСС 48/мин, паузы до 1,6 с, преходящая АВ-блокада III степени; Б — ЭКГ по Lewis (S5) от марта 2022 г., скорость записи 25 мм/с, АВ-блокада III степени, ЧСС 52 уд/мин (пояснения в тексте)

Fig. 2. Patient's ECG before implantation of the pacemaker: A — ECG from 25.01.2022, recording speed 50 mm/s, atrial fibrillation with HR 48/min, pauses up to 1.6 s, transient third-degree AV block; B — ECG by Lewis (S5) from March 2022, recording speed 25 mm/s, third-degree AV block, HR 52/min (explanations in the text)

ские лимфоузлы не увеличены. Подкожные вены верхних конечностей, туловища расширены. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. ЧДД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ЧСС 75/мин, ритм правильный, АД 110/80 мм рт. ст. Язык влажный, не изменен. Живот увеличен в объеме за счет асцита. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 6 см. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

В общем анализе крови нормохромная анемия легкой степени (гемоглобин 106 г/л), СОЭ 17 мм/ч. В биохимическом анализе крови уровень креатинина соответствует СКФ_{СКД-EP} 63 мл/мин/1,73 м², электролиты, глюкоза, трансаминазы в пределах референсных значений, мочевиная кислота 419 мкмоль/л, обращало на себя внимание повышение ГГТ до 314 ЕД/л, что было расценено как проявление холестаза на фоне застойных явлений по большому кругу кровообращения. ТТГ без отклонений от нормы — данных за гипотиреоз не получено. При электрофорезе белков — воспалительная диспротеинемия, гипогаммаглобулинемия: альбумин 62,1% (N 55–55%); α_1 -глобулин 7,1% (N 2,9–4,9%); α_2 -глобулин 13,4% (N 7,1–11,8%); β -глобулин 11% (N 7,9–13,7%); γ -глобулин 6,6% (N 11,1–18,8%). С учетом дебюта заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции и относительно быстрого прогрессирования симптомов сердечной недостаточности, был выполнен анализ крови на антикардиальные антитела,

которые отказались в пределах нормальных значений, что снижало вероятность миокардита, однако полностью не исключало его наличие. В общем и суточном анализе мочи отклонений от нормы, в том числе протеинурии, не выявлено.

На ЭКГ (рис. 4) при поступлении ритм ЭКС в режиме двухкамерной стимуляции. Обращало на себя внимание отсутствие зубцов *P* после предсердных спайков. При рентгенографии грудной клетки данных за дислокацию электродов не получено, отмечались лишь косвенные признаки застоя в малом круге кровообращения. При проверке системы ЭКС собственный ритм в предсердиях отсутствовал в том числе на фоне полной отмены β -блокаторов, что было расценено как синдром «немного» предсердия.

При ЭхоКГ (рис. 5) ЛЖ не расширен, межжелудочковая перегородка и задняя стенка в верхней трети утолщены до 14 и 16 мм соответственно, фракция выброса ЛЖ 56%, диастолическая функция ЛЖ нарушена (E: 94 см/с. Emed: 6,9 см/с. E/Emed: 13,6. Elat: 8,2 см/с. 11,5 см/с. E/Elat: 12,5). Размер правого желудочка (ПЖ) на верхней границе нормы, его стенка утолщена до 6 мм. Отмечена дилатация обоих предсердий (левого — до 105 мл, правого — до 97 мл). Систолическое давление в легочной артерии 50 мм рт. ст., нижняя полая вена расширена до 2,6 см, на вдохе не спадается. Выявлены повышенная трабекулярность ЛЖ, что требовало исключения некомпактного миокарда, а также повышенная зернистость миокарда ЛЖ, слоистость его



Рис. 3. ЭКГ пациента, зарегистрированная после переключения электрокардиостимулятора в режим VVI и увеличения базовой ЧСС до 80 уд/мин

Fig. 3. Patient's ECG recorded after switching the pacemaker to VVI mode and increasing the base HR to 80/min

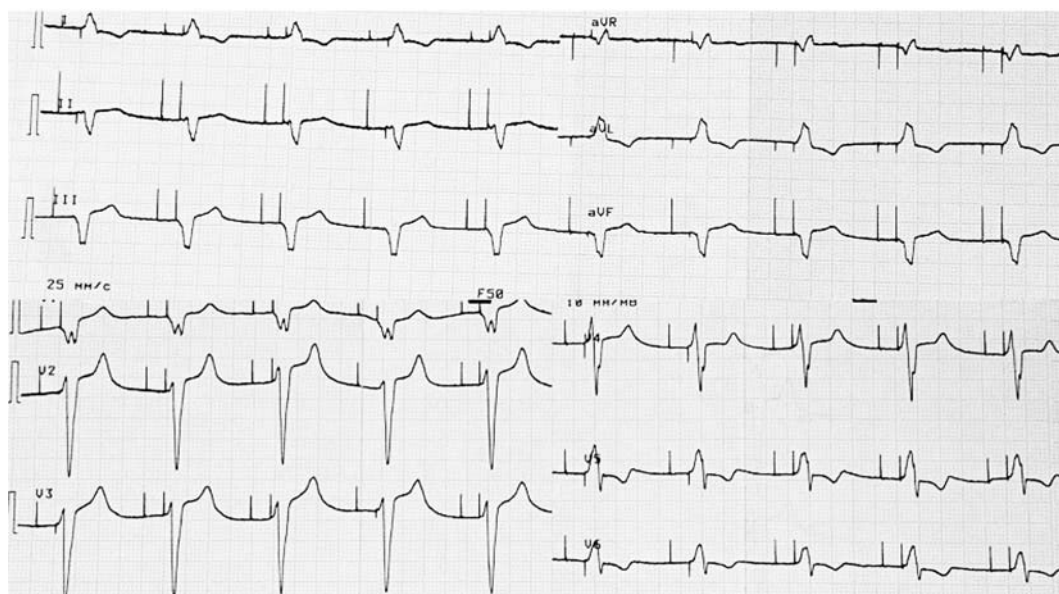


Рис. 4. ЭКГ пациента при поступлении к ФТК (пояснения в тексте)

Fig. 4. Patient's ECG upon admission to the Cardiology Department (explanations in the text)

в М-режиме, что не позволяло исключить амилоидоз или другую болезнь накопления.

При суточном мониторингировании ЭКГ по Холтеру средняя ЧСС днем составила 65 уд/мин, ночью 58 уд/мин, зарегистрировано 16 935 политопных желудочковых экстрасистол, 46 триплетов и 2 короткие (до 6 QRS) пробежки желудочковой тахикардии (ЖТ) с ЧСС до 130 уд/мин, в связи с чем было начато насыщение амиодароном.

Проведена МСКТ сердца и брюшной полости (рис. 6). Данных за некомпактный миокард, стенозы коронарных артерий не получено, подтверждена гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах. Признаков тромбоза, сдавления верхней и нижней полой вены, которые могли бы привести к застою по большому кругу кровообращения, не выявлено. Описаны признаки значительной гепатомегалии, асцита и желчнокаменной болезни.

Далее был получен результат иммуногистохимического исследования белков сыворотки крови и мочи: методом количественного определения свободных легких цепей (СЛЦ) выявлено увеличение СЛЦ-к-типа до 197 мг/л сыворотки крови, концентрация которых в 37,8 раза превышала концентрацию λ -СЛЦ и указывала на наличие клона плазматических клеток, монотипичного по к-СЛЦ. Тем не менее по причине олигосекреторности клон не дифференцировался на электрофореграмме крови, фильтровался в мочу и формировал двойной следовой М-градиент в γ -зоне только при иммунофиксации мочи в виде белка Бенс-Джонса к. Электрофорез крови демонстрировал наличие гипогаммаглобулинемии, признаки выраженной воспалительной диспротеинемии. Несмотря на олигосекреторность, пролиферирующий клон проявлял себя также повышением содержания β 2-микроглобулина в сыворотке.

Сочетание типичного утолщения стенок миокарда и рестриктивной диастолической дисфункции с моноклональной гаммапатией у пациента без предшествую-

щего длительного заболевания сердца позволило предположить диагноз AL-амилоидоза. Для верификации отложения амилоида в тканях выполнена биопсия подкожной жировой клетчатки и слизистой прямой кишки. Во всех препаратах обнаружено отложение гомогенных амилоидных масс, дающих двойное лучепреломление с яблочно-зеленым оттенком (рис. 7, см. 4-ю стр. обложки). Таким образом, диагноз AL-амилоидоза не вызывал сомнений.

Клинический диагноз был сформулирован следующим образом: 1. Первичный AL-амилоидоз с поражением сердца (рестриктивно-гипертрофический фенотип), печени (?). Моноклональная секрция (легкие цепи иммуноглобулинов к 197 мг/л, к/л — СЛЦ 37,8, белок Бенс-Джонса к в моче). 2. Хронический постковидный миокардит? Новая коронавирусная инфекция от ноября 2021 г., сероконверсия. Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени повышения АД, риск 4. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Осложнения: нарушения ритма и проводимости сердца: атриовентрикулярная блокада III ст., пароксизмальная форма мерцания-трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия. Имплантация ЭКС Apollo DR от 06.07.2022. Дисфункция предсердного электрода. Реимплантация электродов от 30.08.2022. Среднетяжелая легочная гипертензия. Относительная недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии, 3-го ФК по NYHA: периферические отеки, двусторонний гидроторакс, асцит. Синдром внутривенного холестаза.

Проводилась массивная диуретическая (фуросемид 120–240 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, ацетазоламид 250 мг/сут 3/3), кардиотропная (эналаприл 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут), антиаритмическая (амиодарон 600 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут)

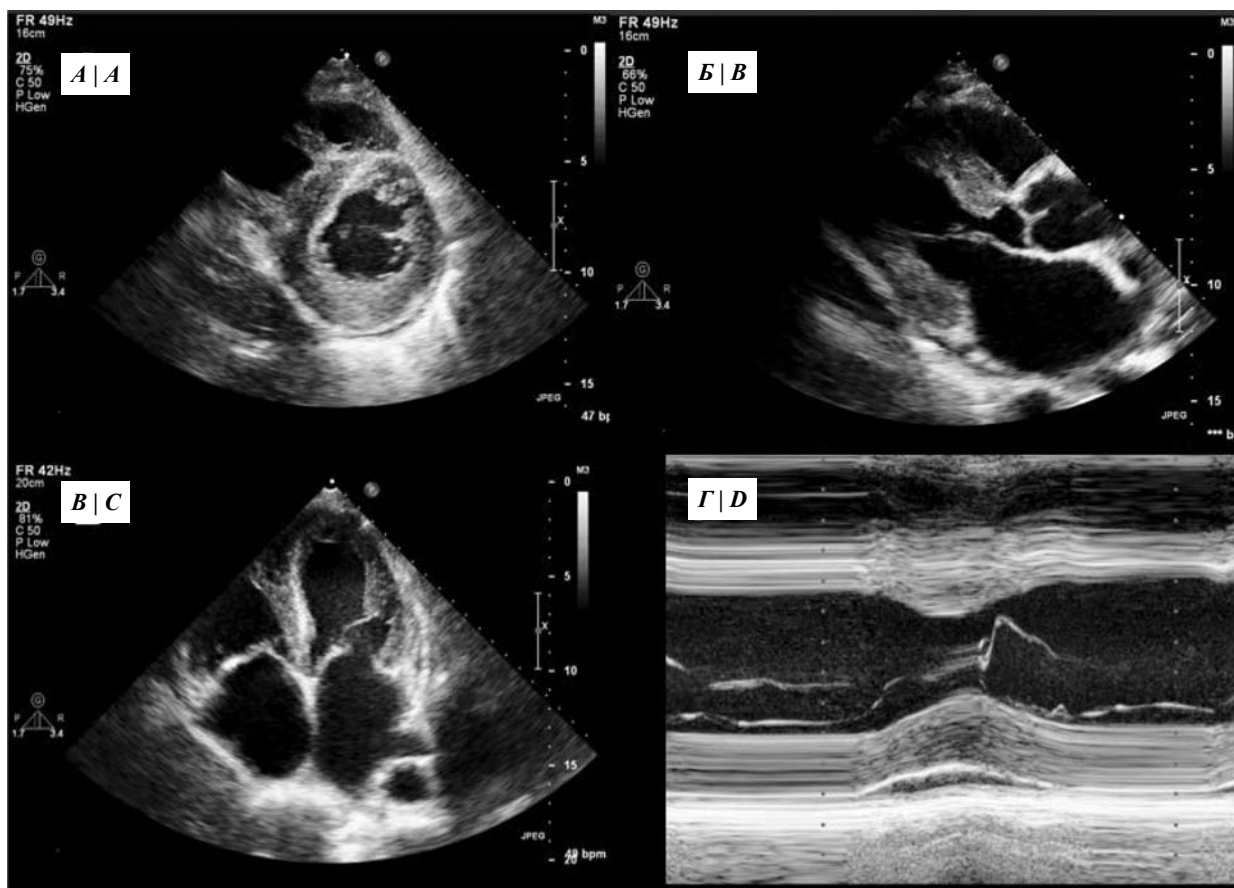


Рис. 5. Эхокардиография пациента:

А — парастеральный доступ по короткой оси (диффузная гипертрофия и неоднородность стенок ЛЖ); Б — парастеральный доступ по длинной оси (гипертрофия ЛЖ, дилатация левого предсердия); В — апикальный доступ (расширение предсердий при нормальных размерах желудочков); Г — М-режим (утолщение и слоистость миокарда ЛЖ) (пояснения в тексте)

Fig. 5. Patient's echocardiography:

А — parasternal short-axis view (diffuse hypertrophy and wall inhomogeneity of the LV); Б — parasternal long-axis view (LV hypertrophy, left atrial dilation); В — apical view (atrial enlargement with normal ventricular sizes); Д — М-mode (LV myocardial thickening and layering) (explanations in the text)

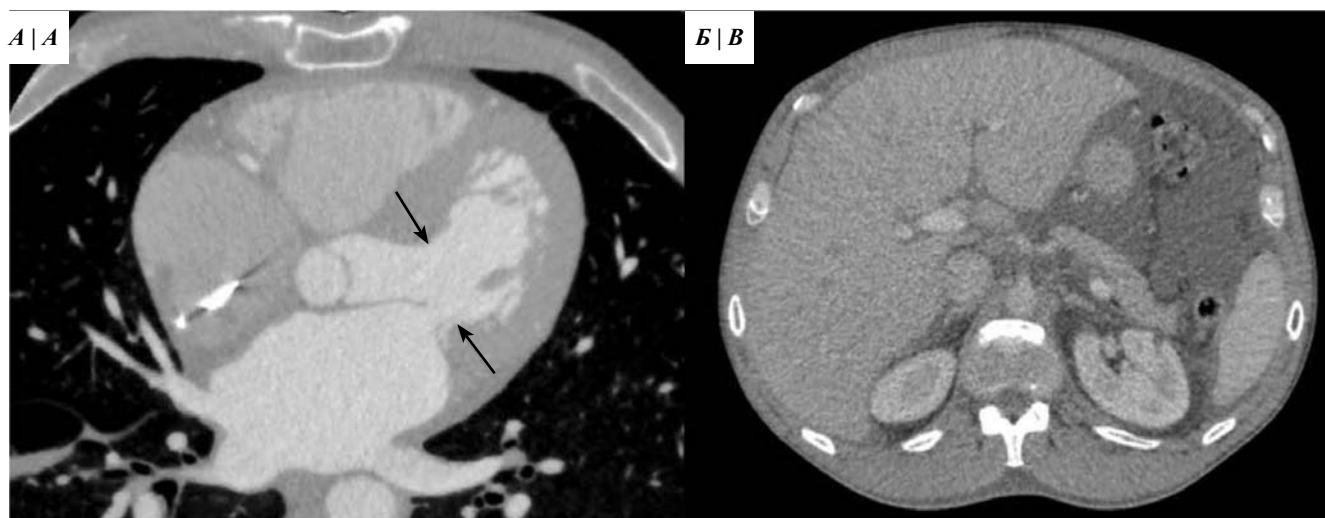


Рис. 6. Мультиспиральная томография сердца (МСКТ) с контрастированием:

А — МСКТ сердца (гипертрофия миокарда ЛЖ в базальных отделах, стрелки); Б — МСКТ брюшной полости (гепатомегалия) (пояснения в тексте)

Fig. 6. Multislice computed tomography (MSCT) of the heart with contrast:

А — MSCT of the heart (LV myocardial hypertrophy in basal segments, arrows); Б — MSCT of the abdominal cavity (hepatomegaly) (explanations in the text)

и антикоагулянтная терапия (дабигатран 300 мг/сут) с учетом пароксизмов трепетания предсердий в анамнезе и синдрома немного предсердия. Также назначались препараты урсодезоксихолиевой кислоты и гастропротекторы.

В результате проводимого лечения отмечено значительное уменьшение застойных явлений: вес пациента уменьшился на 10 кг, практически полностью регрессировали отеки ног, мошонки, заметно уменьшился в размерах живот. В анализах крови отмечена положительная динамика в виде снижения NT-proBNP до 413 пг/мл. Также для оценки прогноза было выполнено определение тропонина Т, который составил 54,6 нг/л. В общем анализе крови при выписке сохранялась нормохромная анемия легкой степени (вероятно, анемия хронических заболеваний в рамках амилоидоза), в биохимическом анализе крови, несмотря на уменьшение застойных явлений по большому кругу кровообращения, отмечалось нарастание холестаза, что позволило расценить повышение ГГТ и щелочной фосфатазы как проявление поражения печени при AL-амилоидозе.

Пациент был направлен в клинику им. Е.М. Тареева для проведения антиплазматической терапии с целью элиминации амилоидогенного клона плазматических клеток. У пациента из CRAB-критериев множественной миеломы (гиперкальциемия, анемия, почечная недостаточность, очаги остеолитического поражения) имелась только незначительная анемия, поднятие β_2 -микроглобулина не превышало 3,5 мг/л, альбумин оставался в норме. Таким образом, с точки зрения опухолевой прогрессии пациент не подлежал лечению, показанием к началу лечения был прогрессирующий амилоидоз с преимущественным поражением сердца.

После прохождения двух курсов специфической терапии по схеме бортезомиб–циклофосфан–дексаметазон пациент чувствовал себя относительно удовлетворительно — одышка не нарастала, но рецидивировали отеки ног, с трудом поддавались контролю асцит и гидроторакс, несмотря на массивную диуретическую терапию. 16.12.2022, находясь дома, внезапно умер. По результатам вскрытия смерть наступила от острой сердечно-сосудистой недостаточности, данных за инсульт не получено.

Обсуждение

Описанный клинический случай имеет целый ряд особенностей. Во-первых, дебют заболевания развился после новой коронавирусной инфекции, которая может рассматриваться и как причина возможного постковидного миокардита, усугубившего течение заболевания, и как триггер амилоидогенеза. Во-вторых, тяжелые нарушения проводимости как первое проявление болезни не очень характерны для амилоидоза в целом, хотя описаны, как и развитие электромеханической диссоциации, с неадекватным ответом на постоянную кардиостимуляцию. В-третьих, на первый план в картине болезни выходила тяжелая правожелудочковая недостаточность (отеки и асцит) в отсутствие систолической дисфункции

ЛЖ, что создавало трудности в определении природы ХСН и требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями печени, тромбозом воротной вены. И, наконец, несмотря на относительно невысокие уровни NT-proBNP и тропонина Т, которые можно было расценить как предикторы относительно благоприятного прогноза [5], пациент внезапно умер, не имея общепринятых для больных с кардиомиопатиями факторов риска внезапной сердечной смерти.

На сегодняшний день в литературе появилось достаточно много сведений об амилоидогенных свойствах новой коронавирусной инфекции [6]. Практически не вызывает сомнений связь COVID-19 с повышенным риском развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, в основе которой лежит отложение в головном мозге β -амилоида [7]. Показано, что запускать процесс амилоидогенеза способны S-, E- и N-белки вируса SARS-CoV-2. Группой российских ученых продемонстрировано, что штамм Омикрон, которым, скорее всего, был инфицирован наш пациент, обладает большими амилоидогенными свойствами, чем его предшественники, поскольку в области его S-белка две из восьми амилоидогенных областей существенно длиннее, нежели чем у других штаммов [8]. Развитие AL-амилоидоза не связано с непосредственной амилоидогенностью белковых фрагментов самого вируса, коронавирусная инфекция могла быть триггером для развития AL-амилоидоза у обсуждаемого больного через типичную для многих вирусных инфекций стимуляцию хромосомных перестроек в плазматических клетках.

Обращает на себя внимание быстрое прогрессирование заболевания с развитием бивентрикулярной сердечной недостаточности, выраженность которой в полной мере не объясняют ни полная поперечная блокада, ни амилоидоз. Такое течение может быть обусловлено присоединением миокардита, который, по всей видимости, имел смешанную природу: SARS-CoV-2-ассоциированный миокардит [9] в сочетании с вторичным воспалением в миокарде на фоне токсического эффекта СЛЦ. В литературе имеются как единичные работы, показавшие высокую частоту воспаления в миокарде (48%) у больных с AL-амилоидозом и неблагоприятное прогностическое значение такого воспаления [10], так и описания случаев морфологически верифицированного острого миокардита с развитием обратимой АВ-блокады и ЖТ при одновременном выявлении амилоидоза сердца [11]. Морфологическая верификация миокардита у нашего больного не проводилась ввиду временного отсутствия биоматериала; однако это вряд ли принципиально повлияло бы на тактику лечения, поскольку начатая больному специфическая терапия амилоидоза уже включала в себя дексаметазон (стероиды составляют основу лечения миокардита).

Нарушения проводимости вполне типичны для амилоидоза с поражением сердца. Они обусловлены разобщением кардиомиоцитов и волокон проводящей системы за счет отложения в миокарде патологического белка, а также токсическим воздействием легких цепей на ми-

окард [12]. В уникальных работах с применением прижизненной биопсии миокарда у больных с АВ-блокадой было доказано отложение TTR-амилоида именно в клетках проводящей системы, распознанных в соответствии с критериями Monckeberg–Aschoff (мелкие HCN4-позитивные клетки, окруженные волокнистой мембраной [13]). Описаны единичные случаи острого развития АВ-блокады высоких степеней у пожилых пациентов с транстретиновым амилоидозом и весьма умеренной (до 14 мм) гипертрофией ЛЖ [14]. В одном из регистров больных с транстретиновым амилоидозом частота имплантации ЭКС составила 36% среди больных с мутациями в гене *TTR* и 43% среди больных без мутаций [15]. Наличие АВ-блокады высоких степеней ассоциировалось с достоверно худшим прогнозом (большей смертностью) у больных с транстретиновым амилоидозом; выявлены и мутации в гене *TTR* (Thr60Ala), ассоциированные с АВ-блокадой, что подтверждает первичную природу блокады у таких больных и ставит вопрос о первичной профилактике ВСС [16].

Вместе с тем полная поперечная блокада у пациентов с AL-амилоидозом встречается нечасто по сравнению с пациентами с TTR-амилоидозом [12, 17]. По всей видимости, это связано с тем, что нарушения проводимости прогрессируют постепенно, и пациенты с AL-амилоидозом зачастую погибают от декомпенсации сердечной недостаточности раньше, чем у них успевают развиться АВ-блокады высоких степеней [18, 19]. Только в одном регистре, включающем в себя 344 пациента с AL-амилоидозом, у 240 из которых были признаки поражения сердца, зафиксировано 7 случаев АВ-блокады III степени, причем отмечалось нарастание нарушений проводимости по мере прогрессирования основного заболевания. В этом исследовании описана связь наличия любых нарушений проводимости и АВ-блокад с худшей выживаемостью пациентов. Кроме того, пациенты с нарушениями проводимости имели достоверно более высокие уровни биомаркеров NT-proBNP и тропонина I, что также ассоциировалось с плохим прогнозом [19]. Случаев дебюта AL-амилоидоза с полной поперечной блокады при нормальных эхокардиографических параметрах, как у нашего пациента, в литературе не описано. Вероятно, причиной такого течения болезни является сочетание амилоидоза с постковидным миокардитом.

Еще одной специфичной проблемой, которая возникла у описанного пациента, была неэффективная работа имплантированного ЭКС, полностью не устраненная даже повторной имплантацией электрода. При амилоидозе типичным осложнением можно считать не просто развитие синдрома слабости синусового узла, в ряде случаев острое [20], но возникновение электромеханической диссоциации, т.е. невосприимчивости миокарда к навязанным электростимулам. Частота подобного явления неизвестна, однако описаны случаи фатальной дисфункции ЭКС непосредственно после его имплантации [21]. Крайней степенью электрической некомпетентности миокарда предсердий является развитие при амилоидозе так называемого синдрома немоего предсердия, который

характеризуется его полной электрической и механической неактивностью. Его признаком в нашем случае стало как отсутствие ответа предсердий на стимуляцию, так и исчезновение пароксизмов трепетания предсердий (без антиаритмической терапии). Аналогичные процессы в желудочках могут стать основой для развития ВСС — не только через фибрилляцию желудочков, но и через асистолию, однако, несмотря на столь специфичные патогенетические механизмы аритмий, их профилактика у больных с различными формами амилоидоза разработана абсолютно недостаточно, трагической иллюстрацией чего стал катамнез представленного больного.

При выписке из ФТК на фоне адекватной кардиотропной и диуретической терапии у нашего пациента было достигнуто значительное снижение NT-proBNP, уровень тропонина Т был относительно невысоким для пациентов с AL-амилоидозом, однако эти биомаркеры в основном направлены на прогноз в отношении прогрессирующей сердечной недостаточности и не могут быть использованы для оценки риска ВСС [22]. Профилактика ВСС у больных с AL-амилоидозом является сложной проблемой. До 30% пациентов с AL-амилоидозом умирают внезапно в течение 90 дней с момента постановки диагноза [23], но в связи с относительно небольшой ожидаемой продолжительностью жизни (менее года от момента появления симптомов сердечной недостаточности [24]) показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) этой группе пациентов обсуждались мало. Тем не менее благодаря современным возможностям специфической терапии AL-амилоидоза гематологического ответа удастся добиться у 69%, а ответа со стороны сердца в виде уменьшения толщины миокарда — у 42%, в результате общая выживаемость больных с поражением сердца достигает 46 месяцев [25], что существенно превышает 1 год. Несмотря на это, в отечественных рекомендациях по желудочковым нарушениям ритма и внезапной сердечной смерти в редакции 2020 г. упоминания об амилоидозе сердца полностью отсутствуют. В рекомендациях Европейского общества кардиологов, вышедших 26 августа 2022 г., в разделе, посвященном рестриктивным кардиомиопатиям, появляется указание на то, что у пациентов с гемодинамически нестабильной ЖТ следует рассмотреть имплантацию ИКД (IIa, C) после тщательного обсуждения конкурирующих рисков неаритмической смерти и смерти, не связанной с поражением сердца [26].

Исходя из этих рекомендаций, у нашего пациента не было показаний к имплантации ИКД. Европейские рекомендации основаны на небольшом исследовании 2008 г, в которое вошли всего 19 пациентов с амилоидозом сердца с обмороками и/или частой желудочковой экстрасистолией. В этой работе говорится о том, что лишь отдельные пациенты с амилоидозом сердца выигрывают от имплантации ИКД, а большинство из них погибают в результате электромеханической диссоциации и других причин, не поддающихся терапии ИКД [27]. В 2021 г. были опубликованы результаты нарративного обзора работ о роли ИКД в профилактике ВСС у пациентов с ами-

лоидозом сердца. В него вошли данные 11 ретроспективных исследований (суммарно около 718 пациентов), в результате анализа которых показано, что у четверти больных были зафиксированы адекватные срабатывания ИКД, причем у 88% этих пациентов шоки были эффективны и пациенты выжили, однако у 68% больных во всей выборке наличие ИКД не оказывало влияния на выживаемость. [28]. Существенным ограничением этого обзора является то, что в него вошли пациенты не только с AL-амилоидозом, но и с другими формами амилоидоза с поражением сердца, кроме того, в каждом из исследований использовались различные критерии отбора больных для имплантации ИКД, а в некоторых работах эти критерии не были указаны вовсе.

Стратификация риска ВСС требует гибкого, комплексного подхода и не может быть основана только на снижении ФВ менее 35% или наличии гемодинамически нестабильной ЖТ. На практике делаются попытки применить к больным амилоидозом сердца калькулятор 5-летнего риска ВСС, разработанный для гипертрофической кардиомиопатии. Расчетный риск ВСС для нашего пациента составил бы 3,13%, что согласно рекомендациям не требовало бы имплантации ИКД. Однако очевидно, что для больных с амилоидозом этот калькулятор не подходит — прежде всего из-за гораздо более старшего возраста, чем при первичной гипертрофической кардиомиопатии (при которой аритмические события чаще происходят у молодых), выраженной и ранней рестриктивной дисфункции, а также ввиду приобретенного характера AL-амилоидоза (фактор ВСС в семье заведомо выпадет из расчетов). Амилоидоз, как и другие рестриктивные кардиомиопатии, требует собственного прогностического подхода в отношении риска ВСС.

Есть данные, что присутствие даже парной желудочковой экстрасистолы у пациентов с AL-амилоидозом является предиктором неблагоприятного прогноза [29]. Активно ведутся поиски эхокардиографических и МР-предикторов ВСС: показано, что снижение продольной деформации миокарда повышает риск желудочковых аритмий, а трансмуральное отсроченное накопление контрастного препарата и признаки отека ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с AL-амилоидозом [30–32].

Отек миокарда — один из признаков активного миокардита, поэтому нельзя исключить, что у пациентов с признаками отека при МРТ истинной причиной ухудшения прогноза является присоединение миокардита. К сожалению, нашему пациенту было невозможно выполнение МРТ сердца в связи с МР-несовместимым ЭКС. Авторы упомянутого выше обзора литературы предлагают интересный алгоритм для оценки показаний к имплантации ИКД пациентам с AL-амилоидозом с ФВ более 35% и уровнем NT-proBNP < 1800 пг/мл в рамках первичной профилактики ВСС: ожидаемая продолжительность жизни этих пациентов превышает один год, и имплантация ИКД рекомендуется при наличии неустойчивой ЖТ и/или обмороков, не связанных с ортостатическими явлениями, и/или трансмуральным LGE

и/или снижением продольной деформации миокарда ($2D\text{-}GLS \geq -15\%$) [28].

В соответствии с этим алгоритмом наш больной имел показания к имплантации ИКД, однако эти данные построены на несвязанных друг с другом исследованиях и, безусловно, нуждаются в проспективной проверке на адекватной выборке пациентов. Еще один важный аспект ВСС при AL-амилоидозе обсуждается группой итальянских ученых: они проанализировали регистр из 66 пациентов, 8 из которых (12%) перенесли остановку сердца из-за желудочковых нарушений ритма спустя в среднем 6 мес. от момента постановки диагноза (4 умерло, 4 выжило благодаря срабатываниям ИКД или наружной дефибрилляции). Что особенно важно, у всех 8 ВСС произошла во время курса химиотерапии циклофосфаном, бортезомибом и дексаметазоном, только у 1 больного в дальнейшем наблюдались адекватные срабатывания ИКД в период ремиссии. Исходя из этого, высказывается предположение, что химиотерапия повышает риск ВСС из-за дополнительного кардиотоксического эффекта, однако также необходима проверка этой гипотезы на больших выборках больных [33]. Возможно, пациентам с AL-амилоидозом с желудочковыми нарушениями ритма без нарушений проводимости имеет смысл имплантация подкожных ИКД на период курсов химиотерапии.

Заключение

Появление эффективной терапии AL-амилоидоза с поражением сердца позволяет продлить жизнь этим пациентам, однако ставит перед специалистами задачу комплексной оценки риска ВСС и ее профилактики. К этой проблеме следует подходить индивидуально и рассматривать возможность имплантации ИКД пациентам с желудочковыми нарушениями ритма: частой экстрасистолы и неустойчивой желудочковой тахикардией. Стратификация риска внезапной смерти у больных с амилоидозом не может строиться исключительно на основании критериев, разработанных для больных с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями, и должна учитывать специфичные механизмы, обусловленные как характером заболевания, так и проводимой по его поводу химиотерапией. При остром развитии нарушений ритма и проводимости у больных с амилоидозом следует иметь в виду возможность присоединения миокардита, а у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, — ее возможную роль в индукции как постковидного миокардита, так и собственно амилоидоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C.C. et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203–1212.
2. Жданова Е.А., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Амилоидоз сердца. *Клин. фармакол. и тер.* 2011;20(5):44–50. [Zhdanova E.A.,

- Rameev V.V., Moiseev S.V. and others. Amyloidosis of the heart. *Klin. farmakol. i ter.* 2011;20(5):44–50. (In Russian)].
3. Liao R., Jain M., Teller P., Connors L.H., Ngoy S., Skinner M., Falk R.H., Apstein C.S. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation.* 2001;104(14):1594–7. Erratum in: *Circulation.* 2013;128(11):e174. PMID: 11581134.
 4. Badar T., Cornelison A.M., Shah N.D. et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(4):342–347.
 5. Damy T., Jaccard A., Guellich A. et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(3):194–202.
 6. Seth P., Sarkar N. A comprehensive mini-review on amyloidogenesis of different SARS-CoV-2 proteins and its effect on amyloid formation in various host proteins. *3 Biotech.* 2022;12(11):322. DOI: 10.1007/s13205-022-03390-1. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36254263; PMCID: PMC9558030.
 7. Olivera E., Sáez A., Carniglia L., Caruso C., Lasaga M., Durand D. Alzheimer's disease risk after COVID-19: a view from the perspective of the infectious hypothesis of neurodegeneration. *Neural. Regen. Res.* 2023;18(7):1404–1410. DOI: 10.4103/1673-5374.360273. PMID: 36571334.
 8. Aksenova A.Y., Likhachev I.V., Grishin S.Y., Galzitskaya O.V. The Increased Amyloidogenicity of Spike RBD and pH-Dependent Binding to ACE2 May Contribute to the Transmissibility and Pathogenic Properties of SARS-CoV-2 Omicron as Suggested by In Silico Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(21):13502. DOI: 10.3390/ijms232113502. PMID: 36362302; PMCID: PMC9655063.
 9. Blagova O., Lutokhina Y., Kogan E., Kukleva A., Ainetdinova D., Novosadov V., Rud' R., Savina P., Zaitsev A., Fomin V. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. *Clin. Cardiol.* 2022;45:952–959. DOI: 10.1002/clc.23886
 10. Siegmund C.S., Escher F., Lassner D., Kühl U., Gross U., Fruhwald F., Wenzel P., Münzel T., Frey N., Linke R.P., Schultheiss H.P. Intramyocardial inflammation predicts adverse outcome in patients with cardiac AL amyloidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2018;20(4):751–757. DOI: 10.1002/ehf.1039
 11. Lim H.E., Pak H.N., Kim Y.H. Acute myocarditis associated with cardiac amyloidosis manifesting as transient complete atrioventricular block and slow ventricular tachycardia. *Int. J. Cardiol.* 2006;109(3):395–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.043
 12. Hartnett J., Jaber W., Maurer M., Sperry B., Hanna M., Collier P., Patel D.R., Wazni O.M., Donnellan E. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):506–515. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.010. PMID: 34729522; PMCID: PMC8543134
 13. Frustaci A., Letizia C., Adamo F., Grande C., Verardo R., Chimenti C. A-V block as presentation of cardiac amyloid: prominent infiltration of conduction tissue revealed by endomyocardial biopsy. *Amyloid.* 2017;24(2):131–132. DOI: 10.1080/13506129.2017.1323735
 14. Takano R., Ueda N., Okada A., Matsumoto M., Ikeda Y., Hatakeyama K., Izumi C., Kusano K. Fat biopsy from a pocket of cardiac implantable electronic device: An alternative diagnostic option for cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm Case Rep.* 2022;8(8):554–557. DOI: 10.1016/j.hrcr.2022.05.008. PMID: 35996711; PMCID: PMC9391401.
 15. Givens R.C., Russo C., Green P., Maurer M.S. Comparison of cardiac amyloidosis due to wild-type and V122I transthyretin in older adults referred to an academic medical center. *Aging health.* 2013;9(2):229–235. DOI: 10.2217/ah.13.10. PMID: 24073013; PMCID: PMC3780445.
 16. Donnellan E., Wazni O.M., Saliba W.I., Hanna M., Kanj M., Patel D.R., Wilner B., Kochar A., Jaber W.A. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am. J. Cardiol.* 2020;128:140–146. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.05.021. Epub 2020 May 16. PMID: 32650908.
 17. Pericet-Rodríguez C., López-Aguilera J., Durán-Torralba C., Castillo-Dominguez J.C., Ruiz-Ortiz M., Perea-Armijo J., Delgado-Ortega M., Mesa-Rubio D., González-Manzanares R., Ruiz de Castroviejo J., Martín-Dorado E., Gallo-Fernández I., López-Baizán J., Pastor-Wulf D., Rodríguez-Almodovar A., Pan Álvarez-Osorio M., Anguita-Sánchez M. Electrocardiographic features and need for pacemaker in cardiac amyloidosis: Analysis of 58 cases. *Med. Clin. (Barc).* 2022;159(2):78–84. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.09.022
 18. Ohara T., Murata H., Yodogawa K., Yasutake M. Long-Term Electrocardiographic Follow-Up of a Patient with Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *J. Nippon Med. Sch.* 2022;89(1):119–125. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022.89-111
 19. Boldrini M., Salinaro F., Mussinelli R., Raimondi A., Alogna A., Musca F., Palladini G., Merlini G., Perlini S. Prevalence and Prognostic Value of Conduction Disturbances at the Time of Diagnosis of Cardiac AL Amyloidosis. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2013;4(18):327–335. DOI: 10.1111/anec.12032.
 20. Pattanshetty D.J., Bhat P.K., Chamberlain W.A., Lyons M.R. Isolated cardiac involvement in primary amyloidosis: presenting as sick sinus syndrome and heart failure. *Tex. Heart Inst. J.* 2013;40(5):615–618. PMID: 24391340; PMCID: PMC3853805.
 21. Ogano M., Takano H., Fukuma N., Takayama M., Takano T., Miyagi Y., Ochi M., Shimizu K., Kitamura H. Sudden death in a case of cardiac amyloidosis immediately after pacemaker implantation for complete atrioventricular block. *J. Nippon Med. Sch.* 2005;72(5):285–289. DOI: 10.1272/jnms.72.285. PMID: 16247228.
 22. Dispenzieri A., Gertz M.A., Kyle R.A., Lacy M.Q., Burritt M.F., Therneau T.M. et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(18):3751–7. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.029. PMID: 15365071
 23. D'Errico S., Mazzanti A., Baldari B., Maiese A., Frati P., Fineschi V. Sudden death in lambda light chain AL cardiac amyloidosis: a review of literature and update for clinicians and pathologists. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020;13(7):1474–1482. PMID: 32782665; PMCID: PMC7414507.
 24. Dubrey S.W., Cha K., Anderson J., Chamarthi B., Reisinger J., Skinner M., Falk R.H. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement., *QJM. International Journal of Medicine.* 1998;91(2):141–157. DOI: 10.1093/qjmed/91.2.141
 25. Badar T., Cornelison A.M., Shah N.D. et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(4):342–347.
 26. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M., Winkel B.G., Behr E.R., Blom N.A. et al. ESC Scientific Document Group, 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal.* 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
 27. Kristen A.V., Dengler T.J., Hegenbart U., Schonland S.O., Goldschmidt H., Sack F.U. et al. Prophylactic implantation of cardioverter-defibrillator in patients with severe cardiac amyloidosis and high risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm.* 2008;5(2):235–40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.10.016
 28. Lizewska-Springer A., Ślawiński G., Lewicka E. Arrhythmic Sudden Cardiac Death and the Role of Implantable Cardioverter-Defibrillator in Patients with Cardiac Amyloidosis-A Narrative Literature Review. *J. Clin. Med.* 2021;10(9):1858. DOI: 10.3390/jcm10091858. PMID: 33922892; PMCID: PMC8123220.
 29. Palladini G., Malamani G., Cò F., Pistorio A., Recusani F., Anesi E., Garini P., Merlini G. Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2001;24(8 Pt 1):1228–33. DOI: 10.1046/j.1460-9592.2001.01228.x. PMID: 11523608
 30. Harmon D., Algalarrondo V., Gandjbakhch E., Extramiana F., Marjion E., Elbaz N. et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int. J. Cardiol.* 2016;222:562–568. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254
 31. Fontana M., Pica S., Reant P., Abdel-Gadir A., Treibel T.A., Banypersad S.M. et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2015;132(16):1570–1579. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567
 32. Kotecha T., Martinez-Naharro A., Treibel T.A., Francis R., Nordin S., Abdel-Gadir A. et al. Myocardial edema and prognosis in amyloidosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(25):2919–2931. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.536. PMID: 29929616.

33. Zampieri M., Allinovi M., Olivotto I., Antonioli E., Gabriele M., Argirò A. et al. Ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in light-chain amyloidosis: a clash of cardio-toxicities? *Br. J. Haematol.* 2021;193(4):e27–e31. DOI: 10.1111/bjh.17399

Поступила 13.07.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Лутухина Юлия Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Yulia A. Lutokhina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-7154-6794>

Благова Ольга Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Olga V. Blagova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-5253-793X>

Айнетдинова Диляра Харисовна — канд. мед. наук, врач отделения кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3333-1936>

Dilyara Kh. Ainetdinova — Candidate of Medical Sciences, doctor of the Department of Cardiology No. 2 of the Faculty Therapeutic Clinic named

after. V.N. Vinogradov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-3333-1936>

Саркисова Наталья Донатовна — канд. мед. наук, заведующая отделением кардиологии № 2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-5979-1180>

Natalia D. Sarkisova — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiology No. 2 of the Faculty Therapeutic Clinic named after V.N. Vinogradov, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-5979-1180>

Коган Евгения Алтаровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Evgeniya A. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Вилен Вилевич Рамеев — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

Vilen V. Rameev — Doctor of Medical Sciences, professor, Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-4260-0226>

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹, Величко И.И.¹

АВИАЦИЯ И МЕДИЦИНА. ГАТЧИНСКАЯ ОФИЦЕРСКАЯ ШКОЛА АВИАЦИИ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

Представлены данные о первых военных воздухоплавательных школах в Гатчине и Каче. Приведены сведения о первых военных врачах воздухоплавательных школ и первых исследованиях влияния полетов на организм человека.

Ключевые слова: авиация; воздухоплавание; военная медицина; офицерская школа авиации; Гатчина; Кача.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Гатчинская офицерская школа авиации. Клиническая медицина. 2024;102(1):80–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-80-84>

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

Pavel E. Krynyukov^{1,2}, Victor G. Abashin¹, Igor I. Velichko¹

AVIATION AND MEDICINE. GATCHINA AVIATION OFFICER SCHOOL

¹Central Military Clinical Hospital named P. V. Mandryka of The Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

Data on the first military aeronautical schools in Gatchina and in Kacha are presented. Information is given about the first military doctors of aeronautical schools and the first studies of the effect of flights on the human body.

Key words: aviation; aeronautics; military medicine; Aviation Officer School; Gatchina, Kacha.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I. Aviation and medicine. Gatchina Officer Aviation School. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):80–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-80-84>

For correspondence: Abashin Victor Grigoryevich — AVG-56@list.ru

Received 09.06.2023

Accepted 26.09.2023

*Воздушный флот России должен быть сильнее
воздушных флотов наших соседей. Это следует
помнить каждому, кому дорога военная
мощь нашей Родины.
Великий князь Александр Михайлович¹*

Историю создания летательных аппаратов и имена первых воздухоплавателей мира и России знают многие.

Братья Монгольфье (фр. Montgolfier) — Жозеф-Мишель (1740–1810) и Жак-Этьенн (1745–1799), изобрели воздушный шар.

Братья Уилбур и Орвилл Райт, за которыми в большинстве стран мира признается приоритет конструирования и постройки первого в мире аэроплана.

В России в 1882–1885 гг. был спроектирован аэроплан морского офицера **Александра Федоровича Можайского** («воздухолетательный снаряд»).

Практически сразу аэростаты, дирижабли и аэропланы нашли применение в военных целях. Однако мало кто

слышал о военных врачах первых воздухоплавательных и авиационных частей.

Первыми шагами медицины в авиации было оказание неотложной помощи летному составу при очень частых авариях летательных аппаратов. Как правило, ее оказывали врачи военных госпиталей и лазаретов, расположенных в районе первых аэродромов.

Вторым шагом в развитии авиационной медицины стало введение в состав воздухоплавательных и авиационных частей штатных должностей военных фельдшеров и врачей.

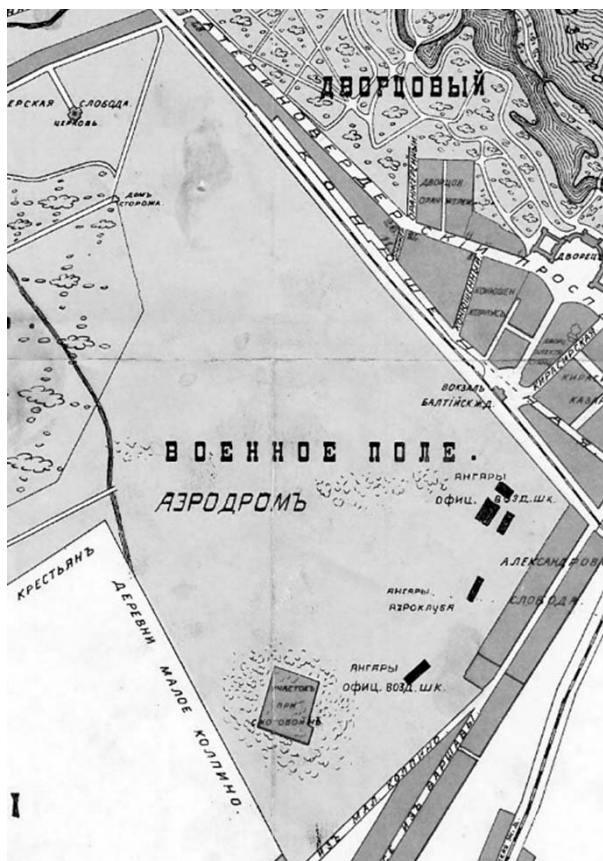
Развитие воздухоплавания в России в период до 1914 г.

Конец XIX — начало XX в. стало временем бурного развития воздухоплавания в мире и внедрения его достижений в военное дело. В декабре 1869 г. в России была создана Комиссия по воздухоплаванию, перед которой была поставлена задача оценить перспективы применения воздушных шаров в военном деле. В 1870 г. в России был поднят первый аэростат.

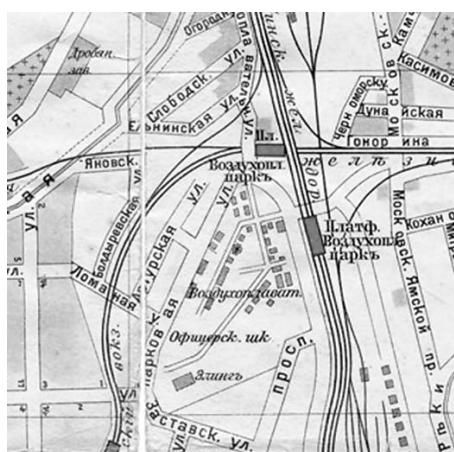
При Главном инженерном управлении под председательством заведующего гальванической частью ге-

¹ Великий князь Александр Михайлович «К русскому народу», журнал «Тяжелее воздуха», 1912 г., № 6.

нерал-майора М.М. Борескова² была создана комиссия по применению воздухоплавания, голубиной почты и сторожевых вышек к военным целям. Секретарем-делопроизводителем комиссии был назначен поручик Александр Матвеевич Кованько.



Санкт-Петербург. Волково поле
Saint Petersburg. Volkovo Field



Платформа «Воздухоплавательный парк» Николаевской железной дороги
Platform "Aerostat Park" of the Nikolaev Railway

² Генерал-лейтенант Боресков Михаил Матвеевич (19.04.1829 г., Санкт-Петербург — 17.02.1898 г., там же). Председатель Комиссии по применению воздухоплавания, голубиной почты и сторожевых вышек к военным целям (1885–1891). М.М. Боресков занимался формированием воздухоплавательных команд.

В феврале 1885 г. в России под началом поручика А.М. Кованько была сформирована воздухоплавательная команда. В апреле 1887 г. она была переименована в Учебный воздухоплавательный парк. Он был размещен на Волковом поле под Санкт-Петербургом. В начале XX в. в Учебном воздухоплавательном парке на Волковом поле для хранения воздушных шаров и дирижаблей был построен эллинг.

Офицерская школа авиации «План Военного поля. Гатчина» Из истории медицинского обеспечения воздухоплавания

На первом этапе медицинскую помощь оказывали фельдшеры авиационных отрядов. Первым фельдшером, обеспечивавшим полеты, упомянут Иван Перфильев. С 1887 г. эти обязанности стал выполнять врач Л.Г. Карпышев [1]. Фамилия врача Карпышева упоминается в нескольких изданиях. Однако его инициалы в них указаны по-разному. Так, в статье «Зарождение медицинского обеспечения полетов» указан врач Л.Г. Карпышев [1]. По другим данным первым отечественным авиационным врачом считается старший врач Егерского полка И.Д. Карпышев, назначенный на эту должность 17.09.1887 г. [2]. Однако в истории Егерского полка упомянут «Карпышев Николай Михайлович, надворный советник, старший врач» [3]. В Российском медицинском списке (РМС) за 1887 г. также указан лекарь «Карпышев Николай Михайлович, 1836 г.р., лекарь с 1859 г. Коллежский советник» [4]. Таким образом, первым авиационным врачом (врачом Воздухоплавательного отдела) следует считать Николая Михайловича Карпышева.

С началом массового использования аэростатов, дирижаблей и аэропланов появилась необходимость медицинского обеспечения их полетов.

В 1898 г., благодаря настойчивым ходатайствам генерал-майора А.М. Кованько, в воздух впервые поднял-



Территория Учебного воздухоплавательного парка — офицерской воздухоплавательной школы с высоты птичьего полета, 1912 г.

Territory of the Training Aerostat Park — Officer Aerostat School from a bird's eye view, 1912

ся военный врач Сергей Петрович Мунт (14.08.1864 г.р., звание лекаря получил в 1890 г.). Он исследовал влияние воздухоплавания на организм человека. Примечательно, что С.П. Мунт не состоял на службе в воздухоплавательных частях (на 1899–1901 гг. — надворный советник, младший врач 148-го пехотного Каспийского полка, г. Кронштадт).

В 1910 г. Учебный воздухоплавательный парк был переформирован в Офицерскую воздухоплавательную школу, а затем в Офицерскую школу авиации (ОША), с мая 1911 г. она размещалась в Гатчине. Начальником школы был назначен генерал-майор А.М. Кованько.

В штат Офицерской воздухоплавательной школы были введены следующие врачи.

Старший врач Офицерской воздухоплавательной школы (с 14.07.1910 г.) коллежский советник **Азаров Павел Николаевич**, 15.12.1867 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1904), Св. Анны 2-й степени (1906), Св. Владимира 4-й степени (1909). Дальнейшая судьба: «Азаров Павел Николаевич, 1867 г.р. Место проживания: Лиговская ул., д. 133, кв. 33. Дата смерти: апрель 1942. Место захоронения: Пискаревское кладб. (Блокада, т. 1)».

Младший врач авиационного отдела Офицерской воздухоплавательной школы (в 1912–1917 гг.) коллежский советник **Андреев Алексей Иванович**, 1879 г.р. Звание лекаря получил в 1904 г. Дальнейшая судьба: в 1924 г. — врач франко-русского завода, Ленинград [5].

Севастопольская офицерская школа авиации

21.11.1910 г. по высочайшему соизволению Николая II великим князем Александром Михайловичем Романовым был открыт филиал ОША — Севастопольская офицерская школа авиации (СОША). С 11.11.1910 г. в школе началась подготовка летчиков.

17.12.1911 г. школа была переведена в долину реки Кача к хутору Александро-Михайловка в 12 верстах от Севастополя. Хутор был переименован в поселок Кача, что впоследствии определило название этого учебного заведения — Качинская авиашкола — Качинское высшее военное авиационное ордена Ленина Краснознаменное училище летчиков им. А.Ф. Мясникова³.

Первыми врачами Севастопольской школы авиации стали следующие.

Дорошевский Владимир Васильевич (02.04.1875–?). Звание лекаря получил в 1900 г. В 1909 г. он окончил офицерский класс подводного плавания. Флагманский врач подводной бригады. В 1911–1916 гг. совмещал должность врача на флоте и врача Севастопольской школы авиации. Коллежский советник.

Соловьев. Старший врач Севастопольской военной авиационной школы. Возможно — **Соловьев Петр Иванович** (на 1914 г. единственный медицинский чиновник Морского ведомства), 12.06.1886 г.р. Звание лекаря по-



На летном поле Гатчинского аэродрома — самолеты авиационного отдела Офицерской воздухоплавательной школы

On the airfield of the Gatchina aerodrome — aircraft of the aviation department of the Officer Aerostat School



Летное поле и ангары Севастопольской авиационной школы. 1912 г.

Flight field and hangars of the Sevastopol Aviation School, 1912

лучил в 1910 г. В службе с 1910 г. Коллежский ассессор (1913). На 1913 г. — младший врач 1-го Балтийского флотского экипажа (севастопольская школа авиации являлась филиалом гатчинской).

Костарев. В 1917 г. — младший врач Севастопольской военной авиационной школы. В 01.1918 г. избран старшим врачом школы.

Первые исследования по авиационной медицине

В результате нескольких полетов в Учебном воздухоплавательном парке, в которых участвовал С.П. Мунт, появились первые исследования о влиянии высоты подъема на состояние аэронавта. Эти работы дали возможность судить о пригодности офицеров и нижних чинов по состоянию здоровья к новому виду военной службы. На то время подобные работы за границей еще не проводились.

14.07.1909 г. на заседании совета Всероссийского аэроклуба (Императорский всероссийский аэроклуб — ИВАК) был поднят вопрос о влиянии воздухоплавания на организм воздухоплавателя. В составе ИВАК было создано несколько комиссий (на первом этапе — 4), одна из них медицинская для «изучения влияния полетов на организм человека».

³ Александр Федорович Мясников (наст. фамилия Мясникян) — революционер, партийный и государственный деятель. Погиб 22.03.1925 г. в авиационной катастрофе около Тбилиси.

В результате исследований и наработки практического опыта возникла необходимость медицинского освидетельствования летчиков и была разработана инструкция по медицинскому освидетельствованию и контролю состояния здоровья воздухоплавателей.

В «Положении об авиационной службе» (высочайше утвержденном 25.06.1912 г.) был определен штат авиационного отряда воздухоплавательной роты. Медицинское обеспечение отряда из 38 человек возлагалось на «фельдшера медицины».

13.11.1913 г. в Военно-санитарном управлении разбирался вопрос о санитарной сумке летчика, которая должна представлять собой алюминиевый ящик с набором необходимых материалов и медикаментов, помещающийся под сидением летчика. Проект был одобрен и заказ был сдан заводу военно-врачебных заготовлений (Санкт-Петербург). 11.07.1914 г. завод продемонстрировал образец «санитарной сумки летчика», который был утвержден.

01.04.1911 г. начальник Офицерской воздухоплавательной школы генерал А.М. Кованько издал приказ, по которому на время полетов назначался дежурный врач. Был введен обязательный предполетный медицинский осмотр летчиков и разработаны «Медицинские меры предосторожности перед и во время полетов на аэропланах».

11(24) октября 1911 г. приказом по Военному ведомству № 481 была образована первая врачебно-летная комиссия при Михайловском клиническом военном госпитале баронета Виллие (при Императорской военно-медицинской академии) Петербургского военного округа.

В специальной литературе стали появляться первые научные исследования по авиационной медицине.

С 1911 г. журнал «Воздухоплаватель»⁴ начинает печатать медицинские статьи, а один из первых энтузиастов-врачей, директор Рождественского коммерческого училища (СПб.), доктор медицины **Фельдберг Давид Владимирович**⁵ (20.10.1874 г.р., звание лекаря получил в 1897 г.) разрабатывает первую карту медицинского освидетельствования летчиков, введенную в действие в 1912 г.

В журнале «Воздухоплаватель» № 4 за 1911 г. печатается статья под инициалами «Д.Ф.» — «Давление крови у авиатора». Наиболее вероятно, что автором статьи является Давид Владимирович Фельдберг.

В 1912 г. во «Врачебной газете» появляется статья Станислава Доминиковича Владычко о влиянии полетов на здоровое и больное ухо⁶.



Медицинский кабинет авиационной части. 7-я авиационная рота, Псков (ЦГА КФФД СПб. П. 165)

Medical office of the aviation unit. 7th aviation company, Pskov (TsGA KFFD SPb. P. 165)

В 1912 г. в журнале «Военный сборник» № 3 опубликована статья Герасима Георгиевича Шумкова⁷ «Психофизиологическое состояние воздухоплавателей во время полета», которую «Военно-медицинский журнал» в 1913 г. издал отдельной брошюрой.

В 1913 г. при Московской школе авиации Московского общества воздухоплавания создается первая в России лаборатория — научно-исследовательское подразделение для изучения проблем авиационной медицины. Организатором лаборатории и ее первым руководителем стал врач Московской школы авиации **Минц Соломон Ефимович** (1888, Витебск — 1925, Москва), выпускник 1913 г. медицинского факультета Московского университета (в РМС 1914–1916 гг. не указан).

На 1924 г. — «Минц Соломон Ефимович, 1889 г.р. Звание лекаря получил в 1912 г. Специализация по выпуску — внутренние болезни. Военный врач. Московский округ» [5].

В 1920 г. с участием С.Е. Минца для летных отрядов была разработана «Статистическая карта о несчастном случае с летчиком». Проведенный анализ показал, что основной составляющей несчастных случаев является «человеческий фактор». Именно «человеческий фактор» стал причиной его гибели. В 1925 г. летчик, отстраненный от полетов, открыл стрельбу в кабинете Соломона Ефимовича.

Лаборатория, созданная С.Е. Минцем (с 1925 г. носящая его имя), была преобразована: в 1924 г. в Центральную психофизиологическую лабораторию Военно-воздушных сил РККА; в 1931 г. — в авиационный сектор

⁴ Издание журнала «Воздухоплаватель» началось в 1903 г. С 1909 г. журнал стал печатным органом ИВАК.

⁵ Фельдберг Давид Владимирович (20.10.1873, Староконстантинов — 1942, Ленинград) — советский, российский логопед и сурдопедагог, один из основателей высшего дефектологического образования в России.

⁶ Владычко Станислав-Карл Доминикович (1778, Ковна — 1936). Звание лекаря получил в 1902 г. Колежский ассессор. Доктор медицины. Заведовал психиатрическим отделением Порт-Артурского госпиталя. Приват-доцент Императорской военно-медицинской академии по кафедре нервных и душевных болезней.

⁷ Основатель военной психологии в России Шумков Герасим Георгиевич (Егорович) (1873–1933). Звание лекаря получил в 1900 г. Доктор медицины. Участник Русско-японской войны, войсковой врач, служил в психиатрическом госпитале Красного Креста в г. Харбине. В 1914 г. — ординатор городской Новознаменской психиатрической лечебницы. Лигово. Соч. «Психика бойцов во время сражений» [Текст] / Д-р г. Е. Шумков. Санкт-Петербург: [б. и.], [19--]. 1 т.

Научно-исследовательского испытательного санитарного института РККА; в 1935 г. — в Институт авиационной медицины им. И.П. Павлова⁸.

Так зарождалась военная авиационная и космическая медицина России...

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов (в концепцию и план исследования, в сбор данных, в анализ данных и выводы, в подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зарождение медицинского обеспечения полетов. Декабрь, 2018. [The origin of medical support for flights. December, 2018. (In Russian)]. URL: <https://rus.vislov.info/aviac-med1.html>
2. Соколов Ю.А., Лапоревиц В.В. Роль и место врачебно-лётной экспертизы в системе медицинского обеспечения полетов. *Военная медицина*. 2010;2:41–46. [Sokolov Yu.A., Laporevich V.V. The role and place of medical flight examination in the system of medical support of flights. *Military medicine*. 2010;2:41–46. (In Russian)].
3. История лейб-гвардии Егерского полка за сто лет. 1796–1896: Сост. по арх. документам и др. источникам офицерами л.-гв. Егер. полка. Санкт-Петербург, 1896. XI, 524, [9], 189, 171 с., 55 л. ил.; [The history of the Life Guards of the Jaeger Regiment for a hundred years. 1796–1896: Comp. according to arch. documents,

etc. with the officers of the L.-gv. Jaeger. regiment. St. Petersburg, 1896. XI, 524, [9], 189, 171 S., 55 l. ill. (In Russian)].

4. Российский Медицинский список, изданный по Высочайшему его Императорского Величества повелению на 1887 год, изданный Медицинским департаментом МВД, С.-Петербург, 1887. 849 с. [The Russian Medical List, published by His Imperial Majesty's Highest order for 1887, published by the Medical Department of the Ministry of Internal Affairs, St. Petersburg, 1887. 849 p. (In Russian)].
5. Список медицинских врачей С.С.С.Р.: (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с. [List of medical doctors of the USSR.: (as of January 1, 1924). Moscow: Nar. Commissariat of Health of the RSFSR., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].

Поступила 09.06.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах / Information about the authors

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Pavel E. Krynyukov — Doctor of Medical Sciences, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with a course in Pediatric Surgery at RUDN, Head of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, полковник медицинской службы запаса, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, colonel of the reserve medical service, doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Величко Игорь Иванович — канд. технических наук, генерал-майор авиации в отставке

Igor I. Velichko — Candidate of Technical Sciences, retired aviation major general

⁸ Впоследствии Научно-исследовательский испытательный центр авиационной, космической медицины и военной эргономики (НИИЦ АКМ и ВЭ) Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Минобороны России.

Абашин В.Г.¹, Бескровный С.В.²

ПОВИВАЛЬНОЕ ИСКУССТВО: ЛЕГЕНДЫ И МИФЫ ДРЕВНЕЙ РУСИ ГЛАЗАМИ СОВРЕМЕННОКОВ

¹ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, Москва, Россия

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены некоторые данные о родовспоможении в Древней Руси. Прослежены связь мифов и легенд Древней Руси, Древней Греции и Рима с современными элементами медицинской помощи роженицам и новорожденным.

Ключевые слова: повивальное искусство; легенды и мифы Древней Греции; Древняя Русь; Баба-яга.

Для цитирования: Абашин В.Г., Бескровный С.В. Повивальное искусство: легенды и мифы Древней Руси глазами современников. *Клиническая медицина*. 2024;102(1):85–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-85-89>

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

Victor G. Abashin¹, Sergey V. Beskrovniy²

MIDWIFERY: LEGENDS AND MYTHS OF ANCIENT RUSSIA THROUGH THE EYES OF CONTEMPORARIES

¹Central Military Clinical Hospital named. P. V. Mandryka of The Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

The article presents some data on maternity care in Ancient Russia. The connection of myths and legends of Ancient Russia, Ancient Greece and Rome with modern elements of medical care for women in labor and newborns is traced.

Key words: midwifery; legends and myths of Ancient Greece; Ancient Russia; Baba Yaga.

For citation: Abashin V.G., Beskrovniy S.V. Midwifery: legends and myths of Ancient Russia through the eyes of contemporaries. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(1):85–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-85-89>

For correspondence: Victor G. Abashin — AVG-56@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 31.08.2023

Accepted 26.09.2023

Разрозненные сведения по повивальному искусству имелись уже в некоторых лечебниках и травниках XVI–XVII вв. Так, в Государственной публичной библиотеке им. М.Е. Салтыкова-Щедрина в Санкт-Петербурге в документах Соловецкого монастыря XVII в. была обнаружена «Книга о рождении младенческом, которая обычаем плод из живота матери исходит...» [1].

До середины XVIII в. «бабичье дело» (помощь при родах, акушерство) в России находилось в руках невежественных повитух: «...Помощницами при родах употребляемы были старые женщины, кои, не ведая основательным образом своего дела, чрез многолетнюю опытность приобрели некоторую эмпирическую способность к сей практике...» [2].

То есть это были женщины, чаще всего пожилые, без какого-либо образования, приобретавшие навыки в порядке ремесленного усвоения у таких же бабок или в процессе собственной практики. Их называли «повитухами» или «повивальными бабками» («приемница», «пупорезка», «пуповязница» или просто «баба»).

Обычай приглашать к родам пожилых, уже обладающих известным опытом женщин привел со временем к тому, что последние сделали из этого занятия ремесло, стали повивальными бабками по профессии.

Культурные народы древности (индусы, евреи, греки, римляне) и, вероятно, другие имели уже своих повивальных бабок (Hebammen). Происхождение этого слова (*μαῖαι* — старуха; *obstetrices* — стоящий возле; *Ahnen* — праотцы — отсюда *Hebahnen* и испорченное *Hebammen*) уже само по себе указывает, как развивалось это сословие.

Таким образом, по естественному ходу развития практическое акушерство само собою и неизбежно попало в руки женщин и оставалось в их руках как ремесло.

Возрастом, следовательно, и «жизненной неопытностью» во-многом объяснялось недоверие к появившимся в XVIII в. и получившим соответствующее медицинское (акушерское) образование молодым выпускницам первых повивальных школ («приказным бабкам»).

«Родильный дом» в Древней Руси

Славяне с древних времен воспринимали баню как лучшее место для родов. Для этого было несколько причин. Одной из них было соблюдение ветхозаветных канонов. По ним родильница, так же как и женщина во время месячных, считалась «нечистой».

Левит «Глава 12.

12.1. И сказал Господь Моисею, говоря:

12.2. скажи сынам Израилевым: если женщина зачнет и родит младенца мужского пола, то она нечиста будет семь дней; как во дни страдания ее очищением, она будет нечиста;

12.4. и тридцать три дня должна она сидеть, очищаясь от кровей своих; ни к чему священному не должна прикасаться и к святилищу не должна приходить, пока не исполнятся дни очищения ее.

12.5. Если же она родит младенца женского пола, то во время очищения своего она будет нечиста две недели, и шестьдесят шесть дней должна сидеть, очищаясь от кровей своих» [3].

В настоящее время существует хронологическая последовательность послеродовых выделений (лохий), состоящая из трех стадий.

Lochia rubra — стадия лохий, наблюдаемая в первые 2–3 дня после родов. Характеризуется кровянистостью и преобладанием эритроцитов.

Lochia serosa наблюдается на 3–4-й день (что практически соответствует пункту 12.2.) и характеризуется кровянисто-серозным видом и преобладанием лейкоцитов.

Lochia alba — эритроциты практически исчезают, обычно прекращаются через 5–6 нед. (30–35 дней, что соответствует пункту 12.4).

На основании ветхозаветных канонов место родов тоже считалось «нечистым». По этой причине оно должно быть удалено от жилого дома [4].

Второй причиной было соблюдение определенных гигиенических правил.

Баня представляла собой небольшое помещение, которое перед родами можно было подготовить. Ее деревянные стены и пол мыли и выскабливали, помещение предварительно пропаривали с принесенными березовыми, еловыми и можжевельновыми ветками (источник фитонцидов). Наличие очага и «каменки» позволяло создать необходимую температуру и нагреть воду.

Баня находилась относительно далеко от дома, т.е. вдали от хозяйственных помещений (кухни, мест содержания животных и т.д.). Такое расположение бани обеспечивало и определенное уединение, т.е. возможность отдыха родильницы и новорожденного, находившихся в этом помещении некоторое время после родов.

Баня обеспечивала проведение гигиенических процедур в первые, самые сложные дни после родов. После родов родильница должна была помыться в бане минимум три раза, чтобы «очиститься». Считалось, что баня помогает родильнице быстрее восстановиться и «выпустить дурную кровь» после родов.

В бане обеспечивался уход и за новорожденным: сразу же после рождения рекомендовалось новорожденного обмыть теплой водой и «масла из дубовых желудей в очи пустить» (растительный антисептик). Голову ребенка следовало «накрывать шапкою или чем-нибудь теплым и держати его так, чтобы не было лишнее студено или горячего, а голову класти немного повыше, и дитя подо бает прикрыть пеленицею или чем-нибудь таковым, чтобы ему луч солнечный в день или ноши месячной не зашкодил» [5].

«Повитуха» — «повивальная бабка» — «родовспомогательница»

Многочисленные литературные источники рисуют совокупный образ повивальной бабки: «пожилая женщина с распущенными волосами в длинной белой рубашке», не подпоясанная (перед родами в доме размыкают и развязывают все, что замкнуто и представляет собой какую-либо преграду; развязывают узлы, расплетают косу, развязывают пояс и платок на роженице). Однако формального или мифологического названия «родовспомогательницы» на Руси официально не существовало.

Напротив, в мифах и легендах Древней Греции и Рима представлен целый ряд персонажей, отвечающих за родовспоможение, охрану материнства и вообще женщины [6].

Ко II тысячелетию до н.э. сформировались олимпийская мифология и олимпийский пантеон богов во главе с Зевсом. Функциональные обязанности древних богов определялись, с одной стороны, строгой иерархией,



Киж. Деревенская баня на берегу озера (фото авторов)
Kizhi. Village bathhouse on the lake shore (photo by the authors)



Внутренний вид бани. Полки и очаг (фото авторов)
Interior view of the bathhouse. Shelves and hearth (photo by the authors)

а с другой — узкой специализацией. Имелись руководители и подчиненные исполнители. Кроме того, по-видимому, в разных областях Древней Греции (а это не единое государство, а совокупность отдельных городов-полисов, нередко враждовавших друг с другом) один и тот же бог мог носить разные имена. Помимо собственно богов разного уровня существовали и мифологические герои (полубоги), к которым относили обожествленных людей. В области медицины, это Асклепий (рим. Эскулап) — бог врачевания. Он выполнял подчиненную Аполлону функцию (исполнитель его воли).

Аполлон (греч. Феб) — бог солнца, света и покровитель искусств, в тоже время главный покровитель медицины. Для женщин эту функцию выполняла Юнона — (греч. Гера), жена Юпитера (греч. Зевс) — царица богов, верховная богиня семьи, семейных уз, покровительница всех женщин.

Практически реализовать волю главных богов в области медицины в целом помогали бог врачевания Асклепий (полубог — сын Аполлона) и его дочери Гигея (Hugieia, богиня здоровья) и Панакея (Панасея или Панацея, всеисцеляющая покровительница лекарственного лечения).

Следующая по старшинству римская богиня Диана (греч. Артемида) — богиня растительности и диких зверей. Она же покровительница целомудрия, сохранения беременности и деторождения, родовспомогательница. Другое имя Дианы — Селена — богиня луны, ночи (роды чаще происходят ночью).

Поскольку без любви акушерства не бывает, то следующим важным покровителем брака является дочь Юноны (греч. Геры) — Венера (греч. Афродита) — богиня любви и красоты. Прямым исполнителем воли Венеры служил бог любви Амур, или Купидон (греч. Эрот, Эрос). Состоявшийся брак охраняли бог брака Гименей (греч. Талассий), богиня домашнего очага и всего, что связано с семейным бытом, Веста (греч. Гестия), богиня здоровья Салюс (греч. Панацея).

Репродуктивное здоровье женщины сохраняли Утерина — богиня матки; Флюония — богиня менструации. Проза ведала рождением плода в головном предлежании, а Просверта — при тазовом.

Помощницей и исполнительницей воли Дианы была Люцина (греч. Илифия, Эйлейфия) — богиня рождения (родов), богиня родовых болей и схваток, покровительница брака и охранительница женщин, родовспомогательница. В ее честь слагались стихи и гимны.

«*Lenis Lucina, tuere matres, Rite maturos aperire partus*». «Кроткая Люцина, охраня материнское чрево, правильно и своевременно помоги родить»¹.

История появления данной надписи над одной из арок центральной мраморной лестницы клиники акушерства и гинекологии Императорской военно-медицинской академии неизвестна.

Данное выражение приписывается Гиппократу. Однако в несколько измененном виде оно есть в сочинениях



Надпись на арке центральной мраморной лестницы клиники акушерства и гинекологии ИВМА (фото конца 1950-х гг.)

Inscription on the arch of the central marble staircase of the obstetrics and gynecology clinic at IVM (photo from the late 1950s)

Горация: «Carmen Saeculare» или «Юбилейный Гимн» (Квинт Гораций Флакк; лат. *Quintus Horatius Flaccus*, часто просто Гораций).

Этот гимн спели в связи с торжественным жертвоприношением Аполлону на Палатинском холме².

*Rite maturos aperire partus
lenis, Ilithyia, tuere matres,
sive tu Lucina probas vocari
seu Genitalis.*

[Ты, что в срок рожать помогаешь женам,
Будь защитой им, Илифия, кроткой,
Пусть Луциной ты предпочла бы зваться,
Пусть Генитальей.]

Сапфическая строфа³.
Перевод Н.С. Гинцбурга⁴

¹ Подстрочный перевод авторов.

² Палатинский холм (лат. *Collis Palatium* или *Mons Palatinus*; итал. *Palatino* [pala'ti:no]) — центральный из семи холмов Рима, является одной из самых древних частей города и был назван «первым ядром Римской империи».

³ Сапфическая строфа — в античной поэзии строфа логаздического строения, изобретенная древнегреческой поэтессой Сафо (Сафо, Σαπφώ) в 4 в. до н.э.

⁴ Гинцбург Николай Семенович — переводчик с латинского, 22.04.1867 г.р., Нарва. Выпускник 1900 г. Императорского Санкт-Петербургского университета по историко-филологическому факультету с дипломом 2-й степени. Из «Исторической записки 100-летия Гимназии». П.К. Тихомиров, 1905 г.

Роль многочисленных «охранительных» и «родовспомогательных» греческих и римских богов в Древней Руси исполняла Баба-яга — сказочное страшилище, «большуха» над ведьмами («старшая в доме», «хозяйка дома», «та, что обладает ведовством, знанием»).

Баба-яга — многогранный и трудный для анализа мифический персонаж. Первоначально или изначально Баба-яга являлась положительным персонажем древней русской мифологии. Она считалась прародительницей рода, хранительницей его жизненного пространства, его обычаев и традиций, жизненного уклада, помощницей при родах. При этом «Баба» — древнее шумерское божество, дочь верховного бога Ану.

Согласно филологу, фольклористу В.Я. Проппу, существует три вида Бабы-яги: «Дарительница» (в том числе «Яга-советчица»; «Яга — повелительница сил природы и животных»; «Яга-охранительница»; «Яга-помощница»); «Похитительница детей»; «Воительница».

Негативный характер языческий персонаж Баба-яга стал приобретать в эпоху развития христианства на Руси, борového со старыми верованиями. В этих условиях повитухи стали уходить в лес, подальше от селений, ограничивая повседневный контакт с другими людьми. Таким образом, их жизнь стала приобретать характер тайны. Сокровенные профессиональные навыки этих женщин также постепенно сформировали не только уважение, но и страх перед ними у невежественных людей.

Образ Бабы-яги соответствует семейному духу-покровителю, связанному с культом домашнего очага. Ей присущи такие атрибуты, как печь, ступа, пест и помело.

Ступа в Древней Руси воспринималась как предмет, обладающий целительными свойствами и выполняющий существенную обрядовую роль. Кроме того, ступа олицетворяла женское начало, и пест (пестик, инструмент для толчения) — символизировал мужское. Их сочетание означало плодородие. Помело, родственное венуку, могло быть как атрибутом нечисти, так и защитой от нее. Повитуха метлой стучала в потолок избы, обращаясь за помощью к «домашнему духу», покровителю семьи [7].

Многочисленные «сведения» о Бабе-яге позволили выделить ряд положений, соответствующих ее «повивальной» функции.

Образ повитухи совпадает с мифологическим описанием Бабы-яги: «...Она простоволоса и в одной рубаше, без опояски...» (В.И. Даль), а русская баня очень напоминает ее жилище (чаще на границе леса) — «избушку на курьих ножках» [8]. Последний термин связан с особенностями деревянного строительства на Руси, когда для борьбы с гниением деревянные дома ставили (в качестве фундамента по углам) на смолистые сосновые пни с сохранением корневищ.

Образ Бабы-яги как «похитительницы детей» и «сажающей детей на лопату, чтобы зажарить», содержит в себе отголоски древнего «обряда перепекания» младенца в лечебных целях («запарить», «допечь» или «перепечь»): младенца «целиком обмазывали свежеготовленным ржаным тестом [оставляя лицо открытым], клали на хлебную лопату и засовывали в еще теплую печь». Это



И.Я. Билибин. «Баба Яга в ступе», бумага, акварель. Литературная иллюстрация. 1900 г.

I. Ya. Bilibin. "Baba Yaga in a mortar", paper, watercolor. Literary illustration. 1900

свидетельствует о принадлежности Бабы-яги к народной медицине.

Русская баня с определенным температурным режимом для новорожденного (недоношенного или ослабленного) в первые дни жизни или русская печь могут рассматриваться как прототип современных кюезов.

Даже прозвище Бабы — «яга» — соответствовало славянскому понятию громкого крика. Так, «ягать» — означало «кричать, шуметь»: «громко кричать, стонать при родах» [9]; боевой клич («голосом выпускать поток яростной силы») [10].

Таким образом, многочисленным богам Древней Греции и Рима, отвечающим за женское здоровье и деторождение, соответствовал мифологический персонаж Древней Руси — Баба-яга.

При этом многие элементы оказания акушерской помощи, изложенные в текстах древнерусских мифов и легенд, представлены в современном акушерстве (кюез, отдельное помещение для родов, температурный режим и т.д.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья не находится на рассмотрении в другом издании и не была ранее опубликована. Вклад авторов (в концепцию и план исследования, в сбор данных, в анализ данных и выводы, в подготовку рукописи) равнозначен. Все авторы читали и одобрили статью.

Авторы несут ответственность за достоверность предоставленных материалов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Книга о рождении младенческом, которая обычаем плод из живота матери исходит. И о различных болезнях женских, бывающих во время рождения и после рождения детей. И како еще лекарских и поможению легкого и скорого порождения. И о исправлении беременных жен перед рождением и после рождения. И о знаменовании разных обычаев рождения человеческого. Которым обычаем плод в животе материном лежит и сколками перепонками [оболочками] бывает оберчен. Государственная публичная библиотека им. М.Е. Салтыкова-Щедрина. Соловецкий монастырь, 23/1482, лл. 229–278. Рукопись. [A book about the birth of an infant, which customarily comes from the mother's belly. And about the various diseases that occur during and after the birth of children. And what other medicines and the position of an easy and rapid defeat. And about correcting pregnant wives before and after birth. And the commemoration of various customs of human birth. By which custom the fetus lies in the mother's stomach and how many membranes [shells] are wrapped. M.E. Saltykov-Shchedrin State Public Library. Solovetsky Monastery, 23/1482, l. 229-278. The manuscript. (In Russian)].
2. Рихтер В.М. История медицины в России. Сочиненная Вильгельмом Рихтером, действительным статским советником, орденна Св. Анны второго класса кавалером, медицины профессором, Физико-медицинского общества президентом, Императорских: Академии наук, Медико-хирургической академии, Харьковского университета и Общества испытателей природы почетным членом; перевод П.П. Озерова (ч. 1), Н.А. Бекетова (ч. 2–3). Москва: в Университетской типографии, 1814–1820. Ч. 1 перевод П.П. Озерова. 1814. [2], XX, 440 с., [1] л. ил.: табл. [Richter V.M. The history of medicine in Russia. Composed by Wilhelm Richter, a full state councilor, of the Order of St. Anna's second class cavalier, Professor of Medicine, President of the Physico-Medical Society, Imperial: Academy of Sciences, Medical and Surgical Academy, Kharkov University and Society of Nature Testers honorary member; translated by P.P. Ozerov (part 1), N.A. Beketov (part 2-3). Moscow: at the University Printing House, 1814-1820. Part 1 translated by P.P. Ozerov. 1814. [2], XX, 440 p., [1] l. ill.: table. (In Russian)].
3. Левит («Третья книга Моисея»; третья книга Пятикнижия (Торы), Ветхого Завета и всей Библии. Посвящена религиозной стороне жизни народа Израиля. В талмудической литературе чаще именуется «Торат коханим» («священнический устав»). [Leviticus ("The Third Book of Moses"; the third book of the Pentateuch (Torah), the Old Testament and the entire Bible. It is dedicated to the religious side of the life of the people of Israel. In Talmudic literature, it is more often referred to as "Torat kohanim" ("priestly rule"). (In Russian)].
4. Криничная Н.А. Русская мифология: [Текст]: мир образов фольклора. Н.А. Криничная. Москва: Акад. проект: Гаудеамус, 2004:1005, [1] с.: ил. [Krinichnaya N.A. Russian mythology: [Text]: the world of folklore images. N.A. Krinichnaya. Moscow: Akad. Project: Gaudeamus, 2004:1005, [1] p.: ill. (In Russian)].
5. Аникин И.Л., Цвелев Ю.В. Первая акушерская рукопись на русском языке. *Акуш. и гин.* 1993;4:60–61. [Anikin I.L., Tsvelev Yu.V. The first obstetric manuscript in Russian. *Akush. et Gin.* 1993;4:60–61. (In Russian)].
6. Кун Н.А. Мифы и легенды Древней Греции. Москва: АСТ; Санкт-Петербург: Полигон, 2006:479: ил. [Kuhn N.A. Myths and legends of Ancient Greece. Moscow: AST; St. Petersburg: Polygon, 2006:479: ill. (In Russian)].
7. Топорков А.Л. Домашняя утварь в поверьях и обрядах Полесья. Этнокультурные традиции русского сельского населения XIX — начала XX в. М., 1990. Вып. 2. [Toporkov A.L. Household utensils in the beliefs and rituals of Polesie. Ethnocultural traditions of the Russian rural population of the XIX — early XX century. M., 1990. Issue 2. (In Russian)].
8. Даль В.И. Толковый словарь живого великорусского языка: избр. ст. В.И. Даль; совмещ. ред. изд. В.И. Даля и И.А. Бодуэна де Куртенэ. Москва: Олма-Пресс: Крас. пролетарий, 2004:700. [Dahl V.I. Explanatory Dictionary of the living Great Russian language: selected by V.I. Dahl; combined editorship of V.I. Dahl and I.A. Baudouin de Courtenay. Moscow: Olma-Press: Krasus. Proletarian, 2004:700. (In Russian)].
9. Андреев А. Мир тропы. Очерки русской этнопсихологии. 2-е изд., доп. Санкт-Петербург: Тропа Троянова, (СПб.: ИПП Искусство России). 2006:374. [Andreev A. The world of trails. Essays on Russian ethnopsychology. 2nd ed., add. St. Petersburg: Troyanova Trail, (St. Petersburg: IPP Art of Russia). 2006:374. (In Russian)].
10. Мифы и магия индоевропейцев: [Сб. ст. Ред.-сост. А. Платов]. Москва, Менеджер, 1995:254. [Myths and magic of the Indo-Europeans: [Collection of Art. Ed.-comp. A. Platov]. Moscow, Manager, 1995:254. (In Russian)].

Поступила 31.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, doctor of the Advisory Department of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka

Бескровный Сергей Васильевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0002-4346-9170>

Sergey V. Beskrovniy — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Воробьев П.А.**ГИПОТЕЗЫ. ТЕОРИИ. ПРАКТИКА
(95 ЛЕТ АКАДЕМИКУ АНДРЕЮ ИВАНОВИЧУ ВОРОБЬЕВУ)**

Для цитирования: Воробьев П.А. Гипотезы. Теории. Практика: 95 лет академику Андрею Ивановичу Воробьеву. *Клиническая медицина*. 2023;102(1):90–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-90-96>

Pavel A. Vorobyov**HYPOTHESES. THEORY. PRACTICE
(95th ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN ANDREY IVANOVICH VOROBYOV)**

For citation: Vorobyov P.A. Hypotheses. Theories. Practice (95th anniversary of academician Andrey Ivanovich Vorobyov). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(1):90–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-1-90-96>

Андрей Иванович Воробьев (1928–2020) родился в Москве в семье медицинских научных работников. Он прожил сложную, но достойную и в целом счастливую жизнь. На его долю пришлось тяжелейшие события в семье, в стране, но он выстоял, стал крупнейшим терапевтом страны, академиком, первым министром здравоохранения России. В данной статье будут изложены не вехи его биографии, а рассмотрены его свершения в теоретической и практической медицине, в вопросах организации здравоохранения. Статья в некоторой степени изложение доклада, посвященному А.И. Воробьеву, на пленарном заседании Московского городского научного общества терапевтов (Москва, 11 декабря 2023). Автор не только сын, ученик, но и соратник своего отца.

Андрей Иванович был человеком нетипичным, как будто следовал всю жизнь высказыванию Б.Л. Пастернака: «Типичность — это утрата души и лица, гибель судьбы и имени» (из писем В.Т. Шаламову). Именно это свойство — нетипичность — требовало быть первым всегда, что невероятно трудно. Но он был далеко впереди, а это труднее втрое. Он всегда был предан своим учителям, но соблюдал принципы, изложенные известным казахским поэтом Олжасом Сулеменовым в 1975 г. в книге «Аз и Я»: «Ты обязан быть предельно свободным в оценках работ своих учителей. В постоянной готовности пересмотреть мысль, изреченную вчера, и заключен секрет молодости точных наук». Ревизия взглядов, существовавших и казавшихся порой незыблемыми, позволяла осуществлять гигантские свершения в медицине. Но изложим по порядку.

Вот его довольно ранняя (1968 г.) и, возможно, в значительной мере теоретическая работа, ставшая докторской диссертацией, — опухолевая прогрессия в патогенезе гемобластозов. Он цитирует в начале правила Фулдса (1949 г.): злокачественное новообразование в своем развитии претерпевает необратимые изменения. Возникающие в опухоли новые свойства не связаны ни со скоростью ее роста, ни с ее величиной. При множественных очагах прогрессия происходит в разных очагах независимо. Изменение свойств одной и той же опухоли происходит независимо. В течение жизни больного прогрессия не всегда достигает

конечной стадии своего развития. Первая клиническая манифестация опухоли возможна на любой стадии опухолевой прогрессии. Прогрессия может быть как в растущих, так и в латентных опухолях.

Нельзя подумать, хотя изложено именно с такой коннотацией, что опухоль, клетки, ее составляющие, приобретают некие новые свойства. Нет, появление новых свойств — это не приобретение признаков, а утрата признаков и регулирующих свойств клетками опухоли при ее прогрессии. Далее Андрей Иванович излагает: гемобластозы, как правило, проходят 2 стадии — моноклоновую (доброкачественную) и поликлоновую — появление субклонов (злокачественную), однако смена стадий происходит с неодинаковой частотой при разных формах гемобластозов и с неодинаковыми интервалами. Тут следует отметить, что злокачественные опухоли могут клинически проявляться уже на поликлональной стадии, что от момента появления клона до появления субклонов может проходить иногда очень мало времени, для острого лейкоза иногда, похоже, — десятки дней.

Особенностью гемобластозов является угнетение нормальных ростков кроветворения, в первую очередь нормального гомолога опухолевых клеток (а это — регуляторные свойства — цитотоксичность). Такие примеры врачи видят часто, хотя причины этой цитотоксичности не до конца объяснимы. Возможно, в основе лежит появление специфических ингибиторов кроветворения, либо синтезируемых опухолевыми клетками, либо продуцируемых окружающими тканями, осуществляющими регуляцию кроветворения на уровне микроокружения. В любом случае: свойство это известно, но природа его не изучена до настоящего времени.

Для опухолевой прогрессии закономерна смена морфологически зрелых клеток, составляющих опухоль при хронических лейкозах и лимфомах, бластными, определяющими развитие либо бластного лейкоза, либо лимфосаркомы. Иммуноглобулинсекретирующая лимфатическая или плазматическая опухоль может потерять способность к секреции, что сопровождается качественными изменениями поведения опухоли и обычно ее бластной трансформацией, и наоборот (и опять — это потеря свойств, а не приобретение оных).

Опухолевые клетки, прежде всего бласты, могут терять ферментную специфичность цитоплазматических включений и становиться морфологически и цитохимически неидентифицируемыми (и снова — потеря!). Форма ядра и цитоплазмы бластных клеток претерпевает скачкообразные или постепенные изменения от круглой к неправильной и большей по площади.

Все внекостномозговые гемобластозы способны лейкомигрироваться, то есть метастазировать в костный мозг (утрата чувствительности к регуляторным факторам хоуминга, из-за которых опухоль распространяется в новых тканях). Метастазы гемобластозов вне органов кроветворения отражают появление нового адаптированного к данной ткани субклона. Метастазы ведут себя в разных тканях независимо, нередко они имеют разную чувствительность к цитостатическим комбинациям (субклон, не чувствительный к регуляторным факторам).

В условиях цитостатической терапии появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап ее развития, в рецидиве опухоль иногда вновь оказывается чувствительной к прежней цитостатической терапии, но это отражает пролиферацию клеток опухолевого клона, доминирующего до рецидива.

К проблеме опухолевой прогрессии прилежит и четко сформулированная теория клональности лейкозов: любая опухоль происходит из одной единственной мутировавшей клетки, и клетки опухоли являются ее клоном. Доброкачественная опухоль — все клетки похожи на единственную, материнскую, нет опухолевой прогрессии — опухоль моноклональна. Злокачественная же опухоль состоит из субклонов, которые могут разительно отличаться от материнской клетки, но все равно несут ее черты. Свойства субклонов определяют свойства опухоли и их изменения в течение времени: не сами клетки «приобретают» новые свойства, а их совокупность приобретает новые свойства.

Клональность — это внутреннее свойство клеток, неотъемлемое от каждой. Если подходить к тому, что признаками клональности является продукция клеткой, например, одного вида белка, то... мы утонем в моноклональных гаммапатиях. Примером такой «научной смерти» является тема MALT-лимфом желудка: принадлежность к опухоли устанавливается по наличию лимфоцитов, продуцирующих моноклональный Ig, а лечение опухоли проводится... антибиотиком для эрадикации возбудителя. Очевидно, что MALT-лимфома — не опухоль, а воспаление. Кстати, таких «опухолей» воспалительного происхождения и даже заразных много в ветеринарии.

Любая клетка опухоли может лишь терять свойства материнской клетки, но не приобретать новых, при этом «новые» свойства опухоли — это совокупность изменений в субклонах, например ускорение деления, новый хоуминг (метастазы). Но все эти свойства были в материнской клетке клона, хотя могли быть подавлены. Отсюда выросла у А.И. Воробьева идея лечения опухоли СРАЗУ всеми противопухолевыми препаратами, которые

имеют доказанные эффекты при данном виде опухоли, не дожидаясь появления «резистентности». Насколько известно автору, сейчас в онкологии такие схемы иногда применяются, однако такая «идея», безусловно, должна быть тщательно проработана на математических и биологических моделях. Но она абсолютно понятна в свете клоновой теории.

Андрей Иванович — автор новой схемы кроветворения, которую он предложил в 1973 г. совместно с Иосифом Львовичем Чертковым, Александром Яковлевичем Фриденштейном и Мариной Давыдовной Бриллиант. Создавая эту схему, Андрей Иванович заодно провел научную реабилитацию замечательного отечественного гистолога (профессора Императорской военно-медицинской академии, которой исполнилось 225 лет) Александра Александровича Максимова (1874–1928). Еще в 1909 г. Максимов предположил наличие стволовой клетки кроветворения и фактически создал унитарную теорию кроветворения. Его работа так и называлась «Лимфоцит как общая стволовая клетка разнообразных элементов крови в эмбриональном развитии и постфетальной жизни млекопитающих». Однако А.А. Максимов в 1920 г. ушел по льду Финского залива в Финляндию и работал в лаборатории в Чикаго. Поэтому упоминать его работы было нельзя.

Джеймс Тилл и Эрнес МакКулох в 1963 г. экспериментально на облученных мышах показали, что из лимфоцитов появляются все ряды кроветворения: в этой популяции и находятся стволовые клетки. За это экспериментальное открытие они не получили Нобелевской премии, хотя эта серия работ абсолютно ее заслуживала. К сожалению, Нобелевские премии выдаются не всегда за дело, и в медицине полно премий за шарлатанские с современных позиций достижения.

Выдающийся терапевт Александр Николаевич Крюков (1878–1952) создал (нарисовал) атлас крови и предложил умеренно-унитарную теорию кроветворения: все клетки крови развиваются из тканевых ретикулярных клеток через стадию гемогистиобласта и гемоцитобласта. Иосиф Абрамович Кассирский (1898–1971) — ученик А.Н. Крюкова и учитель А.И. Воробьева — развил эту схему кроветворения, в которой все начиналось с гемоцитобласта. А дальше появлялись ряды дифференцированных клеток различной степени зрелости. Эти созревающие ряды практически без изменений вошли и в современную схему кроветворения. Оценивая значение А.Н. Крюкова для гематологии, А.И. Воробьев писал, что хотя Крюков и не был гематологом, но, не рисуя он атлас крови, не было бы гематологии.

Схема кроветворения 1973 г. за прошедшее время неоднократно уточнялась во 2-м и 3-м ряду — появилось много «новых» клеток, стали понятны механизмы взаимодействия клеток между собой и с микроокружением. Еще одним «побочным продуктом» схемы кроветворения, по оценке А.И. Воробьева, стало появление «предела для цитологии» для микроскопии: «Мы ввели новое понятие в миелограмму — "лимфоидные клетки". Вместо лимфоцитов — лимфоидные клетки, когда смазанное ядро. Когда "горы и долины", грубые такие глыбы — это

лимфоциты, а если смазанное гомогенное ядро — а черт его знает, что это. Это место, где цитология не дает ответа на вопрос, какая клетка». В целом значение схемы кроветворения велико, так как аналогичные «схемы» имеются во всех тканях. Они не изучены, но они есть. Впервые этой схемой было показано, что и как происходит из стволовых клеток, она дала ускорение для изучения влияния факторов микроокружения, хоуминга клеток. Кроме того, стали понятны особенности проявлений различных лейкозов, выявились различные «поэтины», а позже — стимуляторы, блокирующие негативные эффекты и ингибиторы пролиферации. Кроме того, эта схема дает понимание развитию атеросклеротических бляшек как экстрамедуллярных очагов гемопоэза в зоне воспаления в стенке сосудов.

Еще одна выдвинутая гипотеза — шунтового кроветворения (1977): при определенных условиях напряженного кроветворения — острой кровопотере, инфекциях — в кровотоке могут попадать недостаточно зрелые клетки, точнее, клетки с измененными свойствами. Самая известная ситуация — появление большого числа ретикулоцитов, ретикулоцитарный криз при гемолизе или кровопотере. Наличие таких «шунтов» впервые было показано в совместных работах с Иосифом Исаевичем Гительзоном в 1960-е годы: при гемолизе в крови определялись 2 популяции эритроцитов с различной устойчивостью к гемолизу с использованием соляной кислоты (кислотная резистентность). Важно, что клетки «шунтового кроветворения» отличаются от обычных, эти отличия могут быть существенными с функциональной точки зрения, например эритроциты, возможно, хуже деформируются и, соответственно, хуже обеспечивают насыщение тканей кислородом. Феномен шунтового кроветворения требует тщательного изучения как на культуральном уровне, так и на уровне организменном.

Шунтовая гипотеза касается не только кроветворения: алопеция при применении цитостатиков при продолжающемся их приеме (гибель ростковых делящихся клеток в волосяном фолликуле) вызывает рост волос иного строения и цвета (вьющиеся). С алопецией мы столкнулись сегодня при постковидном синдроме, там причиной является нарушение микроциркуляции в волосяном фолликуле, что не влияет на ростовые клетки и не приводит к изменениям вновь отрастающих волос.

Теория смены клеточных пластов пришла вслед за наблюдениями за лейкозами. Так, острый лимфобластный лейкоз встречается только у детей и стариков — его нет в зрелом возрасте, а у стариков по течению он другой, нежели у детей. Многие опухоли НИКОГДА не встречаются у детей или, наоборот, встречаются преимущественно у детей (например, новообразования нервной ткани: опухоли мозга, нейробластома, ретинобластома). У облученных в Хиросиме и Нагасаки возникали различные — в зависимости от возраста — лейкозы. Строго говоря, мы знаем про смену фетального гемоглобина на гемоглобин А после рождения ребенка, а это значит — меняются клетки, из которых происходят соответствующие эритроциты. Так как в основе всегда стволовая

клетка и ее дифференцировка, то в разные периоды жизни стволовые клетки дают различное потомство с различными свойствами.

Таким образом, в разные периоды жизни организма в нем живут и действуют разные клетки: даже если они внешне одинаковы, они могут различаться по своему функционалу, своим свойствам, чувствительности к внешним воздействиям, пролиферативному потенциалу. А это может значить, например, возможное изменение чувствительности к воздействию лекарств, «уход» болезней из-под стандартной терапии, различия в лечебной тактике в разные периоды жизни. К сожалению, теория есть, а практики нет, нет никаких объяснений, почему так происходит: то ли это заложенная программа, то ли влияние микроокружения, то ли (что маловероятно) влияния макроокружения? То, что эта теория важна, очевидно, нет только понимания, что делать с этими знаниями.

Вскоре после перехода А.И. Воробьева с кафедры И.А. Кассирского в Институт биофизики 3-го главного управления Минздрава СССР в 1967 г. им был впервые в мире разработан подход оценки дозы радиации, полученной человеком, по изменениям биологических параметров. Интересно, что «эксперимент» этот был проведен сразу на человеке без каких-либо промежуточных работ на животных. Ассистент А.И. Воробьева Марина Давыдовна Бриллиант, которая просматривала всех больных и все истории болезни, заметила, что у разных по степени облученности пострадавших в авариях по-разному вели себя лейкоциты: сначала возникала первичная реакция в виде лейкоцитоза, а затем быстро снижалось их число вплоть до агранулоцитоза. Скорость снижения и степень глубины цитопении коррелировали со степенью облучения. Во время чернойбыльской аварии мы тоже наблюдали похожие кривые у эвакуированных жителей, конечно, не достигавшие степеней агранулоцитоза и даже глубокой цитопении. Установить первенство не получилось. К сожалению, наши выкладки были украдены, и мы оказались лишены возможности научной публикации на эту тему. Довольно подробно эта тема была описана в нашей с А.И. Воробьевым книге «До и после Чернобыля. Взгляд врача» (Москва: «Ньюдиамед», 1996).

Позже оказались, что в хромосомах лимфоцитов с первых часов облучения имеются дозозависимые изменения. Причем изменения в хромосомах лимфоцитов в облученных локусах сохранялись десятилетиями. Снижался и уровень тромбоцитов до глубокой тромбоцитопении при больших дозах облучения. Еще одним «долгоиграющим» биологическим дозиметром можно назвать изучение спина электронов в зубной эмали: дозозависимые изменения сохраняются пожизненно и могут быть обнаружены все то время, пока сохраняется эмаль после смерти.

Вот как описывает А.И. Воробьев появление программного лечения гемобластозов: «В 1972 году мы прочитали первую публикацию по лечению острого лейкоза. Вам это даже представить трудно, если тогда из ста больных сто умирало, из тысячи — тысяча, из миллиона — миллион. А в 1972 году грянул гром: французы

и американцы сделали программу, жесткую, трудную, по лечению острого лейкоза, и половина детей выздоравливало. Я узнал об этой программе из рук в руки, в Париже, от автора, величайшего гематолога — Жана Бернара (1970). Приезжаю в Москву, домой, иду к своему учителю, Иосифу Абрамовичу Кассирскому, и, как идиот, говорю: "Иосиф Абрамович, Бернар говорит, что они вылечивают или надеются вылечить половину больных детей с острым лейкозом. Все-таки, он порядочное трепло". И Кассирский говорит: "Ну, Андрей Иванович, ну, конечно, он хороший ученый, но болтун, ну, француз, ну, что с него взять!". И мы опоздали из-за того, что один молодой дурак другому старому, я не могу сказать, что дураку, но доверчивому человеку, плохо сообщил то, что надо было понять. Это было невероятно, почти так же, как мне бы сказали, что построили лестницу на Луну, и, знаете, ничего, вскарабкались. Так для меня представлялось излечение острого лейкоза. А тогда Бернар мне рассказал программу лечения. Когда мы все это узнали и поняли, мы с покойной Мариной Давыдовной все бросили на это. На нас кричали, топали ногами — никто не верил. Даже нашлась одна дура, которая говорила: "Андрей Иванович, ну, это все-таки происки международного империализма". Я ей говорю: "Да, им больше делать нечего"».

Вот так. С тех пор острый лейкоз у детей вылечивается сначала у 50%, а потом — у 80% больных. В программу было добавлено введение цитостатиков для профилактики нейрорлейкемии, впервые в мире применен для этого метотрексат. Дальше к этому добавилась трансплантация костного мозга, которая не зарекомендовала себя очень уж хорошо. Для обеспечения лечения потребовалось много донорских тромбоцитов, стерильные условия для ведения агранулоцитоза, стерилизация кишечника, схемы терапии антибиотиками и противогрибковыми препаратами: был дан толчок огромному числу современных технологий. Из нынешнего далека мы можем говорить, что программное лечение острого лейкоза в нашей стране было начато практически одновременно с основоположниками этой терапии. Теперь терапия стала изощренной, много таргетных биологических препаратов, от острых форм лейкозов добрались до хронических, которые ранее умели только сдерживать, а теперь — вылечивать.

Из совершенно иной области была тема климактерической кардиопатии. Проблема стала кандидатской диссертацией Т.В. Шишковой, а позже была написана книга «Кардиалгии». Было выпущено 4 издания книги «Кардиалгии» (1973, 1980, 1998, 2008). Авторы: А.И. Воробьев, Т.В. Шишкова, (1-е издание) + И.П. Коломойцева (со 2-го издания) + П.А. Воробьев (3-е и 4-е издание); книга посвящена памяти Д.Д. Плетнева. Нельзя не вспомнить, кстати, что Дмитрий Дмитриевич Плетнев — основатель журнала «Клиническая медицина».

До настоящего времени это самая важная книга для врача любой специальности. Основные ее разделы: коронарная патология, внекардиальные синдромы, заболевания миокарда, перикарда (включая синдром Дресслера,

но нет в книге посткардиотомического синдрома), дисгормональные кардиопатии с отдельной главой — климактерическая кардиопатия, медикаментозные кардиопатии. Сейчас сюда просится раздел по постковидному синдрому с его специфическими кардиальными проявлениями — от кардиалгий, постуральной тахикардии и до панкардита. Но, конечно, на первом месте в книге климактерическая кардиопатия.

Книга полна цитат. Вот, например: «Какой мерой располагаем мы для того, чтобы сказать, что человек преувеличивает испытываемые им ощущения?» (Д.Д. Плетнев «Болезни сердца», 1936). «Чтобы установить необходимый контакт с больным, нужно понять его состояние, вникнуть в его переживания. Стереотипный совет врача истерику "взять себя в руки" воспринимается больным как издевательство, так как именно эти больные все время держат себя в руках, подавляя свои переживания и стремления, и обращаются к врачебной помощи именно потому, что не в силах уже "держать себя в руках". Врач, дающий такой совет, обнаруживает полное непонимание состояния больного» (Е.К. Сепп, М.Б. Цукер, Е.В. Шмидт «Нервные болезни», 1950). Е.К. Сепп был ординатором в клинике деда А.И. Воробьева — С.И. Кизильштейна, члена МГНОТ с 1904 г. А в клинике Е.К. Сеппа работала и жена А.И. Воробьева — И.П. Коломойцева, соавтор «Кардиалгий». Такая вот семейственность...

Для диагностики климактерической кардиопатии не удастся противопоставить добросовестно собранному анамнезу какой-либо другой метод исследования, в том числе и совокупность инструментальных тестов. Клинически заболевание может появиться с возраста 35–36 лет, и совсем необязательным признаком начинающегося климакса является прекращение менструаций — менопауза! Климактерический невроз во всем многообразии вегетативных нарушений часто на несколько лет предшествует прекращению менструаций и может длиться 10–15 лет после менопаузы.

Кардиалгия при климактерической кардиопатии явно некоронарогенного характера: нет связи с нагрузкой, боли несжимающего характера (но могут быть интенсивными, режущими, колющими), длительность — десятки минут и более, в покое не проходят, нитраты не помогают, обычно — с иррадиацией, разлитые, как правило, с большим числом «вегетативных» симптомов (приливы, потливость, мурашки и т.д.). Почему кардиопатия? Да, на ЭКГ характерные нарушения: отрицательные зубцы T в V_{1-4} , I, AVL, III и AVF; зубец T может быть сниженным, уплощенным, изоэлектричным, двухфазным. При этом нет связи изменений ЭКГ с нагрузкой! Но сегодня обычный диагноз при таких изменениях — не- Q -инфаркт миокарда в передних отделах сердца. Такие ЭКГ-изменения пугают любого врача. И уже никому нет дела, что нет повышения уровня ферментов, лейкоцитарных сдвигов, характерных для инфаркта миокарда. Не устаю напоминать: ценность ЭКГ при инфаркте не выше 36%, более 60% инфарктов с помощью ЭКГ не диагностируются. А дальше начинается неверное обследование, включая коронарографию, и неверное лечение. А ведь при кли-

мактерической кардиопатии лечение — это β -блокаторы, различные мягкие «успокаивающие». И более ничего. Прогноз при этом заболевании абсолютно благоприятный, о чем, в частности, свидетельствуют сорокалетние наблюдения Виталия Григорьевича Попова, доложенные им на заседании МГНОТ.

В середине 2000-х годов А.И. Воробьев, развивая учение Зиновия Соломоновича Баркагана о внутрисосудистой коагуляции крови, предложил еще один синдром — гиперкоагуляционный. Предпосылкой для выделения этого синдрома явилось понимание разнообразия ДВС-синдромов: от тяжелейшего тромбгеморрагического с полиорганной недостаточностью до хронических вялотекущих, бессимптомных, выявляемых лишь лабораторно.

Мы много работали именно с последними синдромами, которые играют огромную роль в формировании органических дисфункций при самых различных, в первую очередь аутоиммунных, заболеваниях. Сегодня воспалительно-аутоиммунным поражениям сосудов — васкулитам, поражению эндотелия — придается значение больше, чем собственно тромботическим реакциям, однако роль тромботических реакций нельзя принижать. Васкулиты всегда определяют готовность к тромбозам, на уровне как микроциркуляции, так и магистральных сосудов (вен, артерий), эмболиям.

Но определить состояние склонности к тромбозам лабораторно невозможно — нет ускорения коагуляции ни по одному из известных хронометрических тестов: АЧТВ, тромбозастрограммы, тромбодинамики. Поскольку никакой «гиперкоагуляции» нет, то и термин мне представляется неудачным. Вместе с тем готовность к тромбозам существует — это очевидный факт: ТЭЛА, ишемический кардиоэмболический инсульт, инфаркты миокарда на фоне респираторных инфекций и т.д., паранеопластическое тромбозы, уже упоминавшиеся аутоиммунные заболевания. Так что можно считать, что термин этот ошибочен, но другого термина сегодня нет. Можно определить гиперкоагуляционный синдром как клиническую ситуацию повышенной готовности к развитию тромботических и тромбоземболических осложнений, что можно выявить в показателях: повышение уровня растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК), нарушение ХПа-зависимого фибринолиза, изменение агрегации тромбоцитов, повышение маркеров эндотелиоза: эндотелин, фактор Виллебранда. Все это не входит в стандартную палитру «коагулограммы».

Надо оговориться, что в понятие «гиперкоагуляционный синдром» не входят наследственные тромбофилии — четко очерченные генетически детерминированные заболевания, связанные с полиморфизмом генов, кодирующих отдельные факторы системы гемостаза. В настоящее время клиническое значение этих известных полиморфизмов оценивается невысоко. Мне лично ближе остается термин «ДВС-синдром» — субклинический, хронический, так как все патогенетические механизмы одинаковы, а различия касаются скорости развития и массивности клинических проявлений этой

патологии. В любом случае, понимание механизмов развития патологии послужило основанием для создания рекомендаций по лечению данного состояния. Так как страдает эндотелий, то и необходимы препараты против эндотелиоза, в частности сулодексид, а так как формируется тромбоз — то препараты для профилактики тромбозов — прямые оральные антикоагулянты.

Описанные выше представления послужили основанием для формирования нами в январе 2020 г. рекомендаций по применению в остром периоде COVID-19 антикоагулянтов, а в тяжелых случаях — трансфузий свежезамороженной плазмы и проведения плазмафеза. А в июле 2020 г. — понятия и гипотезы о постковидном синдроме как одном из вариантов проявления постинфекционного аутоиммунного тромбоваскулита с поражением прежде всего нервных тканей и венозного эндотелия. Аналогом является известный синдром хронической усталости — миалгический энцефаломиелит. Впрочем, при постковидном синдроме показано поражение не только центральной нервной системы, но и периферической, вегетативной и органических компартментов, например проводящих путей в сердечно-сосудистой системе или нервных тканей кишечника. Показания для применения прямых оральных антикоагулянтов сформулированы в рекомендациях МГНОТ следующим образом: острый COVID-19 — с первых признаков болезни (в среднем, по нашим данным, около 5 дней от первых симптомов болезни) и не менее месяца, а при постковидном синдроме — все формы, за исключением ипохондрической. При постковидном синдроме терапия антикоагулянтами продолжительная, до нескольких месяцев, нередко после их отмены симптоматика рецидивирует, и приходится вновь возвращаться к этой терапии. При поствакцинальном ковидоподобном синдроме продолжительность применения антикоагулянтов обычно месяц-два.

Схемы применения прямых антикоагулянтов, рекомендуемые МГНОТ, отличаются в некоторых позициях от общепринятых и обусловлены знаниями об эффективности дозировок и временем снижения концентрации препарата в крови в 2 раза (указано в скобках): апиксабан 5 мг 2 раза (около 12 ч), ривароксабан 10 мг 2 раза (от 5–9 ч у молодых и до 11–13 ч у пожилых), дабигатран 110 мг 2 раза (11 ч у здоровых добровольцев пожилого возраста). Для исключения кровотечений необходимо строго отменить все лекарства с антиагрегантным действием — клопидогрел, аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. Эффективность этой терапии крайне высока, с острым COVID-19 нами наблюдалось более 5 тыс. больных, проанализированная летальность составила 0,3%. При том что 20% больных нуждались во вспомогательной кислородотерапии и получали коротким курсом (3–5 дней) большие дозы стероидов (30–60 мг преднизолона в таблетках). Эффективность антикоагулянтов при постковидном синдроме составляет 75% на протяжении примерно 2 нед. нашего наблюдения за больными. Антикоагулянты, кислород и гормоны применялись в рамках дистанционной амбу-

латорной помощи. Серьезных осложнений не наблюдалось, небольшие эпизоды кровоточивости были связаны в основном с геморроем, менструациями. Лишь в одном случае имелось желудочное кровотечение из известной больному язвы, что потребовало отмены антикоагулянта и перехода на сулодексид. Данные эти опубликованы нами в научных рецензируемых изданиях и стали великолепной иллюстрацией идей А.И. Воробьева о гиперкоагуляционном синдроме и учения З.С. Баркагана о ДВС-синдроме. Следует особенно выделить эффект плазмафереза при выраженных различных острых демиелинизирующих невропатиях, и он драматически меняет течение болезней.

Становление важнейшей темы, придуманной З.С. Баркаганом, — связь между сепсисом и ДВС-синдромом — в руках А.И. Воробьева приобрело совершенно новое, я бы даже сказал, политическое звучание. Когда заболел Генеральный секретарь ЦК КПСС Ю.В. Андропов, то у него, кроме хронической почечной недостаточности, развился сепсис, который не поддавался антибактериальной терапии: типичный антибиотикорезистентный процесс. Но у меня уже имелись наработки по лечению похожих больных плазмаферезом, и А.И. Воробьев, не рассказывая мне детали, применил плазмаферез у высшего чиновника страны. Эффект был отличный. Но! В крови после процедуры, да и в контейнерах была высеена флора. Понятно, тезиса «диверсия» никто не отменял. Однако оказалось, что в процессе плазмафереза в кровоток выходят возбудители, заблокированные в микроциркуляции у больного микротромбами. И, естественно, «добратся» до этой флоры антибиотики не могут. Но резистентность снимается плазмаферезом. Позже феномен этот мы назвали «дренирующий эффект плазмафереза».

Драматические эффекты плазмафереза при сепсисе мы наблюдали не раз. Среди прочего — стабилизация давления при септическом шоке, устранение острой почечной недостаточности на ранних стадиях формирования процесса. Конечно, плазмаферез всегда сочетается с прямыми антикоагулянтами и свежезамороженной плазмой. Следует отметить, что имеются ограниченные, но рандомизированные исследования по эффективности плазмафереза при сепсисе.

В 1992 г. министр А.И. Воробьев посетил знаменитую тюрьму — «Бутырку». Оттуда он вынес два наблюдения: в заключении много нездоровых, психически неадекватных людей, и что медицина в местах заключения должна подчиняться гражданской службе. Первый тезис очевиден — не ко всем заключенным надо применять меры места, коими являются приговоры. К великому счастью, у нас отменена смертная казнь. Но вот второй тезис не столь очевиден: в 17 странах Европы медицина подчиняется Минюсту, в 7 — Минздраву и в 7 странах — департаменту медицины пенитенциарной системы. В США все зависит от штата, но есть и частная медицина для заключенных.

В 1992 г. А.И. Воробьев провел через заседание Правительства России постановление о переподчинении медицины в СИЗО и тюрьмах Минздраву. На следующий

день он был снят с работы, а постановление потерялось! Однако нам удалось позже многое сделать в этой области: в начале 2000-х мы ввели в систему лицензирования медицину ФСИН. Это позволило поднять уровень грамотности медработников (были случаи, что они не проходили по 25 лет никаких повышений квалификации) и обеспеченности оборудованием тюремных медсанчастей и больниц.

Особая тема — туберкулез в тюрьмах. Летальность была огромной, много было лекарственно-устойчивых форм. Нам удалось закупить по линии международной помощи оборудование для лабораторий по выявлению микобактерий для всех(!) колоний, где лечатся больные туберкулезом. Стали лечить больных до абацилярности, и только это привело к сокращению летальности в десятки раз.

Благодаря в том числе выступлениям А.И. Воробьева, постоянно идет сокращение числа заключенных: с 719 до 334 тыс. человек, смягчение условий содержания. Иногда приходится участвовать в конкретной медицинской помощи заключенным, мы можем сказать однозначно: нас слышат.

Про Формулярный комитет в нашей стране, кажется, наслышаны все. Он образовался после предложения министра здравоохранения Т.Б. Дмитриевой в 1998 г. А.И. Воробьеву — после дефолта — заняться формированием перечня жизненно необходимых лекарств. Сначала это был экспертный совет с узкими функциями. Появление собственно Формулярного комитета вместо экспертного совета связано с работой заместителя министра Антона Викентьевича Катлинского. Включать лекарства в перечень хотели на тот момент (безвозмездно, конечно!) все, включая вице-премьера правительства. Но мы сделали процедуры оценки медицинских технологий, включив в них медицину доказательств, клинико-экономический анализ, стандартизированные процессы. Мы стали взаимодействовать в открытую с фармкомпаниями и журналистами. Мы стали привлекать внешних экспертов, включая иностранных. Это позволило не только формировать перечень, но и подняло уровень экспертов на небывалую высоту. Позже стали устраивать выезды экспертов комитета в организованные нами конференции в других странах, взаимодействовать там с аналогичными структурами. В целом наши подходы шли много впереди того, что делалось во многих странах мира. В начале 2010-х годов Формулярный комитет провел глубокий анализ и издал два доклада: о лекарственном обеспечении в России и о здравоохранении в России. В обоих докладах были сформулированы пути развития отрасли. Они были переданы Минздраву России, и многие предложения нашли свое воплощение. С середины 2010-х годов Формулярный комитет прекратил работу: он перешел в подчинение в Академию медицинских наук, где успел создать проект развития новеллы по орфанным заболеваниям, но исчезла его востребованность, прекратила существования и сама академия, ушли из жизни эксперты. Сейчас эта деятельность выглядит фарсом по сравнению с той, которая велась двадцать лет

тому назад. Это была важная, мощная общественная работа, которая держала в тонусе все государственные институты страны, занимающиеся здравоохранением.

Еще огромным достижением деятельности А.И. Воробьева явилась перезапуск службы крови страны, куда были привнесены новые идеи, новые методики. Конечно, служба крови стояла на мощных плечах ее создателей, начиная с А.А. Богданова (Малиновского). Институт, который возглавил в конце 1980-х годов А.И. Воробьев, и назывался ЦОЛИПК — Институт переливания крови. На его базе и был создан клинический институт, который известен как Гематологический научный центр (ГНЦ). Но задачи развития службы крови никто не отменял. И одним из первых документов рубежа 1980–1990-х годов стала инструкция по переливанию крови. Она закрепляла революционный в то время тезис первым же предложением: «Показаний для переливания цельной крови нет!». Фактически впервые от показаний к переливанию крови с «питательной целью» клиническая трансфузиология закрепляла компонентную терапию. Уже до выхода этой инструкции были отработаны следующие технологии:

- получение больших объемов тромбоцитов от одного донора прерывистой методикой на центрифугах (В.М. Городецкий);
- применение тромбоцитов от одного донора у пострадавших в чернобыльской катастрофе (В.М. Городецкий);
- разработка методики прерывистого лечебного плазмафереза на центрифугах и массовое ее внедрение при лечении сотен пострадавших во время землетрясения в Армении (В.М. Городецкий, В.В. Рыжко, П.А. Воробьев);
- применение больших объемов свежзамороженной плазмы у больных с ДВС-синдромами: рожениц с кровотечениями, при сепсисе, при краш-синдроме (П.А. Воробьев П.А., В.М. Городецкий, В.В. Рыжко, М.Ж. Алексанян, Н.Р. Панченков).

Внедрение карантинизации свежзамороженной плазмы на 6 мес. с повторным забором анализа у донора на ВИЧ позволило не допустить ни одного случая

за 35 лет заражения ВИЧ через компоненты крови в России!!! Большое значение имела закупка для всех крупных станций переливания крови страны многотонных морозильников для карантинизации плазмы по линии государственного кредита Международного банка реконструкции и развития (П.А. Воробьев, А.С. Юрьев).

Много лет А.И. Воробьев пытался создать собственное производство факторов VIII и IX для лечения больных с гемофилией; это удалось с приходом в команду руководителем А.С. Юрьева. К сожалению, после ухода А.И. Воробьева из ГНЦ производство это было свернуто: стране хватало импортных факторов, да и цена у них выше.

В нулевые годы была обновлена инструкция по переливанию крови, которая очень тяжело проходила через Минздрав — год! (П.А. Воробьев). Был создан отраслевой классификатор компонентов крови (П.А. Воробьев, В.М. Городецкий, И.К. Никитин), позже ГОСТ по клиническому применению компонентов крови (П.А. Воробьев, И.К. Никитин). Выпущено несколько книг по службе крови, в том числе впервые — сборник актуальных нормативных документов в этой сфере (П.А. Воробьев). Сейчас инструкцию отменили и переписали в угоду иностранным авторам, фактически убрав оттуда свежзамороженную плазму, что не позволило осуществлять массово активную терапию в тяжелых случаях COVID-19 и способствовало гибели немалого числа больных.

Академик А.И. Воробьев был неординарным человеком, ему принадлежит много интересных теоретических изысканий. Он создал и развил целые направления в медицине, не обо всем удалось сказать в кратком очерке. Отсутствие его имени в названии созданного им Гематологического научного центра, как бы он ни назывался в настоящее время, больше похоже на заговор и мелкое преступление его учеников.

Информация об авторе/Information about the author

Воробьев Павел Андреевич — д-р мед. наук, профессор, председатель правления Московского городского научного общества терапевтов

Pavel A. Vorobyov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Board of the Moscow City Scientific Society of Therapists