

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miapubl@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

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

Формат 60 × 88½.

Печать офсетная.

Печ. л. 10,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 2

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. ОБЧИННИКОВ — 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, № 2

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****Обзоры и лекции**

Драчук Е.С., Губанова А.А., Хаидбаев И., Бурмистрова В.Н., Андреевна К.А., Хертек Ю.А., Тучина В.Е., Кузьмина С.В., Куликова О.В., Бородин А.Р., Петраков А.А., Ом С.М., Бабюк В.В. Эффективность препарата маривавир по данным клинических исследований

Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В. Патологические аспекты морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов при сахарном диабете

Бродский В.Я. Лекарства — организаторы клеточных популяций

Оригинальные исследования

Власов А.П., Аль-Кубайси Ш.-А.С., Власова Т.И., Мышкина Н.А., Синявина К.М., Хозина Е.А., Худайберенова О.Д., Хачатуров М.Ю. Нарушения гомеостаза при остром панкреатите различной степени тяжести

Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Первый опыт дистальной гибридной операции на артериях нижних конечностей с установкой порт-системы

Ярославская Е.И., Гаранина В.Д., Широков Н.Е., Кривоносов Д.В., Осюкина Н.А., Коровина И.О., Мигачева А.В., Сапожникова А.Д., Петелина Т.И. Динамика клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями через 3, 12 и 26 месяцев после пневмонии COVID-19

Зайцев А.Е., Асанов О.Н., Сандалов Е.Ж., Зайцева А.В. Клинический опыт применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Оценка эффективности фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной инфекцией

В помощь практическому врачу

Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Богомолова Е.А. Дистанционное мониторирование течения бронхиальной астмы у детей

Заметки и наблюдения из практики

Якушин С.С. Клиническое мышление и инструментальная диагностика поздней стадии гиперсенситивного пневмонита

Федорченко В.Е., Ивченко Д.Р., Николаев К.Н., Родина Н.В. Хирургическая тактика при торакоабдоминальном ранении

Reviews and lectures

Drachuk E.S., Gubanova A.A., Haidbayev I., Burmistrova V.N., Andreyanova K.A., Hertek Yu.A., Tuchina V.E., Kuzmina S.V., Kulikova O.V., Borodina A.R., Petrakov A.A., Om S.M., Babyuk V.V. Efficacy of the drug maribavir according to clinical studies

101

Krylov V.V., Ragimov M.R., Misnikova I.V. Pathophysiological aspects of morphological changes in the structure of atrioventricular valves leaflets in diabetes mellitus

109

Brodsky V.Ya. Drugs as organizers of cell populations

118

Original investigations

Vlasov A.P., Al-Kubaysi Sh.-Ah.S., Vlasova T.I., Myshkina N.A., Sinyavina K.M., Khozyina E.A., Khudaiberenova O.D., Khachaturov M.Yu. Dishomeostatic phenomena in acute pancreatitis of variable severity

125

Vaganov A.G., Nochnoy M.S., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. First experience of distal hybrid surgery on lower limb arteries with port-system installation

133

Yaroslavskaya E.I., Garanina V.D., Shirokov N.E., Krivonozkin D.V., Osokina N.A., Korovina I.O., Migacheva A.V., Sapozhnikova A.D., Petelina T.I. Dynamics of clinical and echocardiographic parameters of patients with cardiovascular diseases 3, 12 and 26 months after COVID-19 pneumonia

139

Zaitsev A.E., Asanov O.N., Sandalov E.Zh., Zaitseva A.V. Clinical experience of using a high-intensity erbium laser for the treatment of chronic wounds

147

Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Assessment of pharmacotherapy efficacy for the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with viral infection.

152

Guidelines for practitioners

Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Bogomolova E.A. Remote monitoring of the course of bronchial asthma in children

163

Notes and observations from practice

Yakushin S.S. Clinical thinking and instrumental diagnostics in the late stage of hypersensitive pneumonitis

172

Fedorchenko V.E., Ivchenko D.R., Nikolayev K.N., Rodina N.V. Surgical tactics for thoracoabdominal injury

178

История медицины

Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Врачи авиачастей русской императорской армии в Первую мировую войну

Меркушев И.А., Абашин В.Г. Врач, педагог и наставник — Петр Францевич Лесгафт

History of medicine

Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I. Aviation and medicine. Doctors of the aviation units of the Russian Imperial Army in the First World War

Merkushev I.A., Abashin V.G. Doctor, teacher and mentor — Peter Frantsevich Lesgaft

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Журнал принимает статьи по следующим группам специальностей: 3.1.9, 3.1.15, 3.1.18, 3.1.19, 3.1.20, 3.1.22, 3.1.24, 3.1.27, 3.1.28, 3.1.29, 3.1.30, 3.1.32

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Драчук Е.С.¹, Губанова А.А.¹, Хаидбаев И.², Бурмистрова В.Н.³, Андреянова К.А.¹,
Хертек Ю.А.⁴, Тучина В.Е.⁴, Кузьмина С.В.², Куликова О.В.², Бородин А.Р.³,
Петраков А.А.³, Ом С.М.⁵, Бабюк В.В.¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА МАРИБАВИР ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

²ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Современная медицина испытывает высокую потребность в новых препаратах для профилактики и лечения цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. В данном обзоре рассматривается марибавир — пероральный противовирусный препарат с селективной мультимодальной анти-ЦМВ-активностью для лечения взрослых и детей с посттрансплантационной ЦМВ-инфекцией, резистентной к традиционной анти-ЦМВ-терапии. Несмотря на множество клинических испытаний препарата марибавир, результаты его эффективности неоднозначны. Наряду с успешными исследованиями, результаты которых говорят о высокой эффективности обзриваемого препарата, имеются данные о статистически безуспешных исследованиях. Целью настоящего обзора является рассмотрение механизма действия препарата марибавир на цитомегаловирусную инфекцию, механизмов вирусной чувствительности и кросс-резистентности, а также обобщение результатов клинических исследований препарата.

Ключевые слова: марибавир; цитомегаловирус; противовирусная терапия; клинические исследования; протеинкиназа UL97.

Для цитирования: Драчук Е.С., Губанова А.А., Хаидбаев И., Бурмистрова В.Н., Андреянова К.А., Хертек Ю.А., Тучина В.Е., Кузьмина С.В., Куликова О.В., Бородин А.Р., Петраков А.А., Ом С.М., Бабюк В.В. Эффективность препарата марибавир по данным клинических исследований. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):101–108.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-101-108>

Для корреспонденции: Драчук Елизавета Сергеевна — e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Elizaveta S. Drachuk¹, Anastasiya A. Gubanova¹, Islam Haidbayev², Valeriya N. Burmistrova³, Kseniya A. Andreyanova¹, Yunas A. Hertek⁴, Valeriya E. Tuchina⁴, Sofia V. Kuzmina², Olesya V. Kulikova², Alexandra R. Borodina³, Andrey A. Petrakov³, Sofia M. Om⁵, Valeriya V. Babyuk¹

EFFICACY OF THE DRUG MARIBAVIR ACCORDING TO CLINICAL STUDIES

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Rostov-On-Don, Russia

²Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

⁵North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

Modern medicine has a high demand for new drugs for the prevention and treatment of cytomegalovirus (CMV) infection. This review discusses maribavir — an oral antiviral drug with selective multimodal anti-CMV activity for the treatment of adults and children with post-transplant CMV infection resistant to traditional anti-CMV therapy. Despite numerous clinical trials of maribavir, the results of its efficacy are ambiguous. Alongside successful studies indicating high efficacy of the drug under review, there are data from statistically unsuccessful studies. The aim of this review is to examine the mechanism of its action on cytomegalovirus infection, viral sensitivity and cross-resistance mechanisms, as well as to summarize the results of clinical trials of the drug.

Key words: maribavir; cytomegalovirus; antiviral therapy; clinical trials; protein kinase UL97.

For citation: Drachuk E.S., Gubanova A.A., Haidbayev I., Burmistrova V.N., Andreyanova K.A., Hertek Yu.A., Tuchina V.E., Kuzmina S.V., Kulikova O.V., Borodina A.R., Petrakov A.A., Om S.M., Babyuk V.V. Efficacy of the drug maribavir according to clinical studies. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):101–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-101-108>

For correspondence: Elizaveta S. Drachuk — e-mail: vkomissiya@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) является серьезным как врожденным, так и приобретенным инфекционным заболеванием. А также ЦМВ-инфекция может быть посттрансплантационным осложнением, существенно повышающим риск заболеваемости и смертности реципиентов. Так, пациенты, у которых возникает резистентная (рефрактерная) ЦМВ-инфекция (РЦМВ), часто требуют длительного курса анти-ЦМВ-терапии. Однако традиционная терапия ограничена резистентностью ЦМВ, токсической миелосупрессией при использовании валганцикловира/ганцикловира или может проявлять нефротоксичность при применении фоскарнета или цидофовира. Данная нозология демонстрирует высокую потребность в новых эффективных противомикробных средствах, а также является оптимальной моделью тестирования степени терапевтического эффекта препарата и изучения его профиля безопасности [1–4].

Целью настоящего обзора стал анализ литературы, посвященной механизму действия препарата марибавир на ЦМВ, механизмов вирусной чувствительности и кросс-резистентности, а также обобщение результатов клинических исследований данного препарата. Особое внимание в статье уделяется сравнению противовирусной эффективности марибавира с традиционной анти-ЦМВ-терапией.

Поиск данных литературы проводился в электронных базах данных PubMed/Medline и Scopus. Поиск проводился по следующим ключевым словам: maribavir, cytomegalovirus, antiviral therapy, clinical studies. Дополнительные ключевые слова (protein kinase UL97, valganciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir) использовались либо отдельно, либо в сочетании с термином «maribavir». Исследования и статьи, с момента публикации которых прошло более 5 лет, касающиеся противовирусной терапии, в частности препарата марибавир, также включены в обзор в связи с их востребованностью и актуальностью. Были проведены поиск и отбор соответствующих журналов и статей, а ссылки, указанные в них, отложены для сбора информации в дальнейшем. Результаты поиска обсуждаются под разными заголовками в рамках поставленных задач.

Марибавир (Maribavir) — это пероральный препарат на основе бензимидазол рибозида с мощной и селективной мультимодальной анти-ЦМВ-активностью. Данный препарат является ингибитором протеинкиназы pUL97 ЦМВ, которая участвует в реакции фосфорилирования белков, необходимых для размножения вируса [5].

Относительно традиционных анти-ЦМВ-агентов, ингибирующих ДНК-полимеразу данного вируса, марибавир ингибирует протеинкиназу UL97 и ее естественные субстраты, тем самым нарушая репликацию, инкапсидацию и ядерный выход ДНК ЦМВ. Данный альтернативный механизм проявляет активность *in vivo* и *in vitro* против штаммов ЦМВ, устойчивых к вышеупомянутым анти-ЦМВ-агентам, включая ганцикловир, валганцикловир, цидофовир и фоскарнет [5, 6]. Марибавир также характеризуется более мягким профилем побочных эффектов по сравнению с ранее доступными лекарственными

препаратами против ЦМВ, которые могли вызывать дозозависимую миелосупрессию (ганцикловир) или проявлять нефротоксичность (цидофовир и фоскарнет) [7].

Механизм действия

Марибавир (ранее 1263W94, 5,6-дихлор-2-(изопропиламино)-1-β-L-рибофуранозил-1H-бензимидазол) — конкурентный ингибитор вирусной протеинкиназы UL97 [5]. Данное свойство ведет к прерыванию реакции фосфорилирования вирусных белков, включая UL44, тем самым нарушая репликацию ДНК ЦМВ [8].

Также вирусная протеинкиназа UL97 участвует в реакции фосфорилирования компонента ядерной пластинки — ламина А/С, мимикрируя под CDK1, в норме разрушающую ядерную пластинку в процессе митоза. Таким образом при ингибировании данного фермента марибавиром нарушается вирусный ядерный выход [9].

Механизмы чувствительности и кросс-резистентности

В исследованиях, проведенных *in vitro*, с оценкой противовирусной активности марибавира к штаммам ЦМВ было обнаружено несколько мутаций в генах UL97 и UL27 вируса, которые формируют резистентность к данному препарату. Мутации в гене UL97 (V353A, L397R, L337M, T409M, H411L, H411N, H441Y, F342, C480F) в ряде экспериментов вызвали умеренную и высокую степень устойчивости к данному препарату, приводя к увеличению EC50 марибавира в 3,5–200 раз [8, 10–12]. В свою очередь мутации в гене UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC и 301–311del) обычно вызывают низкую степень устойчивости к марибавиру, увеличивая значение EC50 лишь в 2–3 раза [13, 14].

Считается, что мутанты UL27 компенсируют ингибирующее действие марибавира на UL97 путем нарушения функции гистонацетилтрансферазы Tip60 и повышения экспрессии p21, который ингибирует клеточные циклин-зависимые киназы. Известные мутации UL97 расположены близко к киназным АТФ-связывающим и каталитическим доменам, превосходят мутации, связанные с резистентностью к ганцикловиру [15–17].

Из данных, полученных из культур клеток *in vitro*, следует, что штаммы ЦМВ, устойчивые к ганцикловиру, цидофовиру, фоскарнету или их комбинациям, остаются чувствительными к марибавиру, а штаммы, устойчивые *in vitro*, остаются чувствительными к ганцикловиру, цидофовиру и фоскарнету. Например, мутации T409 и H411L/N/Y вызывают устойчивость к марибавиру, но не к ганцикловиру. Однако актуальные анализы генотипов клинических исследований показали, что при лечении наблюдается быстрое развитие мутаций (C480F, F342Y), которые вызывают кросс-резистентность как к марибавиру, так и к ганцикловиру после применения марибавира [6, 8, 18].

Противовирусная активность марибавира *in vitro*

Тестирование *in vitro* выявило высокую противовирусную активность марибавира. Так, была определена

на активность данного препарата против вирусов ЦМВ и Эпштейна–Барр, однако вирусы простого герпеса — ВПГ-1, ВПГ-2, вирус ветряной оспы, вирусы герпеса человека — ВГЧ-6 и ВГЧ-8 оказались устойчивы к противовирусной активности данного препарата [19].

Средняя ЕС₅₀ для ингибирования репликации ЦМВ в клеточных культурах для препарата марибавир составляет от 1 до 5 мкМ по сравнению с 6 мкМ — ганцикловира, от 32 до 58 мкМ — фоскарнета и от 0,22 до 0,51 мкМ — цидофовира, в том числе для штаммов ЦМВ, устойчивых к ганцикловиру, цидофовиру и фоскарнету [6].

В исследованиях марибавира *in vitro* была изучена его активность в сочетании с другими препаратами анти-ЦМВ-терапии. Так, было определено антагонистическое взаимодействие марибавира и ганцикловира, что проявилось увеличением ЕС₅₀ ганцикловира на 50%, что логически объясняется зависимостью активности ганцикловира от UL97-опосредованного фосфорилирования его активного метаболита [19]. Также стало известно, что марибавир не влияет на противовирусную активность цидофовира или фоскарнета, так как они не требуют внутриклеточной активации [19, 20].

Однако результаты других исследований продемонстрировали аддитивный или неопределенный анти-ЦМВ-эффект марибавира в сочетании с ганцикловиrom и синергетический — марибавира с цидофовиrom и фоскарнетом. Одно исследование также предполагает сильную синергию с рапамицином, что представляет собой потенциально эффективный вариант терапии посттрансплантационной ЦМВ-инфекции [21, 22].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика марибавира изучалась в моделях животных, однократных испытаниях фазы I со здоровыми и ВИЧ-инфицированными людьми, а затем в испытаниях фазы II и III у реципиентов трансплантации твердых органов и гемопоэтических стволовых клеток [23, 24].

При пероральном приеме марибавир быстро всасывается в ЖКТ, достигая С_{max} через 1–3 ч после приема и быстро инактивируется со средним периодом полураспада от 3 до 5 ч [23]. Дробление таблеток марибавира или совместный их прием с пищей или антацидами не оказывает существенного влияния на фармакокинетику препарата [25, 26].

Марибавир имеет линейную фармакокинетику с пропорциональным дозе увеличением С_{max} и AUC_{0–∞}, предсказуемыми устойчивыми профилями плазмы на основе данных однократного приема и минимальным накоплением в устойчивом состоянии [23, 24, 27]. Биодоступность данного препарата составляет 40%, что обусловливается высокой степенью связывания с белками плазмы (~98%), при этом концентрация свободного марибавира в плазме значительно ниже концентрации связанного препарата [28].

Основной метаболит марибавира — VP4469, образующийся путем *N*-деалкилирования марибавира CYP3A4, — фармакологически активен и не требует внутриклеточной активации или обработки [5, 27, 29].

Результаты исследований на животных показывают, что в основном марибавир выводится с желчью. После перорального приема марибавир активно метаболизируется в организме, преимущественно с участием фермента CYP3A4, а также, в меньшей степени, с участием CYP1A2 [23, 30]. Около 30–40% марибавира выделяется с мочой в виде его неактивного *N*-деалкилированного метаболита, а также в неизменном виде тем же путем удаляется менее 2% введенной дозы [23].

Также, согласно результатам фармакокинетического исследования с участием 12 пациентов с нормальной функцией почек и 19 пациентов с нарушением функции почек, на фармакокинетику марибавира не оказывает существенного влияния почечная недостаточность как легкой, так и тяжелой степени тяжести. В то время как при почечной недостаточности возрастает значение AUC для неактивного метаболита марибавира, общая или несвязанная концентрация исходного препарата в плазме не изменяется [31].

В исследованиях на животных было показано, что марибавир способен проникать через гематоретинальный барьер, однако он не пересекает гематоэнцефалический барьер [26, 30].

Режим дозирования и лекарственное взаимодействие

Фармакокинетическое моделирование показало, что прием марибавира в дозе 400 мг дважды в день поддерживает концентрацию свободного марибавира выше 50% ингибирующей концентрации ЦМВ. В исследованиях было определено, что при приеме марибавира в дозе 400 мг дважды в день в течение 10 дней данный препарат может ингибировать активность ферментов CYP2C19 и CYP2D6, CYP3A4 и P-гликопротеина, но не оказывает подобного влияния на ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2A и *N*-ацетилтрансферазы-2 [27]. Однако даже незначительное изменение активности описанных ферментов может привести к значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

Марибавир доступен в форме таблеток по 200 мг, и производителями рекомендуется пероральный прием в дозе 400 мг 2 раза в день. Данная дозировка не требует корректировки для пациентов с почечной и печеночной недостаточностью любой степени тяжести. Имеется недостаточно данных о воздействии марибавира во время беременности, а также у детей. Однако рекомендуемая дозировка для пациентов старше 12 лет и весом более 35 кг была экстраполирована с использованием моделирования, исходя из подобного стационарного плазменного воздействия марибавира у взрослых [32].

В ряде исследований также оценивалось взаимодействие с рядом применяемых в настоящее время лекарственных препаратов. Марибавир усиливает активность такролимуса на 51%, а также других иммуносупрессантов, обычно используемых после трансплантации. Воздействие марибавира снижается на 61% при совместном применении с рифампином (индуктор CYP3A4) и усиливается на 46% при совместном применении с кетоко-

назолом (ингибитор СYP3A4). С учетом ингибирования фермента СYP3A4 вориконазолом можно предположить, что воздействие марибавира также увеличится при совместном приеме данных препаратов, однако нет данных о клинически значимом увеличении активности марибавира, требующего корректировки его дозы. В то же время одно исследование показало, что совместное применение марибавира и вориконазола не влияет на фармакокинетику вориконазола или вориконазола-N-оксида [30, 33].

Дополнительно представителями Takeda не рекомендуется одновременное применение марибавира с сильными индукторами СYP3A4, такими как рифабутин и рифампин, из-за возможного снижения эффективности марибавира. При совместном применении с умеренными индукторами СYP3A4 необходимо корректировать дозу марибавира, учитывая снижение его концентрации в плазме. Дозу марибавира следует увеличить до 1200 мг

дважды в день при совместном применении с фенобарбиталом, примидоном или фенитоином (фосфенитоином). При совместном применении с карбамазепином дозу марибавира следует увеличить до 800 мг 2 раза в день. Марибавир может быть применен с сильными ингибиторами СYP3A4 (включая противогрибковые препараты азолы, такие как кетоконазол и кларитромицин), не требуя корректировки дозы с учетом отсутствия токсичности, ограничивающей дозу, широкого терапевтического окна и менее чем трехкратного увеличения ожидаемого уровня марибавира в плазме. Уровни некоторых иммуносупрессантов в плазме (включая сиролимус, такролимус, циклоспорин и эверолимус) следует тщательно контролировать при совместном применении с марибавиром, так как возможно повышение их концентрации. Не рекомендуется сочетание марибавира с ганцикловиром (валганцикловиром) из-за потенциального антагонисти-

Взаимодействие марибавира с другими препаратами [34]

Interactions of maribavir with other drugs [34]

Название препарата Name of the drug	Эффект взаимодействия Interactive effect	Рекомендации по применению с марибавиром Recommendations for use with maribavir
Антиаритмические препараты/Antiarrhythmics		
Дигоксин Digoxin	Повышение концентрации дигоксина Digoxin concentration increase	С осторожностью применять вместе с марибавиром. Мониторинг уровня дигоксина во время лечения марибавиром Use with caution in combination with maribavir. Monitor digoxin levels during maribavir treatment
Противоэпилептические препараты/Antiepileptic drugs		
Карбамазепин Carbamazepine	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 800 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 800 mg twice daily
Фенитоин Phenytoin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 1200 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 1200 mg twice daily
Фенобарбитал Phenobarbital	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Увеличить дозу марибавира до 1200 мг 2 раза в день Increase maribavir dose to 1200 mg twice daily
Антимикобактериальные препараты/Antimycobacterial drugs		
Рифабутин Rifabutin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	Избегать одновременного приема с марибавиром Avoid simultaneous administration with maribavir
Рифампин Rifampin	Снижение концентрации марибавира Decreased maribavir concentration	
Противовирусные препараты/Antimycobacterial drugs		
Ганцикловир (валганцикловир) Ganciclovir (valganciclovir)	Противовирусный антагонизм Antiviral antagonism	Избегать одновременного приема с марибавиром Avoid simultaneous administration with maribavir
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)/HMG-CoA reductase inhibitors (statins)		
Розувастатин Rosuvastatin	Повышение концентрации розувастатина Increased rosuvastatin concentration	Мониторинг побочных эффектов розувастатина (миопатии, рабдомиолиз) Monitor for side effects of rosuvastatin (myopathy, rhabdomyolysis)
Иммуносупрессивные препараты/Immunosuppressive drugs		
Циклоспорин Cyclosporine	Повышение концентрации циклоспорина Increased cyclosporine concentration	Контролировать уровни иммунодепрессантов во время лечения марибавиром, особенно с началом и прекращением приема марибавира Monitor immunosuppressant levels during maribavir treatment, especially when starting or stopping maribavir
Эверолимус Cyclosporine	Повышение концентрации эверолимуса Increased everolimus concentration	
Сиролимус Sirolimus	Повышение концентрации сиролимуса Increased sirolimus concentration	
Такролимус Tacrolimus	Повышение концентрации такролимуса Increased tacrolimus concentration	

ческого воздействия марибавира на противовирусную активность ганцикловира [33].

Клинические испытания

Результаты I фазы исследования подтверждают эффективность марибавира у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В ходе многодозового рандомизированного параллельного исследования была изучена активность марибавира в пероральной форме у 78 мужчин с ВИЧ-инфекцией в течение 28 дней. В рамках исследования пациенты получали эскалирующие дозы марибавира (100, 200 или 400 мг три раза в день или 600 мг два раза в день). Были подтверждены безопасность и переносимость препарата, а также его противовирусная активность *in vivo* против ЦМВ [24]. Данные этого исследования позволяют сделать вывод об активности марибавира в борьбе с ЦМВ.

Последующие исследования марибавира в профилактике ЦМВ фазы II и III продемонстрировали его эффективность в посттрансплантационной профилактике [35–41].

Исследование фазы II *in vivo*, проведенное в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом формате, демонстрирует эффективность и безопасность перорального марибавира в профилактике ЦМВ у пациентов, получающих трансплантацию аллогенных стволовых клеток с ЦМВ-серозитом. Общая выборка пациентов составила 111 человек, которым было назначено применение перорального марибавира для профилактики ЦМВ (100 мг два раза в день, 400 мг один раз в день или 400 мг два раза в день) либо применение плацебо. В течение первых 100 дней после трансплантации применение марибавира привело к снижению риска заболевания ЦМВ примерно на 70% по сравнению с использованием плацебо. Также было отмечено более низкое количество случаев антигенемии pp65 (15%, $p = 0,046$; 19%, $p = 0,116$; 15%, $p = 0,053$; по сравнению с 39% в группе плацебо) и более низкий уровень ДНК ЦМВ в плазме (7%, $p = 0,001$; 11%, $p = 0,007$; 19%, $p = 0,038$; по сравнению с 46% в группе плацебо) в каждой из соответствующих групп марибавира по сравнению с группой плацебо. Хотя у 20% пациентов, получавших марибавир, была обнаружена антигенемия и ДНКемия ЦМВ, что также наблюдалось в группе плацебо, в группе реципиентов, получающих марибавир, не было обнаружено случаев заболевания ЦМВ, в то время как в группе плацебо было 3 случая заболевания [35].

По результатам данного исследования марибавир при условии достижения нижней максимальной концентрацией был в равной степени эффективен как в малых, так и более высоких дозах. Также была определена хорошая переносимость, исключая миелосупрессию, наблюдаемую при использовании ганцикловира [35].

В другом открытом клиническом исследовании фазы II была проведена сравнительная оценка эффективности марибавира и валганцикловира. В данном исследовании с участием 161 реципиента гемопоэтических стволовых клеток и твердых органов с реактивацией ЦМВ (уро-

вень ДНК ЦМВ от 1000 до 100 000 копий/мл) пациенты были рандомизированы для получения марибавира в дозах 400, 800 или 1200 мг два раза в день или стандартной дозы валганцикловира в течение 12 нед. Через 3 нед. лечения первичная конечная точка, определяемая как необнаружимый уровень ДНК ЦМВ в плазме, была достигнута у 62% пациентов, получающих марибавир и 56% — валганциклоvir. Через 6 нед. лечения эффект на лечение наблюдался у 79% пациентов, получавших марибавир, и у 67% — валганциклоvir (RR: 1,20, 95% CI: 0,95–1,51). Среднее время достижения необнаружимого уровня ДНК ЦМВ существенно не отличалось между группами марибавира и валганцикловира (21 и 17 дней соответственно, HR: 1,17). Рецидивы ЦМВ-инфекции зарегистрированы у 22% пациентов, получавших марибавир, и у 18% — валганциклоvir. У двух пациентов, получавших марибавир 800 мг два раза в день, развился рецидив ЦМВ в течение 6 нед. после начала лечения. У данных пациентов были обнаружены мутации, придающие устойчивость к марибавиру (мутации T409M в протеинкиназе UL97) [38].

Последующие II фазе клинические испытания фазы III не смогли достичь заданного показателя эффективности марибавира в дозе 100 мг два раза в день для профилактики ЦМВ у реципиентов аллогенных стволовых клеток с высоким риском посттрансплантационных осложнений. Они также показали, что марибавир не является эффективной альтернативой ганцикловиру для профилактики ЦМВ у пациентов с трансплантацией печени и высоким риском развития ЦМВ [36, 37].

Многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование фазы III включало 681 реципиента аллогенной трансплантации стволовых клеток с ЦМВ-серозитом или донорскую ЦМВ-серопозитивность. В данном исследовании группе, получающей анти-ЦМВ-терапию, был назначен марибавир в дозе 100 мг два раза в день сроком до 12 нед. По результатам оценки в течение 6 мес. заболеваемость ЦМВ не отличалась между двумя группами: 4% (20/454) в экспериментальной группе марибавира и 5% в группе плацебо (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,42–1,92). Более того, в течение первых 100 дней после трансплантации наблюдалось отсутствие разницы в уровне ДНК ЦМВ в плазме (27,8% марибавира против 30,4% плацебо; ОШ 0,88; 95% ДИ 0,62–1,25), в связи с чем ряд пациентов был исключен из исследования с назначением традиционных анти-ЦМВ-препаратов (30,6% в экспериментальной группе против 37,4% в контрольной группе; ОШ 0,73; 95% ДИ 0,52–1,03) [36].

Другое клиническое исследование фазы III, выполненное по методике двойного слепого многоцентрового исследования, с участием 303 реципиентов трансплантации печени с высокой степенью риска (донор органа ЦМВ-серопозитивный, реципиент — ЦМВ-серонегативный) также продемонстрировало спорные результаты. Участники исследования были случайным образом разделены на две группы, получающие пероральный марибавир в дозе 100 мг два раза в день и пе-

роральный ганцикловир в дозе 1000 мг три раза в день в течение 14 нед. [39].

По результатам исследования определено отсутствие значимой статистической разницы в заболеваемости ЦМВ в течение 6 мес. между двумя группами. Так, заболеваемость составила 12% в группе, получавшей марибавир, и 8% в группе, получавшей ганцикловир (ОШ 0,041; 95% ДИ –0,038 до 0,119). Более того, в группе, получавшей ганцикловир, в значительно меньшей степени была диагностирована ЦМВ-инфекция. Эти данные были определены по наличию антигена pp65 или по результатам ПЦР на ДНК ЦМВ в течение 100 дней (20% против 60%; $p < 0,0001$) и через 6 мес. (53% против 72%; $p = 0,0053$) [39].

Несмотря на спорные результаты исследований, свидетельствующие об отсутствии профилактической эффективности марибавира, можно предположить, что это может быть связано с ошибкой подбора дозы данного препарата (недостаточно достоверные результаты предыдущих исследований, которые не позволили выявить разницу в эффективности различных доз), исключением пациентов с высоким риском заболевания, низкой заболеваемостью ЦМВ в контрольных группах или задержкой начала приема препарата [28, 39].

Однако в свете низкой профилактической эффективности марибавира данный препарат привлек внимание как потенциальное лечение активной РЦМВ-инфекции, в частности в дозировках 400–800 мг два раза в день. Исследования фазы II подтвердили эффективность марибавира в таких дозах для лечения РЦМВ-инфекции как у пациентов с опухолевыми заболеваниями, так и у реципиентов трансплантации органов [39, 40].

Было проведено двойное слепое исследование фазы II, в котором участвовали 120 пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или твердых ЦМВ-серопозитивных органов и уровнями ДНК ЦМВ > 1000 копий/мл. Данная выборка пациентов была рандомизирована (1:1:1) для получения марибавира в дозах 400, 800 и 1200 мг два раза в день в течение 24 нед. В итоге общее количество пациентов, достигших первичной конечной точки эффективности — необнаружимого уровня ДНК ЦМВ в плазме в течение 6 нед. после лечения, составило 67% (70, 63 и 68% соответственно в различных группах дозирования) [41].

Однако имеются данные о гибели четырех пациентов от ЦМВ-инфекции, а 25 пациентов перенесли рецидивирующие ЦМВ-инфекции во время лечения, при этом у 13 из них развились мутации, связанные с устойчивостью к марибавиру [41].

Ключевое исследование фазы III подтвердило эффективность марибавира в лечении РЦМВ-инфекции. Это многоцентровое исследование с активным контролем было проведено с участием 352 пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или твердых органов с РЦМВ-инфекцией. Пациенты были случайным образом разделены на две группы: получающие марибавир в дозе 400 мг два раза в день ($n = 235$) и ИАТ, традиционную анти-ЦМВ-монотерапию

или комбинацию препаратов: валганцикловир (ганцикловир), фоскарнет или цидофовир ($n = 117$). Фаза лечения продолжалась в течение 8 нед., с последующей отменой назначений в ИАТ группе на 12 нед. Ряд пациентов из группы ИАТ без реакции на терапию были переведены на курс марибавира ($n = 22$) [7].

Результаты исследования продемонстрировали значительно больший процент пациентов из группы марибавира, достигших первичной конечной точки — клиренса виремии ЦМВ к концу 8-й недели относительно группы ИАТ (55,7% против 23,9%, соответственно, скорректированная разница 32,8%, $p < 0,001$). Кроме того, значительно больший процент пациентов из группы марибавира достиг вторичной конечной точки — клиренса виремии ЦМВ и контроля симптомов к концу 8-й недели и поддерживал данные показатели до 16-й недели по сравнению с группой ИАТ (18,7% против 10,3% соответственно, скорректированная разница 9,5%, $p = 0,01$). Также клинически значимые рецидивы встречались реже в группе марибавира по сравнению с группой ИАТ (26% против 35,7%), а среди 22 пациентов из группы ИАТ, переведенных на курс марибавира из-за отсутствия реакции, 50% достигли подтвержденного клиренса виремии ЦМВ [7].

В настоящее время продолжают исследования данного препарата, результаты которых дополняют наше представление об эффективности марибавира в клинической практике [42].

Заключение

Марибавир получил одобрение FDA для лечения РЦМВ-инфекции в ноябре 2021 г. Однако в ходе III фазы клинических испытаний, которые привели к его одобрению, использование марибавира было ограничено 8 неделями. В реальной клинической практике лечение ЦМВ не имеет фиксированного срока и продолжается до достижения разрешения виремии [43]. Несмотря на то что марибавир не был исследован с учетом данного подхода, предполагается клиническое применение марибавира до достижения клинико-лабораторной ремиссии.

Независимо от положительных результатов проведенных клинических исследований необходимо проведение дальнейших наблюдений для выявления ключевых особенностей и факторов риска развития резистентности к данному препарату.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Haidar G., Boeckh M., Singh N. Cytomegalovirus infection in solid organ and hematopoietic cell transplantation: state of the evidence. *J. Infect. Dis.* 2020;221(1):S23–S31. DOI: 10.1093/infdis/jiz454
2. Teira P., Battiwalla M., Ramanathan M. et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood.* 2016;127(20):2427–38. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679639
3. Khawaja F., Batista M.V., El Haddad L., Chemaly R.F. Resistant or refractory cytomegalovirus infections after hematopoietic cell

- transplantation: diagnosis and management. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019;32(6):565–574. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000607
4. Mehta Steinke S.A., Alfares M., Valsamakis A. et al. Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transpl. Infect. Dis.* 2021;23(3):e13521. DOI: 10.1111/tid.13521
 5. Biron K.K., Harvey R.J., Chamberlain S.C. et al. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(8):2365–72. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2365-2372.2002
 6. Drew W.L., Miner R.C., Marousek G.I., Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J. Clin. Virol.* 2006;37(2):124–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2006.07.010
 7. Avery R.K., Alain S., Alexander B.D. et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2022;75(4):690–701. DOI: 10.1093/cid/ciab988
 8. Chou S., Wechel L.C., Marousek G.I. Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J. Infect. Dis.* 2007;196(1):91–4. DOI: 10.1086/518514
 9. Hamirally S., Kamil J.P., Ndassa-Colday Y.M. et al. Viral mimicry of Cdc2/cyclin-dependent kinase 1 mediates disruption of nuclear lamina during human cytomegalovirus nuclear egress. *PLoS Pathog.* 2009;5(1):e1000275. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000275
 10. Chou S., Hakki M., Villano S. Effects on maribavir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral. Res.* 2012;95(2):88–92. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.013
 11. Chou S., Song K., Wu J. et al. Drug resistance mutations and associated phenotypes detected in clinical trials of maribavir for treatment of cytomegalovirus infection. *J. Infect. Dis.* 2022;226(4):576–584. DOI: 10.1093/infdis/jiaa462
 12. Chou S., Wu J., Song K., Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral. Res.* 2019;172:104616. DOI: 10.1016/j.antiviral.2019.104616
 13. Chou S. Diverse cytomegalovirus UL27 mutations adapt to loss of viral UL97 kinase activity under maribavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009;53(1):81–5. DOI: 10.1128/AAC.01177-08
 14. Chou S., Marousek G.I., Sinters A.E. et al. Mutations in the human cytomegalovirus UL27 gene that confer resistance to maribavir. *J. Virol.* 2004;78(13):7124–30. DOI: 10.1128/JVI.78.13.7124-7130.2004
 15. Chou S. Cytomegalovirus UL97 mutations in the era of ganciclovir and maribavir. *Rev. Med. Virol.* 2008;18(4):233–46. DOI: 10.1002/rmv.574
 16. Reitsma J.M., Savaryn J.P., Faust K. et al. Antiviral inhibition targeting the HCMV kinase pUL97 requires pUL27-dependent degradation of Tip60 acetyltransferase and cell-cycle arrest. *Cell Host Microbe.* 2011;9(2):103–14. DOI: 10.1016/j.chom.2011.01.006
 17. Kamil J.P., Coen D.M. HATs on for drug resistance. *Cell Host Microbe.* 2011;9(2):85–7. DOI: 10.1016/j.chom.2011.02.001
 18. Chou S., Marousek G.I. Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant. *J. Virol.* 2008;82(1):246–53. DOI: 10.1128/JVI.01787-07
 19. Chou S., Marousek G.I. Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(10):3470–2. DOI: 10.1128/AAC.00577-06
 20. Selleseth D.W., Talarico C.L., Miller T. et al. Interactions of 1263W94 with other antiviral agents in inhibition of human cytomegalovirus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(4):1468–71. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1468-1471.2003
 21. Evers D.L., Komazin G., Shin D. et al. Interactions among antiviral drugs acting late in the replication cycle of human cytomegalovirus. *Antiviral. Res.* 2002;56(1):61–72. DOI: 10.1016/s0166-3542(02)00094-3
 22. Chou S., Ercolani R.J., Derakhchan K. Antiviral activity of maribavir in combination with other drugs active against human cytomegalovirus. *Antiviral. Res.* 2018;157:128–133. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.07.013
 23. Wang L.H., Peck R.W., Yin Y. et al. Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(4):1334–42. DOI: 10.1128/AAC.47.4.1334-1342.2003
 24. Lalezari J.P., Aberg J.A., Wang L.H. et al. Phase I dose escalation trial evaluating the pharmacokinetics, anti-human cytomegalovirus (HCMV) activity, and safety of 1263W94 in human immunodeficiency virus-infected men with asymptomatic HCMV shedding. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(9):2969–76. DOI: 10.1128/AAC.46.9.2969-2976.2002
 25. Canas S.M., Johnson J., Gelone S. et al. Bioavailability of maribavir whole tablet is unaffected by crushing the tablet. *Transplantation and Cellular Therapy.* 2009;15(2):109. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.12.335
 26. Song L., Ilic K., Sun K., Martin P. Clinical pharmacology of maribavir (SHP620): a comprehensive overview. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2019;25:S342. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.554
 27. Ma J.D., Nafziger A.N., Villano S.A. et al. Maribavir pharmacokinetics and the effects of multiple-dose maribavir on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activities in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(4):1130–5. DOI: 10.1128/AAC.50.4.1130-1135.2006
 28. Marty F.M., Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Curr. Opin. Virol.* 2011;1(6):555–62. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.10.011
 29. Williams S.L., Hartline C.B., Kushner N.L. et al. In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47(7):2186–92. DOI: 10.1128/AAC.47.7.2186-2192.2003
 30. Koszalka G.W., Johnson N.W., Good S.S. et al. Preclinical and toxicology studies of 1263W94, a potent and selective inhibitor of human cytomegalovirus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46(8):2373–80. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2373-2380.2002
 31. Swan S.K., Smith W.B., Marbury T.C. et al. Pharmacokinetics of maribavir, a novel oral anticytomegalovirus agent, in subjects with varying degrees of renal impairment. *J. Clin. Pharmacol.* 2007;47(2):209–17. DOI: 10.1177/0091270006296765
 32. Maffini E., Giaccone L., Festuccia M. et al. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol.* 2016;9(6):585–96. DOI: 10.1080/17474086.2016.1174571
 33. Pescovitz M.D., Bloom R., Pirsch J. et al. A randomized, double-blind, pharmacokinetic study of oral maribavir with tacrolimus in stable renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009;9(10):2324–30. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02768.x
 34. Halpern-Cohen V., Blumberg E.A. New perspectives on antimicrobial agents: maribavir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022;66(9):e0240521. DOI: 10.1128/aac.02405-21
 35. Winston D.J., Young J.A., Pullarkat V. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood.* 2008;111(11):5403–10. DOI: 10.1182/blood-2007-11-121558
 36. Marty F.M., Ljungman P., Papanicolaou G.A. et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect. Dis.* 2011;11(4):284–92. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70024-X
 37. Winston D.J., Saliba F., Blumberg E. et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012;12(11):3021–30. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04231.x
 38. Maertens J., Cordonnier C., Jaksch P. et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(12):1136–1147. DOI: 10.1056/NEJMoa1714656
 39. Alain S., Revest M., Veyer D. et al. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant. Proc.* 2013;45(4):1603–7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.01.082
 40. Avery R.K., Marty F.M., Strasfeld L. et al. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2010;12(6):489–96. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00550.x
 41. Papanicolaou G.A., Silveira F.P., Langston A.A. et al. Maribavir for refractory or resistant cytomegalovirus infections in hematopoietic-cell or solid-organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(8):1255–1264. DOI: 10.1093/cid/ciy706
 42. ClinicalTrials.gov: USA. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05137717> (data access: 30.05.2023).

43. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900–931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191

Поступила 12.06.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Драчук Елизавета Сергеевна — ординатор, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0004-4524-3142>

Губанова Анастасия Андреевна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-5952-4787>

Хаидбаев Ислам — ординатор, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0002-9903-0431>

Бурмистрова Валерия Николаевна — аспирант, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4070-0813>

Андреянова Ксения Андреевна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9352-1176>

Хертек Юнас Аржанович — ординатор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8069-2737>

Тучина Валерия Евгеньевна — ординатор, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1754-0762>

Кузьмина София Вячеславовна — студентка 6-го курса, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0003-1980-9005>

Куликова Олеся Валерьевна — студентка 6-го курса, Марийский государственный университет, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0471>

Бородина Александра Романовна — студентка 6-го курса, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2122-986X>

Петраков Андрей Александрович — студент 6-го курса, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3661-2418>

Ом София Максимовна — студентка 6-го курса, СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0000-6634-8964omsafia99@mail.ru>

Бабюк Валерия Владимировна — студентка 6-го курса, РостГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0007-4187-0503>

Information about authors

Elizaveta S. Drachuk — resident, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0004-4524-3142>

Anastasiya A. Gubanova — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5952-4787>

Islam Haidbayev — resident, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0002-9903-0431>

Valeriya N. Burmistrova — graduate student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4070-0813>

Kseniya A. Andreyanova — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9352-1176>

Yunas A. Hertek — resident, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8069-2737>

Valeriya E. Tuchina — resident, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of the Ministry of Healthcare, Russia <https://orcid.org/0000-0002-1754-0762>

Sofia V. Kuzmina — six year student, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0003-1980-9005>

Olesya V. Kulikova — six year student, Mari State University, <https://orcid.org/0000-0001-7325-0471>

Alexandra R. Borodina — six year student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2122-986X>

Andrey A. Petrakov — six year student, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3661-2418>

Sofia M. Om — six year student, Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0000-6634-8964>

Valeriya V. Babyuk — six year student, Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare, Russia, <https://orcid.org/0009-0007-4187-0503>

Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СТОРОК АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫХ КЛАПАНОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

Увеличение количества больных с сахарным диабетом в структуре коморбидных кардиохирургических пациентов диктует необходимость более подробного изучения патофизиологических механизмов модифицирующего влияния сахарного диабета с учетом новых научных данных и позволяет более системно взглянуть на процессы, ранее являвшиеся прерогативой узких специалистов. **Содержание.** Приведен современный взгляд на патофизиологические механизмы влияния сахарного диабета на сердечные структуры с описанием 2 наиболее значимых патологических синдромов — диабетической кардиомиопатии и изменения морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов — и обоснованием расширения роли эндокринолога в обследовании и лечении кардиохирургических пациентов. **Заключение.** Системный взгляд на проблему сахарного диабета в кардиохирургии с внедрением мультидисциплинарного подхода и активным участием эндокринолога на всех этапах лечебного процесса позволит улучшить результаты лечения кардиохирургических пациентов и уменьшить сроки их послеоперационного восстановления.

Ключевые слова: кардиохирургия; эндокринология; сахарный диабет; гипергликемия; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность; диабетическая кардиомиопатия; биомеханика атриовентрикулярных клапанов; мультидисциплинарный подход.

Для цитирования: Крылов В.В., Рагимов М.Р., Мисникова И.В. Патофизиологические аспекты морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов при сахарном диабете. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):109–117.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-109-117>

Для корреспонденции: Крылов Владислав Викторович — e-mail: malus5@yandex.ru

Vladislav V. Krylov, Magomedkerim R. Ragimov, Inna V. Misnikova PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE STRUCTURE OF ATRIOVENTRICULAR VALVES LEAFLETS IN DIABETES MELLITUS

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute («MONIKI»), Moscow, Russia

The increasing number of patients with diabetes in the structure of comorbid cardiothoracic patients necessitates a more detailed study of the pathophysiological mechanisms of the modifying influence of diabetes, taking into account new scientific data. This allows for a more systematic view of processes that were previously the prerogative of specialists. **Content.** A modern perspective on the pathophysiological mechanisms of diabetes on cardiac structures is presented, with a description of the two most significant pathological syndromes — diabetic cardiomyopathy and changes in the morphological structure of the atrioventricular valve leaflets. The expansion of the endocrinologist's role in the examination and treatment of cardiothoracic patients is justified. **Conclusion.** A systemic approach to the problem of diabetes in cardiothoracic surgery, incorporating a multidisciplinary approach and active involvement of endocrinologists at all stages of the treatment process, will improve treatment outcomes for cardiothoracic patients and reduce their postoperative recovery times.

Keywords: cardiothoracic surgery; endocrinology; diabetes; hyperglycemia; hyperinsulinemia; insulin resistance; diabetic cardiomyopathy; biomechanics of atrioventricular valves; multidisciplinary approach.

For citation: Krylov V.V., Ragimov M.R., Misnikova I.V. Pathophysiological aspects of morphological changes in the structure of atrioventricular valves leaflets in diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):109–117.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-109-117>

For correspondence: Vladislav V. Krylov — e-mail: malus5@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 30.08.2023
Accepted 19.12.2023

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из наиболее важных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. В то же время развитие возможностей кардиологии и кардиохирургии ведет к расширению показаний к хирургическому лечению, а следовательно, и к росту количества пациентов, нуждающихся в кардиохирургической помощи [1].

Тенденция к увеличению количества коморбидных пациентов диктует необходимость пересмотра суще-

ствующих клинических протоколов с учетом новых научных данных. Одной из серьезных проблем современной кардиологии и кардиохирургии является рост числа пациентов с различными формами сахарного диабета (СД), лечение которых требует углубленного мультидисциплинарного подхода [2].

По современным данным, численность пациентов с СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2021 г. превысила 537 млн человек.

Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2030 г. СД будет страдать 643 млн человек, а к 2045 г. — 783 млн человек [3].

Следует отметить, что более 90% случаев приходится на СД 2-го типа, который является независимым предиктором увеличения сердечно-сосудистого риска, а патология сердечно-сосудистой системы — наиболее частая причина смерти больных с СД 2-го типа, что требует особого внимания к данной проблеме [4].

Основа патогенеза СД 2-го типа — хроническая гипергликемия и нарушение обмена углеводов, белков и липидов, обусловленные нарушением секреции и действия инсулина. Однако помимо системного воздействия гипергликемии, результатом которого являются такие известные осложнения сахарного диабета, как нефропатия, макро- и микроангиопатия, ретинопатия, полинейропатия, существует и микроструктурное воздействие гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на ткани, в частности на миокард и ткань створок атриовентрикулярных клапанов [5].

Результаты данного воздействия часто упускаются из виду клиницистами, в особенности кардиологами, занимающимися ведением кардиологических и кардиохирургических пациентов.

Влияние сахарного диабета на сердечные структуры

В общей структуре патологических проявлений СД 2-го типа целесообразно выделить два наиболее значимых для пациентов с кардиохирургической патологией синдромом — диабетическую кардиомиопатию и специфические морфологические изменения створок атриовентрикулярных клапанов.

Данные нарушения не просто утяжеляют течение кардиохирургической патологии, а за счет комплексного патофизиологического влияния существенно модифицируют основное заболевание у данной категории больных, что приводит к формированию новых клинических состояний.

При этом патогенез развития данных патологических эффектов будет существенно различаться при СД 2-го и 1-го типов. При СД 2-го типа основным фактором развития диабетической кардиомиопатии является действие инсулина на миокард, а именно резистентность к инсулину с сопутствующей гиперинсулиемией, а при СД 1-го типа развитие кардиомиопатии обусловлено дефицитом инсулина. Также у пациентов с СД 1-го типа (в том числе у детей) зарегистрировано раннее снижение продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушение его диастолической функции при сохраненной систолической функции ЛЖ [6, 7].

Однако с учетом преобладания в структуре коморбидных кардиохирургических пациентов с СД 2-го типа, более целесообразно остановиться на рассмотрении его патогенетических эффектов.

Диабетическая кардиомиопатия

Первые исследования, пролившие свет на существование специфической патологии сердечно-сосудистой

системы, ассоциированной с СД, были проведены более полувека назад. Впервые данная концепция была предложена в 1954 г. на основании регистрации специфической дисфункции миокарда более чем у 60% пожилых пациентов с диагнозом СД [8]. При этом первое упоминание о непосредственной связи кардиомиопатии с СД датируется 1972 г., когда группа ученых сообщила о результатах изучения аутопсийного материала 4 пациентов с СД и выраженными симптомами сердечной недостаточности, не связанными с врожденными или приобретенными пороками сердца, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью или алкогольной интоксикацией [9].

По современным данным, диабетическая кардиомиопатия представляет собой проявление СД, характеризующееся структурными и функциональными изменениями миокарда, которые развиваются в результате длительного воздействия гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности при отсутствии другой кардиальной патологии (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и патологии клапанов сердца) [10–13].

Патофизиология диабетической кардиомиопатии

В настоящее время механизмы инициации диабетической кардиомиопатии на клеточном и молекулярном уровне остаются неясными, а достоверные диагностические критерии данной патологии отсутствуют. Также следует учитывать, что патогенез диабетической кардиомиопатии может отличаться в зависимости от типа СД. Все это делает диабетическую кардиомиопатию одним из самых дискуссионных и нерешенных вопросов современной эндокринологии [10–12, 14].

По современным представлениям в основе формирования диабетической кардиомиопатии лежат следующие патогенетические механизмы [11, 14–16]:

- прямая глюкозотоксичность с накоплением конечных продуктов гликозилирования;
- инсулинорезистентность с нарушением передачи сигналов инсулина;
- липотоксичность вследствие увеличения концентрации свободных жирных кислот;
- митохондриальная дисфункция и нарушение синтеза и регенерации макроэргических соединений;
- нарушение транспорта ионов кальция;
- увеличение концентрации активных форм кислорода;
- системное воспаление и прямое повреждающее действие провоспалительных цитокинов;
- потенцирование эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- сверхэкспрессия резистина и потенцирование миокардиального фиброза;
- воздействие на транскрипционные факторы с изменением экспрессии генов различных ферментов и рецепторов;
- повышение экспрессии ряда гипертрофических генов кардиомиоцитов;
- эндотелиальная дисфункция;

- кардиальная автономная нейропатия;
- избыточное потребление фруктозы с прямым токсическим воздействием на кардиомиоциты;
- иммунные нарушения.

Глюкозотоксичность

Патологическое влияние хронической гипергликемии, называемое глюкозотоксичностью, опосредовано преимущественно окислительным стрессом и повышенным образованием конечных продуктов гликирования. При этом на фоне высоких концентраций глюкозы происходит повреждение митохондрий, сопровождающееся повышением концентрации активных форм кислорода и азота. Следствием данных процессов является нарушение фазы изометрического расслабления, что приводит к повышению диастолической жесткости и снижению комплаентности миокарда желудочков. Также прямое воздействие глюкозы приводит к интерстициальному отложению коллагена с развитием реактивного фиброза [17–19].

Накопление конечных продуктов гликозилирования

Стойкая гипергликемия вызывает неферментативное гликирование белков с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), необратимо изменяющих их структуру и функции. В частности, образование поперечных связей в молекулах коллагена миофибробластов изменяет структуру коллагеновых волокон и нарушает процесс их деградации, что приводит к развитию фиброзных изменений миокарда с повышением жесткости и снижением эластичности сердечной стенки. Также накопление КПГ вызывает активацию специфического рецептора КПГ, приводящую к усилению окислительного стресса. КПГ блокируют активность оксида азота в эндотелии и вызывают продукцию активных форм кислорода [19, 20].

Инсулинорезистентность

Передача сигналов инсулина осуществляется двумя ключевыми путями: за счет связи с рецептором инсулина и активацией фосфоинозитид-3-киназы — протеинкиназы В (АКТ) и посредством митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК). При инсулинорезистентности нарушается передача сигналов инсулина через второй путь, регулирующий метаболические и ростовые эффекты. Данный процесс приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, а также к нарушению миокардиально-эндотелиальной передачи сигналов с последующей гибелью миокардиальных и эндотелиальных клеток [21].

Липотоксичность

Сочетание увеличения синтеза липидов в гепатоцитах и повышенного липолиза в адипоцитах у пациентов с СД 2-го типа приводит к увеличению концентрации циркулирующих свободных жирных кислот и триглицеридов. Их прямое токсическое воздействие на миокард вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и нарушение метаболических процессов в кардиомиоцитах.

Данные эффекты опосредуют расстройство функционирования сократительного аппарата кардиомиоцитов и могут способствовать активации их апоптоза в отдаленном периоде [22].

Митохондриальная дисфункция

Гипергликемия, гиперлипидемия и гиперинсулинемия приводят к повышению образования активных форм кислорода и азота в митохондриях с развитием их окислительного повреждения, нарушения митофагии и митохондриального биогенеза, снижения митохондриального захвата ионов кальция вследствие дисфункции митохондриального транспортного белка (MCU) и снижения эффектов сердечного адипонектина. Данные процессы приводят к разобщению процессов окислительного фосфорилирования с формированием дефицита макроэргических соединений [23].

Усугублению митохондриальной дисфункции способствуют посттрансляционные механизмы, такие как нарушение кислородопосредованного гликозилирования β-N-ацетилглюкозамина (O-GlcNAcylation), увеличение процессов ацилирования белков вследствие нарушения активности сиртуинов, ремоделирование митохондриального протеома, а также дисфункция специфического рецептора активации пролифератора пероксисом — гамма-коактиватора 1α (PGC-1α) [23, 24].

Нарушение транспорта ионов кальция

Аномальные метаболические сигналы инсулина снижают активность инсулин-стимулируемой коронарной эндотелиальной синтазы оксида азота. При этом продукция оксида азота увеличивает внутриклеточную сенсибилизацию ионов кальция и уменьшает их саркоплазматический транспорт. Данные процессы способствуют повышению внутриклеточного содержания ионов кальция, следствием чего является нарушение фазы изометрического расслабления и повышение диастолической жесткости сердечной стенки [25, 26].

Увеличение концентрации активных форм кислорода

Гипергликемия вызывает непосредственную активацию ряда сигнальных путей, играющих важную роль в синтезе активных форм кислорода и включающих диацилглицерол, активацию протеинкиназы С и систему NADPH-оксидазы. В результате активации NADPH-оксидазы происходит увеличение концентрации свободных радикалов, что приводит к прямому окислительному повреждению кардиомиоцитов и потенцированию процессов фиброгенеза в миокардиальных миофибробластах [25, 26].

Системное воспаление

Наличие воспалительного компонента является характерной особенностью миокардиальной дисфункции у пациентов с СД 2-го типа. Повышение концентрации глюкозы и свободных жирных кислот приводит к активации синтеза различных провоспалительных цитоки-

нов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), монолитного химоаттрактантного белка 1-го типа и белкового семейства ядерного фактора каппа-би (NF- κ B). Активация субъединицы p65 семейства NF- κ B приводит к усилению лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации. Также при системном воспалении отмечается усиление апоптоза кардиомиоцитов вследствие активации Toll-подобных рецепторов [26].

Феномен стресса эндоплазматического ретикулума

Процессы буферизации ионов кальция и работа ферментов антиоксидантной защиты определяют физиологическую реакцию эндоплазматического ретикулума на стресс, что лежит в основе регуляции множества функций сердца, включая энергетический метаболизм, кардиогенез и резистентность кардиомиоцитов к инсулину. Нарушение данных процессов в результате накопления активных форм кислорода приводит к дистрессу эндоплазматического ретикулума с развитием апоптоза кардиомиоцитов [27].

Потенцирование эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Стойкая гипергликемия вызывает гликирование транскрипционного фактора p53, что приводит к увеличению синтеза ангиотензиногена с последующим увеличением продукции ангиотензина II и потенцированием эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [28].

В свою очередь, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует индукции системной и миокардиальной инсулинорезистентности посредством активации передачи сигнала по пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-S6K1). При этом активация передачи сигналов рецептора ангиотензина II типа 1 и минералокортикоидного рецептора в миокарде усиливает адаптивный иммунный ответ и потенцирует воспаление, включая экспрессию цитокинов и увеличение лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации [29].

Сверхэкспрессия резистина и потенцирование миокардиального фиброза

Повышенная экспрессия резистина приводит к активации сигнальных путей JAK2/STAT3 и JNK/c-Jun, независимо от сигнального пути TGF- β 1. В результате происходят потенцирование дифференцировки фибробластов в миофибробласты и стимуляция процессов фиброгенеза за счет усиления экспрессии фиброзных генов, увеличения синтеза матриклеточных белков и организации стрессовых коллагеновых волокон [30, 31].

Увеличение количества миофибробластов с перестройкой внутренней структуры их коллагеновых волокон, а также изменение свойств внеклеточного матрикса приводят к развитию фиброзных изменений миокарда со снижением его комплаентности, ранним проявлением которой является замедление фазы быстрого диастолического наполнения желудочков [32].

Нарушения посттранскрипционной регуляции микроРНК

МикроРНК представляют собой класс малых эндогенных молекул некодирующей РНК и длинных некодирующих РНК. Данные нуклеиновые кислоты играют важную роль в таких биологических процессах, как клеточная пролиферация, дифференцировка, метаболизм и апоптоз, за счет регуляции процессов экспрессии генов. В норме микроРНК стабильны и в большом количестве присутствуют в различных жидких средах организма, что делает их потенциальными мишенями воздействия гипергликемии. При этом происходит нарушение регуляторной функции данных сетей, приводящее к изменению экспрессии генов и потенцированию миокардиальной дисфункции [5, 37–42].

Важной частью патофизиологического механизма, приводящего в конечном итоге к миокардиальной дисфункции при СД 2-го типа, является нарушение регуляторных сетей микроРНК и длинных некодирующих РНК. Стойкая гипергликемия вызывает изменения экспрессии микроРНК, длинных некодирующих РНК, а также генов трансформирующего фактора роста β (TGF- β), его белков и рецепторов. Активация TGF- β дополнительно потенцирует развитие фиброзных процессов в миокарде, что приводит к вторичной активации SMAD-зависимого и независимого сигнальных путей [25, 33].

Модификация белков-гистонов и метилирование ДНК

Модификация белков-гистонов и метилирование ДНК являются основными эпигенетическими механизмами, играющими ключевую роль в экспрессии генов.

Воздействие гипергликемии на данные механизмы способствует увеличению синтеза активных форм кислорода, индуцирующих длительную эпигенетическую активацию субъединицы p65 семейства NF- κ B в эндотелиоцитах. При этом метилирование гистона-3 на лизине 4 также приводит к увеличению экспрессии гена субъединицы p65 семейства NF- κ B и последующей повышенной экспрессии провоспалительных генов. Также на фоне гипергликемии происходит деметилирование другого остатка лизина гистона-3 в проксимальном промоторе p65, что играет решающую роль в формировании миокардиальной дисфункции [34, 35].

В свою очередь, метилирование ядерной ДНК является основным компонентом эпигенетической регуляции и происходит преимущественно на нуклеотидных CpG-островках. В норме динуклеотиды CpG внутри промоторов CpG-островков неметилированы, однако данные динуклеотиды могут метилироваться во время дифференцировки клеток, импринтинга и инактивации X-хромосомы, а также при дегенеративных процессах. В настоящее время выявлена прямая связь между дисрегуляцией метилирования ДНК и развитием дисфункции миокарда при СД 2-го типа [36].

Схематически патогенез диабетической кардиомиопатии представлен на рис. 1 (см. 2-ю стр. обложки).

Клинические проявления диабетической кардиомиопатии варьируют от субклинических форм, таких как

диффузный фиброз миокарда и динамическая диастолическая дисфункция ЛЖ, до тяжелой диастолической и систолической дисфункции миокарда желудочков, при этом более выраженные изменения отмечаются в миокарде ЛЖ. Диастолическая дисфункция при СД 2-го типа характеризуется метаболическими и структурными нарушениями, которые постепенно приводят к снижению эластичности (комплаентности) миокарда желудочков и замедлению фазы пассивного наполнения [5, 11, 43–45].

Клинические проявления диабетической кардиомиопатии

В развитии диабетической кардиомиопатии выделяют 3 отчетливые стадии, характеризующиеся различными патофизиологическими процессами и клиническими проявлениями [22].

На **ранней стадии** метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность и гипергликемия, не сопровождаются существенными изменениями структуры миокарда желудочков и развитием систолической дисфункции. Однако на фоне системной инсулинорезистентности и нарушения передачи сигналов инсулина происходит замедление раннего диастолического расслабления миокарда желудочков. Нарушение передачи сигналов инсулина также вызывает снижение резерва миокардиального кровотока.

Продвинутая стадия характеризуется изменениями на клеточном уровне, в частности нарушением аутофагии кардиомиоцитов, подвергшихся гибели в результате апоптоза и/или некроза, развитием окислительного стресса и дезадаптивного иммунного ответа. Данные процессы приводят к потенцированию фиброзной перестройки миокарда, что клинически проявляется нарушением сначала диастолической, а впоследствии и систолической функции миокарда желудочков.

На **поздней стадии** нарушения метаболизма, процессов нейрогуморальной активации, макро- и микроструктуры миокарда усугубляют расстройства коронарной микроциркуляции, приводя к прогрессированию диастолической и систолической дисфункции желудочков. Микроструктурные изменения миокарда на данной стадии включают некроз кардиомиоцитов, дистрофию со снижением количества миофибрилл, избыточный синтез коллагена в соединительной ткани, интерстициальный и/или периваскулярный фиброз, гипертрофию, утолщение и склероз мелких коронарных артерий, утолщение базальной мембраны, гиалиновый артериолярный склероз и формирование капиллярных микроаневризм.

Исходом диабетической кардиомиопатии является формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11, 15].

Влияние на кардиохирургическую патологию

Описанные изменения диктуют необходимость расширенной предоперационной подготовки пациентов с СД к планируемому кардиохирургическому вмешательству. При этом необходима максимально возможная коррекция всех патогенетических факторов воздействия

на миокард, а также расширенная метаболическая подготовка миокарда к операционному стрессу, искусственному кровообращению и интраоперационной ишемии [2, 46, 47].

Следует учитывать, что на начальных стадиях формирования диабетической кардиомиопатии морфологические и функциональные изменения (например, по данным эхокардиографии) могут отсутствовать, однако риск развития острой сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде значительно возрастает. Недооценка данных факторов риска может приводить к увеличению госпитальной летальности у данных пациентов [2, 47, 48].

В то же время разработка эффективных и патогенетически обоснованных методов предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации кардиохирургических пациентов с диабетической кардиомиопатией требует дальнейшего изучения и тесного сотрудничества эндокринологов, кардиологов и кардиохирургов. Рост понимания механизмов воздействия гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на миокард является шагом к разработке новых алгоритмов ведения таких пациентов, основанных на мультидисциплинарном подходе [4, 49–52].

Изменение морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов

Для лучшего понимания патофизиологических процессов, приводящих к изменению структуры створок атриовентрикулярных клапанов, необходимо рассмотреть особенности их эмбриологии и кровоснабжения.

Эмбриология створок атриовентрикулярных клапанов

После слияния эндокардиальных подушечек на 4–6-й неделе внутриутробного развития плода формируются левый и правый атриовентрикулярные каналы. Далее по окружности атриовентрикулярных колец возникает локализованная пролиферация мезенхимальной ткани, которая с током крови опускается в полость ЛЖ и сливается с мышечной тканью, формируя мышечный тяж. В последующем мышечная ткань в составе данного тяжа дегенерирует и замещается соединительной тканью, формирующей сухожильные нити [53–55].

Таким образом, протостворки митрального клапана (МК) и трикуспидального клапана (ТК) состоят из недифференцированной волокнистой соединительной ткани, содержащей большое количество миксоматозных клеток. В последующем происходит дифференцировка структурных элементов атриовентрикулярных клапанов, результатом которой является улучшение эластических свойств створок и их запирающей функции [53].

Кровоснабжение створок атриовентрикулярных клапанов

В атриовентрикулярных клапанах имеются артериальные и венозные сосуды и капилляры. Кровеносные сосуды проникают в створки атриовентрикулярных

клапанов со стороны основания створок и далее направляются к их свободному краю. Протяженность сосудов в створках атриовентрикулярных клапанов уменьшается с возрастом — у плода сосуды идут от основания и доходят до 1/2 длины створки, у детей — до 1/3 длины створки, а у взрослых — только до 1/5 длины створки [54–56].

У плода сосудистый пучок, расположенный в области основания створок, состоит из мелких сосудов примерно одинакового диаметра. У детей в сосудистом пучке наряду с мелкими сосудами начинают появляться более крупные. Далее, по мере взросления, в сосудистом пучке начинают преобладать сосуды магистрального типа. Наконец, у взрослых сосудистый пучок представлен многочисленными крупными магистральными сосудами, тогда как количество мелких сосудов существенно меньше по сравнению с плодами и детьми [56].

Для МК характерны больший диаметр сосудов и большая их протяженность в створках по сравнению с ТК. При этом в полулунных клапанах кровеносные сосуды локализируются только у основания створок [56].

Важно отметить, что количество кровеносных сосудов в створках атриовентрикулярных клапанов увеличивается при патологии, в особенности при воспалительных процессах, сопровождающихся активным неоангиогенезом и фибромышечной пролиферацией сосудистой стенки [57].

Нормальное гистологическое строение атриовентрикулярных клапанов

Створки атриовентрикулярных клапанов представляют собой трехслойную структуру, в которой наружный и внутренний слои являются продолжением предсердного и желудочкового эндокарда, а средний (спонгиозный) слой состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани [53, 57, 58]. Также в створках атриовентрикулярных клапанов залегают коллагеновые эластические и небольшое количество мышечных волокон, связанных с мышечным слоем миокарда предсердий [59].

Биомеханические свойства створок атриовентрикулярных клапанов

В закрытом состоянии створки атриовентрикулярных клапанов соприкасаются между собой всей площадью шероховатых зон, образуя дугообразную зону коаптации, ограниченную комиссурами. При этом глубина коаптации (расстояние между плоскостью фиброзного кольца и точкой соприкосновения створок) является определяющим критерием их запирающей способности, которая обратно пропорциональна глубине коаптации [45, 57, 58].

Адекватное соприкосновение створок во многом определяется их эластическими свойствами. При этом очевидно, что изменение данных свойств будет происходить именно при изменении структуры рыхлой волокнистой соединительной ткани среднего (спонгиозного) слоя створок.

Патофизиология морфологических изменений створок атриовентрикулярных клапанов

В основе патологической перестройки рыхлой волокнистой соединительной ткани среднего (спонгиозного) слоя створок лежит несколько патофизиологических механизмов:

- прямая глюкозотоксичность с накоплением конечных продуктов гликирования и перестройкой коллагеновых волокон;
- лейкоцитарная и макрофагальная инфильтрация с потенцированием процессов фиброобразования;
- пролиферация мезенхимальных клеток с избыточным ростом створок вследствие активации мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и эндотелиально-мезенхимального перехода.

Накопление конечных продуктов гликозилирования

На фоне стойкой гипергликемии развивается неферментативное гликирование молекул коллагена фибробластов с изменением структуры коллагеновых волокон и повышением жесткости соединительной ткани [20].

Воспалительная инфильтрация

Активация синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , NF- κ B) под влиянием гипергликемии и повышения концентрации свободных жирных кислот приводит к лейкоцитарной и макрофагальной инфильтрации соединительной ткани створок с последующим потенцированием процессов фиброобразования. При этом воспаление потенцирует пролиферацию сосудов в створках, что повышает перфузию среднего слоя створок и усиливает вышеописанные эффекты [26, 44, 57].

Активация мезенхимальных стволовых клеток

Увеличение синтеза TGF- β и связанных с ним сигнальных молекул в результате описанных выше транскрипционных эффектов гипергликемии и гиперинсулинемии приводит к активации мезенхимальных стволовых клеток среднего слоя створок с их пролиферацией и неравномерным ростом. При этом основным триггером пролиферации мезенхимальных клеток является именно гиперинсулинемия [60–62].

Другой механизм увеличения пролиферации мезенхимальных клеток заключается в активации эндотелиально-мезенхимального перехода на фоне глюкозотоксичности, воспаления и окислительного стресса. Эндотелиально-мезенхимальный переход представляет собой процесс, при котором эндотелиальные клетки постепенно приобретают фенотипические и функциональные характеристики мезенхимальных клеток и начинают экспрессировать маркеры клеток обоих типов. Данный процесс является физиологическим во время роста атриовентрикулярных клапанов у детей, однако его активация у взрослых приводит к трансформации эндотелиальных клеток в мезенхимальные, их миграции в средний слой створок с последующей пролиферацией, приводящей к асимметричному росту створок и их деформации [63–66].

Схематически патогенез изменения морфологической структуры створок атриовентрикулярных клапанов представлен на рис. 2 (см. 2-ю стр. обложки).

Изменения эластических свойств створок и разрастание мезенхимальных клеток приводят к деформации створок, увеличению их ригидности и нарушению нормальной кинетики в соответствии с фазами сердечного цикла. При этом деформируется зона коаптации створок, что ведет к нарушению их запирающей функции и формированию клапанной недостаточности. Появление регургитационного потока, в свою очередь, изменяет нормальную трансклапанную гемодинамику, что еще больше нарушает кинетику створок и приводит к возрастанию гидродинамической нагрузки. Таким образом, данные механизмы усугубляют клапанную недостаточность по принципу «порочного круга» [44, 45].

Влияние на кардиохирургическую патологию

Таким образом, даже незначительные функциональные изменения атриовентрикулярных клапанов у пациентов с сахарным диабетом могут в короткие сроки приводить к выраженному прогрессированию и декомпенсации клапанной патологии [45–47].

Данный факт диктует необходимость не только разработки алгоритмов коррекции патогенетических факторов воздействия на ткань створок атриовентрикулярных клапанов, но и расширению показаний к хирургической коррекции клапанной дисфункции с учетом неблагоприятного прогноза развития заболевания. Недооценка вышеуказанных факторов может привести к необходимости повторных кардиохирургических вмешательств для коррекции клапанной патологии [46, 47].

Роль эндокринолога в комплексном лечении кардиохирургических пациентов

Влияние сахарного диабета на кардиохирургическую патологию не ограничивается простым утяжелением ее течения. Описанные патофизиологические механизмы приводят к модификации патологии сердечно-сосудистой системы с формированием новых клинических состояний. Следовательно, и подходы к лечению данных нозологий не должны ограничиваться изолированной коррекцией их отдельных составляющих и требуют пересмотра и модификации.

Данный факт обуславливает необходимость участия эндокринолога на всех этапах лечения кардиохирургических пациентов, имеющих сопутствующий сахарный диабет, независимо от сроков заболевания, степени тяжести и степени компенсации нарушений углеводного обмена.

Мультидисциплинарный формат работы и патофизиологически обоснованный комплексный подход позволят максимально учесть все индивидуальные особенности патологии конкретного пациента и подобрать оптимальную тактику хирургического лечения.

Также целесообразно внедрение новых диагностических алгоритмов и критериев, позволяющих как непосредственно оценить функциональное состояние сердеч-

но-сосудистой системы при сахарном диабете, так и прогнозировать дальнейшее развитие заболевания.

Заключение

Неуклонное увеличение количества пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обуславливает потребность дальнейшего активного исследования патофизиологических механизмов развития эндокринологических осложнений и выявления потенциальных возможностей их предупреждения.

При этом увеличение доли коморбидных пациентов в структуре больных с кардиохирургической патологией, а также ужесточение требований к качеству медицинской помощи и мер государственного контроля диктует необходимость внедрения мультидисциплинарного подхода в современную кардиохирургию.

Именно работа в формате мультидисциплинарной команды, включающей специалистов различного профиля, позволит соответствовать современным критериям персонализированной медицины и обеспечить высокое качество и безопасность кардиохирургической помощи у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Глушенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(1):56–63. [Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important public health problems. *Meditsina i organizatsiia zdavoookhraneniia*. 2019;4(1):56–63. (In Russian)].
2. Robich M.P., Sellke F.W. Cardiac surgery and diabetes mellitus. In: Johnstone M., Veves A. (eds) *Diabetes and Cardiovascular Disease*. *Contemporary Cardiology. Humana, Cham*, 2023. DOI: 10.1007/978-3-031-13177-6_26
3. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;24(1S):1–148. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 11th ed. *Diabetes mellitus*. 2023;24(1S):1–148. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM1304
5. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation Research*. 2018;122(4):624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586
6. Hölscher M.E., Bode C., Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2136. DOI: 10.3390/ijms17122136
7. Labombarda F., Lepout M., Morello R. et al. Longitudinal left ventricular strain impairment in type 1 diabetes children and adolescents: a 2D speckle strain imaging study. *Diabetes & Metabolism*. 2014;40(4):292–298. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.03.007
8. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet*. 1954;266(6808):377–379. DOI: 10.1016/s0140-6736(54)90924-1
9. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z. et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1972;30(6):595–602. DOI: 10.1016/0002-9149(72)90595-4
10. Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого

- ремоделирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):42–47. [Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):42–47. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-42-47
11. Козиолова Н.А., Караваев П.Г., Веклич А.С. Диабетическая кардиомиопатия: определение, критерии диагноза, направления терапии и предупреждения сердечной недостаточности. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2020;1(2):93–101. [Koziolova N.A., Karavaev P.G., Veklich A.S. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis criteria, treatment directions and prevention of heart failure. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2020;1(2):93–101. (In Russian)]. DOI: 10.21886/2712-8156-2020-1-2-93-101
 12. Греков И.С., Грушина М.В. Метаболическая кардиомиопатия: современный взгляд на проблему. *Университетская клиника*. 2020;(37):139–140. [Grekov I.S., Grushina M.V. Metabolic cardiomyopathy: a modern view of the problem. *University Clinic*. 2020;(37):139–140. (In Russian)]. DOI: 10.26435/uc.v0i4(37).440
 13. Nakamura M., Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The Journal of Physiology*. 2020;598(14):2977–2993. DOI: 10.1113/JP276747
 14. Dillmann W.H. Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research*. 2019;124(8):1160–1162. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
 15. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития. *Сахарный диабет*. 2022;25(3):267–274. [Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Diabetes mellitus and heart failure — a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes mellitus*. 2022;25(3):267–274. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12648
 16. Lee W.S., Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(3):404–421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208
 17. Sasso F.C., Rinaldi L., Lascar N. et al. Role of Tight Glycemic Control during Acute Coronary Syndrome on CV Outcome in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2018;3106056. DOI: 10.1155/2018/3106056
 18. Bedi K.C. Jr, Snyder N.W., Brandimarto J. et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133(8):706–716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
 19. El Hayek M.S., Ernande L., Benitah J.-P. et al. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2021;114(11):748–760. DOI: 10.1016/j.acvd.2021.08.004
 20. Evangelista I., Nuti R., Picchioni T. et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(13):3264. DOI: 10.3390/ijms20133264
 21. Salvatore T., Pafundi P.C., Galiero R. et al. The diabetic cardiomyopathy: the contributing pathophysiological mechanisms. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:695792. DOI: 10.3389/fmed.2021.695792
 22. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016;12(3):144–153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216
 23. Gollmer J., Zirluk A., Bugger H. Mitochondrial mechanisms in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020;44(1):33–53. DOI: 10.4093/dmj.2019.0185
 24. Simon D., Jocelyne M., Bertrand C., Xavier P. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:642. DOI: 10.3389/fendo.2018.00642
 25. Laksono S., Hosea G.T., Nurushofa Z. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and novel therapies. *Brown Hospital Medicine*. 2022;1(3). DOI: 10.56305/001c.37850
 26. Murtaza G., Virk H.U.H., Khalid M. et al. Diabetic cardiomyopathy — A comprehensive updated review. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(4):315–326. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.03.003
 27. Yang L., Zhao D., Ren J., Yang J. Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2015;1852(2):209–218. DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.006
 28. Nabi N.A., Ebihara A. Diabetes and renin-angiotensin-aldosterone system: pathophysiology and genetics. In book: *Renin-Angiotensin Aldosterone System*. Samy I. McFarlane Ed. London: IntechOpen, 2021:168. DOI: 10.5772/intechopen.97518
 29. Jia G., Habibi J., DeMarco V.G. et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension*. 2015;66:1159–1167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015
 30. Singh R., Kaundal R., Zhao B. et al. Resistin induces cardiac fibroblast-myofibroblast differentiation through JAK/STAT3 and JNK/c-jun signaling. *Pharmacological Research*. 2021;167:105414. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105414
 31. Cheng Y., Wang Y., Yin R. et al. Central role of cardiac fibroblasts in myocardial fibrosis of diabetic cardiomyopathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1162754. DOI: 10.3389/fendo.2023.1162754
 32. Pan K.-L., Hsu Y.-C., Chang S.-T. et al. The role of cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to clinical diagnostic tools. *International Journal of Molecular Sciences (MDPI)*. 2023;24:8604. DOI: 10.3390/ijms24108604
 33. Ghosh N., Katare R. Molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy and modulation of microRNA function by synthetic oligonucleotides. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(1):43. DOI: 10.1186/s12933-018-0684-1
 34. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes*. 2009;58(5):1229–1236. DOI: 10.2337/db08-1666
 35. Gaikwad A.B., Sayyed S.G., Lichtnekert J. et al. Renal failure increases cardiac histone h3 acetylation, dimethylation, and phosphorylation and the induction of cardiomyopathy-related genes in type 2 diabetes. *The American journal of pathology*. 2010;176(3):1079–1083. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090528
 36. Asrih M., Steffens S. Emerging role of epigenetics and miRNA in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Pathology*. 2013;22(2):117–125. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.07.004
 37. Gonzalo-Calvo D., Kenneweg F., Bang C. et al. Circulating long-non coding RNAs as biomarkers of left ventricular diastolic function and remodelling in patients with well-controlled type 2 diabetes. *Scientific Reports*. 2016;6:37354. DOI: 10.1038/srep37354
 38. Pant T., Dhanasekaran A., Fang J. et al. Current status and strategies of long noncoding RNA research for diabetic cardiomyopathy. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2018;18:197. DOI: 10.1186/s12872-018-0939-5
 39. Pordzik J., Jakubik D., Jarosz-Popek J. et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):113. DOI: 10.1186/s12933-019-0918-x
 40. Jakubik D., Fitas A., Eyileten C. et al. MicroRNAs and long non-coding RNAs in the pathophysiological processes of diabetic cardiomyopathy: emerging biomarkers and potential therapeutics. *Cardiovascular Diabetology*. 2021;20:55. DOI: 10.1186/s12933-021-01245-2
 41. Zhou Y., Suo W., Zhang X. et al. Targeting epigenetics in diabetic cardiomyopathy: Therapeutic potential of flavonoids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;157: 114025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.114025
 42. Himangi V., Ravinandan A.P., Hunsur V.N. et al. An insight into the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy along with the novel potential therapeutic approaches. *Current Diabetes Reviews*. 2023;20(1):e020523216416. DOI: 10.2174/1573399819666230502110511
 43. Jia G., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*. 2018;61:21–28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4
 44. Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty, 5th ed. L.S. Lilly eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:461.
 45. Войнов В.А. Патология сердца и сосудов. Учебное пособие. Москва: Издательский дом БИНОМ, 2017:208. [Voynov V.A. Pathophysiology of the heart and blood vessels. Tutorial. Moscow: Izdatelskiy dom BINOM, 2017:208. (In Russian)].
 46. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии, 3-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. Л.А. Бокерия. Москва: ИЦСХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013:764. [Cardiovascular Surgery Lectures, 3rd ed., revised and expanded. Bokeria L.A. eds. Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013:764. (In Russian)].

47. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Hanley F.L., Kirklin J.K. Kirklin/Barratt-boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications, 4th ed, 2-Volume set. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013;1–2:2256.
48. Kurniawaty J., Setianto B.Y., Supomo S. Outcome Comparison Between Insulin-Dependent and Non-Insulin-Dependent Patients after Open Adult Cardiac Surgery. *Solo Journal of Anesthesia, Pain and Critical Care (SOJA)*. 2023;3(1):51–62. DOI: 10.20961/soja.v3i1.66306
49. Cohen O., Dankner R., Chetrit A., et al. Multidisciplinary intervention for control of diabetes in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG). *Cardiovascular Surgery*. 2016;11:195–200. DOI: 10.1177/096721090301100304
50. Arnaout A., Goge S. Effect of Preadmission Diabetes Intervention (PREHAB) on Postoperative Patient Outcomes in Cardiac Surgery. *Diabetes*. 2018;67(1):727–P. DOI: 10.2337/db18-727-P
51. Luthra S., Salhiyyah K., Dritsakis G., et al. Diabetes management during cardiac surgery in the UK: A survey. *Diabetic Medicine*. 2021;38:e14388. DOI: 10.1111/dme.14388
52. Holt R.I.G., Dritsakis G., Barnard-Kelly K.D. et al. The Optimising Cardiac Surgery ouTcomes in People with diabetes (OCTOPuS) randomised controlled trial to evaluate an outpatient pre-cardiac surgery diabetes management intervention: a study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(6):e050919. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050919
53. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology, 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011:384.
54. Шевченко Ю.Л. Принцип поочередного сокращения кардиомиоцитов и их ассоциаций. Новая концепция физиологии работы сердца. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(1):4–8. [Shevchenko Yu.L. The principle of alternating contraction of cardiomyocytes and their associations. The new concept of the heart physiology. *Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova*. 2022;17(1):4–8. (In Russian)]. DOI: 10.25881/20728255_2022_17_1_4
55. Абдул-Оглы Л.В., Инджикулян А.А. Особенности васкуляризации и пролиферации региональных участков стенки сердца человека в онтогенезе. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2005;2:104–108. [Abdul-Ogly L.V., Indzhikulyan A.A. Features of vascularization and proliferation of regional sections of the human heart wall in ontogeny. *Vestnik problem biologii i meditsiny*. 2005;2:104–108. (In Russian)].
56. Шиян Д.Н., Поликов Г.О., Завгородний А.С. Кровоснабжение клапанов сердца человека. VII Международная студенческая электронная научная конференция, Харьков, 2015. [Shiyan D.N., Polikov G.O., Zavgorodny A.S. Blood supply to human heart valves. VII International Student Electronic Scientific Conference, Kharkiv, 2015. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://www.scienceforum.ru/2015/898/13403>
57. Федонюк Л.Я., Семенюк Т.А., Малик Ю.Ю. и др. Микроскопическое строение и кровоснабжение клапанов сердца в норме и при приобретенных пороках сердца различного генеза. Актуальные вопросы морфологии. Труды Международной научной конференции посвященной 100-летию со дня рождения проф. Б.З. Перлина, Кишинев, 2012:363–367. [Fedoniuk L.Ya., Semeniuk T.A., Malik T.A. et al. Blood supply of normal heart valves and diseased heart valves of an inflammatory and non-inflammatory genesis. Actual issues of morphology. Materials of the International Scientific Conference dedicated to the birth centenary of Professor B.Z. Perlin, Chisinau, 2012:363–367. (In Russian)].
58. Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии*. 2007;69(1):24–31. [Mitrofanova L.B., Kovalsky G.B. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Arkhiv patologii*. 2007;69(1):24–31. (In Russian)].
59. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р. Атлас анатомии человека: учебное пособие, 2-е издание, стереотипное, в 4 томах. Том 3. Москва: Медицина, 1996:232. [Sinelnikov R.D., Sinelnikov Ya.R. Atlas of human anatomy: tutorial, 2nd ed., stereotypical, 4-Volume set. Volume 3. Moscow: Medicine, 1996:232. (In Russian)].
60. Strelnikova E.A., Kalinin R.E., Suchkov I.A. et al. Molecular and cellular aspects of the endothelial–mesenchymal transition in cardiovascular diseases. *Molecular Biology*. 2023;57:563–571. DOI: 10.1134/S0026893323030111
61. Sielicka A., Sarin E.L., Shi W. et al. Pathological remodeling of mitral valve leaflets from unphysiological leaflet mechanics after undersized mitral annuloplasty to repair ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009777. DOI: 10.1161/JAHA.118.009777
62. Selig J.I., Ouwens D.M., Raschke S. et al. Impact of hyperinsulinemia and hyperglycemia on valvular interstitial cells — A link between aortic heart valve degeneration and type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. 2019;1865(9):2526–2537. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.05.019
63. Yoshimatsu Y., Watabe T. Roles of TGF- β signals in endothelial-mesenchymal transition during cardiac fibrosis. *International Journal of Inflammation*. 2011;2011:724080. DOI: 10.4061/2011/724080
64. Lin H., Guan L., Meng L. et al. SGLT1 knockdown attenuates cardiac fibroblast activation in diabetic cardiac fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:700366. DOI: 10.3389/fphar.2021.700366
65. Larsson S.C., Wallin A., Håkansson N. et al. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology*. 2018;262:66–70. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.099
66. Kovacic J.C., Dimmeler S, Harvey R.P. et al. Endothelial to mesenchymal transition in cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. 2019;73(2):190–209. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.089

Поступила 30.08.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Крылов Владислав Викторович — канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения для взрослых и отделения экстренной и плановой консультативной медицинской помощи ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 979874, eLibrary SPIN-код: 6115-4291, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Рагимов Магомедкерим Рашимович — канд. мед. наук, врач-эндокринолог, научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 967432, eLibrary SPIN: 8445-6795, <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>

Мисникова Инна Владимировна — д-р мед. наук, врач-эндокринолог, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии с курсом частной эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», РИНЦ AuthorID: 559756, eLibrary SPIN-код: 3614-3011, <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>

Information about authors

Vladislav V. Krylov — MD, Candidate of Medical Sciences, cardiovascular surgeon of the Adults' Cardiovascular Surgery Department and Emergency and Routine Counseling Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0002-2706-3496>

Magomedkerim R. Ragimov — MD, endocrinologist, Candidate of Medical Sciences, researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>

Inna V. Misnikova — MD, endocrinologist, Doctor of Medical Sciences, leading researcher of the Department of Therapeutic Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology with a course of particularistic endocrinology of the Faculty of Doctors' Improvement Education of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», <https://orcid.org/0000-0003-1668-8711>

© БРОДСКИЙ В.Я., 2024

Бродский В.Я.**ЛЕКАРСТВА — ОРГАНИЗАТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ**

ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Цель обзора — привлечь внимание к многостороннему биологическому действию лекарств, особенно к их влиянию на прямые межклеточные взаимодействия. Суммированы данные о том, что распространенные лекарства, такие как дофамин, глутаминовая кислота, мелатонин, средства, содержащие фенилэфрин, могут в зависимости от стимулированных рецепторов как организовать, так и дезорганизовать межклеточные связи. Действие можно предвидеть, учитывая сведения об агонизме или антагонизме влияния рецепторов на внутриклеточный кальций или цАМФ. Приводятся сведения о возможности купировать нежелательные эффекты. Суммированы данные о перспективах использования ганглиозидов в терапии.

Ключевые слова: межклеточные взаимодействия; фенилэфрин; мелатонин; глутаминовая кислота; дофамин; ганглиозиды; пептиды.

Для цитирования: Бродский В.Я. Лекарства — организаторы клеточных популяций. *Клиническая медицина*. 2024;102(2): 118–124. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-118-124>

Для корреспонденции: Бродский Всеволод Яковлевич — e-mail: brodsky.vsevolod@mail.ru

Vsevolod Ya. Brodsky**MEDICATIONS AS ORGANIZERS OF CELL POPULATIONS**

N.K. Koltsov's Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

The aim of the review is to draw attention to the multifaceted biological action of medications, especially their influence on direct intercellular interactions. The data are summarized on the fact that common medications such as dopamine, glutamic acid, melatonin, phenylephrine-containing agents can, depending on the stimulated receptors, both organize and disorganize intercellular connections. The action can be predicted considering information on agonism or antagonism of receptor effects on intracellular calcium or cAMP. Information is provided on the possibility of mitigating unwanted effects. The data on the prospects of using gangliosides in therapy are summarized.

Keywords: intercellular interactions; phenylephrine; melatonin; glutamic acid; dopamine; gangliosides; peptides.

For citation: Brodsky V.Ya. Drugs as organizers of cell populations. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):118–124. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-118-124>

For correspondence: Vsevolod Ya. Brodsky — e-mail: brodsky.vsevolod@mail.ru

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

Acknowledgments. The work is included in topic No. 4 of the research work of the IBR RAS, number GZ 0088-2021-0016, number NIOKTR AAAA-A21-121011490124-0

Received 12.09.2023

Accepted 26.09.2023

О том, что клетки общаются друг с другом, предполагал еще Рудольф Вирхов. Но долгое время это лишь предполагалось, а затем интенсивное исследование мозга и нервных регуляций сделало представление о прямых межклеточных связях чем-то второстепенным или вообще ненужным. К тому же привели и данные о гормональных эндокринных сигналах. Положение изменилось с конца 1950-х гг. с обнаружением окологласовых (ультрадианных) клеточных ритмов с периодами от 20 до 120 мин (последний обзор [1], из которого взяты и некоторые экспериментальные данные, дополнительные для темы настоящей статьи). Такие ритмы определили для важнейших функций — синтеза белка, активности около двадцати изученных ферментов, АТФ, дыхания клеток (усвоения кислорода), внутриклеточного рН, иногда для колебаний клеточных размеров. Нашли их в изменениях функций желудочно-кишечного тракта, в поведении животных и человека. Окологласовые ритмы разных показателей определили в клеточных культурах, то есть вне нервных и также центральных гормональных

влияний. Ритм в клеточной культуре может организоваться только самими клетками.

Сложилась модель для исследования прямых связей — редкие и плотные культуры (рис. 1). Сначала это были первичные культуры гепатоцитов крысы. Потом основные выводы подтвердили на культурах кератиноцитов, клеток слюнной железы, мезенхимных стромальных клеток. Из данных, представленных на рис. 1, следует, что ритм синтеза белка может быть маркером прямых межклеточных взаимодействий. Какие-либо факторы, организующие ритм в редких культурах, являются сигнальными в установлении связей между клетками. При этом факторы, ликвидирующие ритм в плотных культурах, являются дезорганизаторами межклеточных взаимодействий.

Используя окологласовые ритмы и культуры разной плотности как инструмент для определения прямых межклеточных взаимодействий, нашли сигнальные факторы, которые запускают процессы согласования колебаний цитоплазме, а затем и цепь этих процессов. Сигнал с ре-

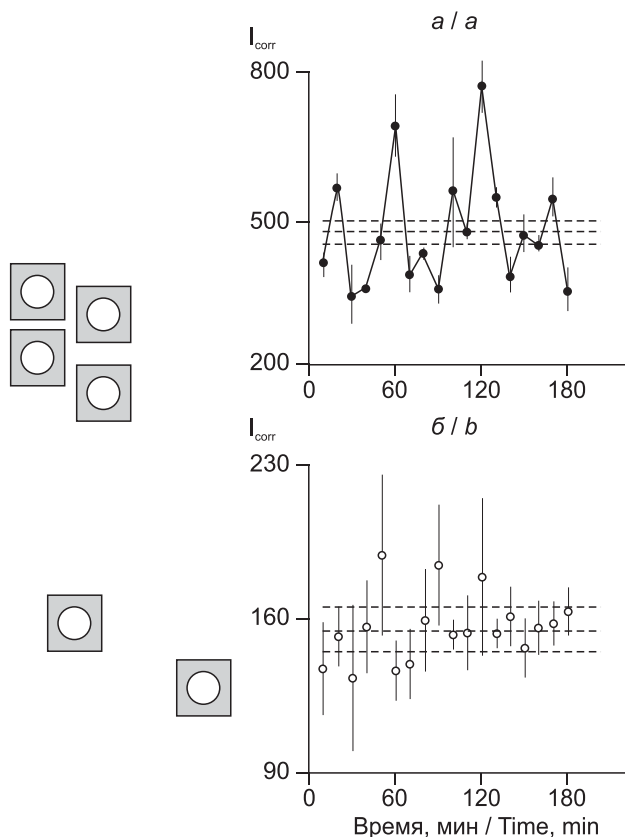


Рис. 1. Модель для исследования прямых межклеточных взаимодействий. Кинетика интенсивности синтеза белка в плотных культурах (а) и в редких культурах (б):

горизонтальная линия — средняя для всех точек кривой; пунктир ± ошибка этой средней

Fig.1. Model for studying direct intercellular interactions. Kinetics of protein synthesis intensity in dense cultures (a) and sparse cultures (b):

horizontal line — average for all points of the curve; dashed line ± error of this average

цептора повышает сначала концентрацию ионов кальция в цитоплазме, стимулируя выделение их из внутренних депо или (и) активирует аденилатциклазу в плазматической мембране и увеличивает содержание цАМФ и АТФ. Следствие — стимуляция активности протеинкиназ С и А. Результатом чего становится согласование около-часовых колебаний (синтеза белка, активности ферментов и т.д.) в суммарный ритм клеточной популяции (рис. 2).

Сигнальными факторами оказались постоянные компоненты крови млекопитающих, в том числе и человека, — нейротрансмиттеры, мелатонин, ганглиозиды. Со временем выяснилось, что ряд обычных лекарств, помимо того, что обладают терапевтическими свойствами, являются и организаторами или дезорганизаторами прямых межклеточных взаимодействий. Ранее неизвестные свойства некоторых распространенных лекарств заслуживают внимания.

Лекарства как факторы межклеточных взаимодействий

Фенилэфрин — фармакологический аналог норадреналина — первый обнаруженный сигнальный фактор организации клеточных популяций, что найдено в исследованиях редких культур гепатоцитов. Как обычно, в таких суточных культурах ритм синтеза белка не выявлялся, кинетика синтеза была линейной (в пределах ошибок индивидуальных точек). Добавление в среду таких культур 2 мкМ фенилэфрина на 2 мин с последующей отмывкой культур и переносом их в свежую среду привело к определению четкого ритма. Организует ритм и природный норадреналин — компонент крови.

Фенилэфрин входит в состав около 30 лекарств. В виде капель, спрея или порошка назначают при различных болезнях с воспалительным синдромом для уменьшения отеков, облегчения дыхания (ОРВИ, грипп и др.).

СИНХРОНИЗИРУЮЩИЕ СИГНАЛЫ/ SYNCHRONIZING SIGNALS

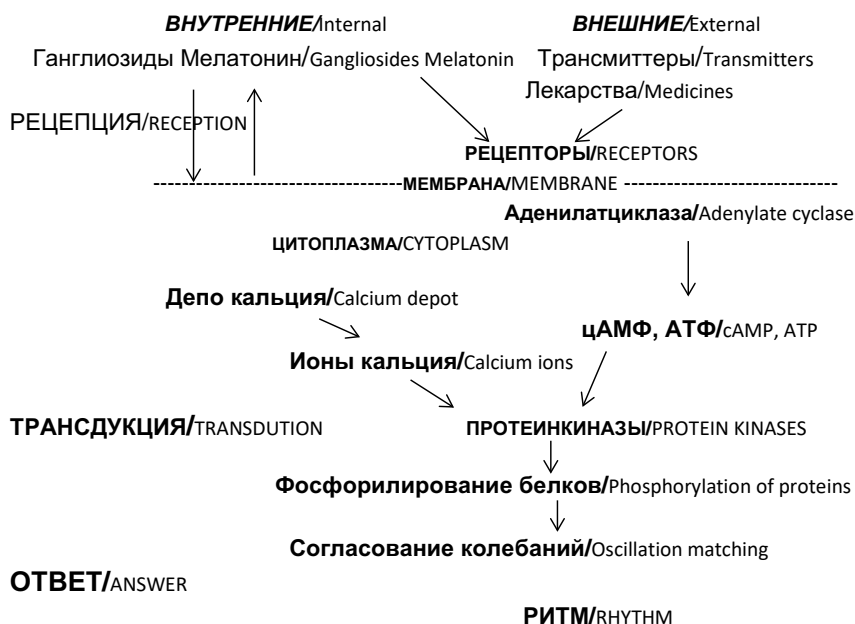


Рис. 2. Механизм стимуляции прямых межклеточных взаимодействий на примере организации ритма синтеза белка в клеточной культуре, подтвержденный опытами in vivo. По материалу [13]

Fig. 2. Mechanism of stimulation of direct intercellular interactions with the use of the example of organizing the rhythm of protein synthesis in cell culture, confirmed by in vivo experiments. Based on material [13]

Мелатонин (N-ацетил-5-метоксисеротонин) — производное серотонина. Серотонин — первый нейротрансмиттер, обнаруженный вне нервной системы (в раннем эмбриональном развитии) Г.А. Бузниковым в начале 1960-х гг. В настоящее время опубликованы сотни работ разных лабораторий о ненервных трансмиттерах. Основное производство серотонина у млекопитающих и, соответственно, образование из него мелатонина происходит в энтерохромаффинных клетках кишечника; значительно меньшее его количество образуется в эпифизе, сетчатке, в костном мозге, яичнике и семеннике. Серотонин и мелатонин — постоянные компоненты крови млекопитающих. В отличие от серотонина, мелатонин проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер. Мелатонин — сильный антиоксидант (среди природных, возможно, самый сильный). Он участвует в организации и поддержании состояния цитоскелета. Показано влияние мелатонина на транспорт ионов, особенно кальция, участника многих метаболических процессов.

Как сигнальный фактор организации ритма синтеза белка мелатонин эффективен в дозах, тысячекратно меньших, чем другие сигнальные факторы. Лузиндол — ингибитор рецепторов мелатонина — ликвидировал его действие. Следовательно, несмотря на то что мелатонин легко проникает в клетку через плазматическую мембрану, его действие на кинетику синтеза белка не прямое, а путем активации рецепторов. В опытах с введением мелатонина крысам и последующей постановкой редких культур определили ритм через 2–3 сут после введения, когда экзогенного мелатонина в крови давно не было. Следовательно, организующий сигнал запоминается клетками какое-то время.

Разрушается мелатонин в печени. Метаболит — 6-гидроксимелатонин — не менее мощный антиоксидант, чем сам мелатонин.

Отмечено положительное влияние мелатонина на пациентов при различных заболеваниях: при болезнях желудка и кишечника [2], в кардиологической [3], неврологической [4] и онкологической [5, 6] клиниках, при нарушениях иммунной системы [7]. Само перечисление болезней, на течение которых благотворно влияет мелатонин, по-видимому, говорит о неспецифическом его действии, не столько лечебном, сколько подкрепляющем силы организма. Антиоксидантная функция мелатонина представляется ведущей в его влиянии на человека.

Заслуживают внимания рекомендации использования мелатонина в геронтологии [6, 8]. С возрастом концентрация мелатонина в крови человека снижается. Уже у 20-летних гормона существенно меньше, чем у детей. В крови стариков примерно десятая часть «молодого» уровня. Таблетки мелатонина, доступные в аптеке, могут улучшать состояние старых людей.

Глутаминовая кислота — аминокислота, необходимый компонент синтеза белка и нейротрансмиттер, постоянный компонент крови. Рецепторы глутаминовой кислоты нашли как в нервных, так и во многих других клетках. В нашей лаборатории их действие определили в гепатоцитах и кератиноцитах. Глутаминовая кислота;

из периферической крови в мозг через гематоэнцефалический барьер. Важная функция глутаминовой кислоты — участие в детоксикации организма, она обезвреживает аммиак в процессе образования глутамината. Для мозга это единственный механизм удаления аммиака. Глутаминовая кислота повышает устойчивость организма к гипоксии и способствует транспорту ионов калия. Глутаматдекарбоксилаза превращает глутаминовую кислоту в еще один трансмиттер и участник метаболизма — гамма-аминомасляную кислоту (GABA).

Глутаминовая кислота — давно использующееся лекарство (для своих опытов мы покупали реактив в обычной аптеке). Назначают ее для улучшения метаболизма и детоксикации нервной системы. Эффективна при депрессии. Используют в клинике детских болезней, например при болезни Дауна.

Влияние глутаминовой кислоты на кинетику синтеза белка мы показали в исследованиях редких культур гепатоцитов. В контроле в суточных редких культурах ритм не выявляется (см. выше). После введения в среду таких культур глутаминовой кислоты ритм был обнаружен. Дозу подобрали близкой к используемой в медицинской клинике. Ингибитор рецепторов глутаминовой кислоты MCPG блокировал действие кислоты. Опыты с ингибитором показали, что организующий эффект глутаминовой кислоты не прямой, а состоит в активации рецепторов. Такого же было действие мелатонина (см. выше). Известно, что глутаминовая кислота свободно проникает в клетку через плазматическую мембрану.

Так же как в случае с мелатонином, показательным было введение глутаминовой кислоты крысе с последующей постановкой культур. В редких культурах гепатоцитов, выделенных от крыс, предобработанных глутаминовой кислотой, обнаружили ритм. Примечательно, что так же как в случае с мелатонином, ритм находили через 2–3 дня после введения крысе кислоты. Введенный реактив в организме давно распался, сигнал запомнили клетки.

Дофамин — катехоламин, предшественник норадреналина и адреналина. Повышает систолическое артериальное давление, увеличивает силу сердечных сокращений. Применяют при шоковых состояниях различной этиологии, потерях крови, сердечной и сосудистой недостаточности.

Семь рецепторов дофамина разделяют на два семейства. При связи дофамина с D₁-рецепторами стимулируется аденилатциклаза и образуется цАМФ. При этом активируется протеинкиназа А. В этом случае дофамин влияет на кинетику синтеза белка как организатор, подобно фенилэфрину, мелатонину или глутаминовой кислоте, действующих через свои рецепторы на протеинкиназу С и А. Принципиально иной результат D₂-рецепторов дофамина. При этом блокируется аденилатциклаза и, соответственно, не активируется протеинкиназа.

В нейронах могут быть как D₁-, так и D₂-рецепторы дофамина, причем в клетках одного и того же отдела мозга. В других органах и клетках (да и в нервной системе) рецепторы дофамина изучены недостаточно. Судя по на-

шим данным, в печени и в покровах тела клетки имеются D₂-рецепторы дофамина.

После введения в среду с плотными культурами гепатоцитов дофамина (от 1 до 10 мкМ) ритм синтеза белка в плотных культурах не выявлялся. В контрольных плотных культурах (в среде без экзогенного дофамина) всегда видели типичный ритм.

Блокатор D₂-рецепторов дофамина метоклопрамид (действующий компонент известного лекарства Церукал) снимал эффект дофамина в плотных культурах гепатоцитов.

Введение в среду с плотными культурами дофамина и затем ганглиозидов восстанавливало ритм. Ганглиозиды — единственный организатор ритма синтеза белка в печени (см. далее). Следовательно, дофамин нарушает транспорт ганглиозидов в среду, активация которых влияет на кальций в цитоплазме гепатоцитов и, соответственно, на протеинкиназы C и другие протеинкиназы, включая протеинкиназу A.

Через сутки после введения дофамина в среду с плотными культурами, отмывания культур и содержания их в нормальной среде ритм синтеза белка восстанавливался.

Введение дофамина крысам (в дозах, близких к используемым в медицинской практике) дезорганизовало ритм синтеза белка в плотных культурах, полученных от таких крыс.

Как лекарство, дофамин важен в восстановлении организма человека при значительных кровопотерях. Предшественник дофамина диоксифенилаланин (ДОФА), проникающий в мозг через гематоэнцефалический барьер, назначают при болезни Паркинсона, один из признаков которой — потери дофаминовых нейронов. Использование дофамина во многих случаях благотворно или даже необходимо. Новые данные о дезорганизации некоторых клеточных популяций при активации D₂-рецепторов дофамина (печень, покровы тела, почки, некоторые нейроны) позволяют предложить купирование этого эффекта. Назначение мелатонина или глутаминовой кислоты через несколько часов после действия дофамина может нормализовать межклеточные взаимодействия.

Ганглиозиды — гликолипиды — организуют около-часовые ритмы столь же эффективно, как транмиттеры. Ганглиозиды — компонент клеточных мембран. Свободные ганглиозиды постоянно циркулируют в крови млекопитающих, включая человека. Обнаружено более сотни различных ганглиозидов, но в определенных клетках мажорных ганглиозидов не более 5–7. Влияют на активность различных рецепторов: факторов роста, серотонина, инсулина. Как компоненты клеточной мембраны, ганглиозиды могут быть рецепторами токсинов. Например, холерный токсин специфически связывается с одним из ганглиозидов — GM1.

В наших работах организация ритма синтеза белка в редких культурах гепатоцитов сначала получена при введении в их среду аптечной смеси ганглиозидов, выделенных из мозга крупного рогатого скота, — BBG (bovine brain gangliosides). Такая смесь содержит пять мажорных

(по 20–40%) ганглиозидов и много минорных (всего 4%). Все пять мажорных были изучены отдельно по способности организовывать ритм синтеза белка в редких культурах. Оказалось, что таким свойством обладают только два из них: GM1 и GD1a.

Использование ингибитора синтеза ганглиозидов PPPP ликвидировало ритм синтеза белка в плотных культурах гепатоцитов. Если вслед за PPPP ввести в среду мелатонин, ритм остается. Следовательно, ганглиозиды являются единственным природным организатором ритма в печени. Если бы печень синтезировала и выделяла какой-нибудь другой организатор кроме ганглиозидов, блокирование синтеза ганглиозидов не дезорганизовало бы ритм в плотных культурах. Действие PPPP на культуры гепатоцитов обратимо — через сутки ритм восстанавливается.

В отличие от перечисленных ранее сигнальных факторов организации ритма синтеза белка ганглиозиды не используются широко в медицинской практике. Включить их в обзор позволяют открывшиеся перспективы.

Отмечен дефицит двух ганглиозидов — GM1 и GD1a — при болезни Паркинсона [9–12]. Выше было указано, что именно эти два ганглиозиды из изученных пяти участвуют в организации прямых межклеточных отношений. Исследование мышинных моделей болезни Паркинсона показало положительное влияние инъекций GM1 на симптомы болезни [10, 13], продлевалась жизнь мышей. Стоит обратить внимание на эти сведения. Лечение болезни Паркинсона сложная и не до конца решенная проблема, достижением было бы даже снижение ее проявлений.

В работах группы Ledeen [9–12] отмечено влияние ганглиозиды GM1 на разные регуляторные факторы нервной системы, включая нейротрофические. GM1 модулирует транспорт кальция в нейроне и перемещения ионов внутри него, поддерживая постоянство содержания кальция в клетке. GM1 влияет на активность аденилатциклазы в плазматической мембране и, следовательно, на содержание цАМФ и АТФ.

В других работах конца прошлого — начала нового века показаны изменения содержания ганглиозидов в злокачественных опухолях [14–18]. Так, намного больше ганглиозидов и активнее ферменты их синтеза в раковой опухоли прямой кишки и лимфоме человека, меланоме мыши, нейробластоме крысы сравнительно с нормальными тканями. Усилено и выделение ганглиозидов в среду [19, 20]. В быстрорастущих метастазах ганглиозидов больше, чем в медленно растущих. Одно из следствий изменений ганглиозидов — подавление защитной роли иммунных клеток [21]. Их функции в значительной мере восстанавливались, а рост опухоли тормозился после подавления синтеза и выделения ганглиозидов ингибитором ключевого фермента их синтеза — PPPP. По данным группы Ladisch при изучении опухолей и нашим исследованиям эффекта нормальной печени (см. выше), выделение ганглиозидов в среду тормозилось PPPP на 90% и более. Сильно снижался синтез ганглиозидов. Положительное влияние PPPP в терапии опухолей отмечено и в других работах [22–24].

Удивительно, но перспективные исследования ганглиозидов в онкологии, так же как в невропатологии, не нашли продолжения в последние годы.

Регуляторные пептиды

Лекарственные свойства двух пептидов исследовали ранее под руководством И.Ф. Мясоедова и Ю.А. Золотарева в Институте молекулярной генетики РАН. Затем в нашей лаборатории в совместной работе определили организующее влияние этих пептидов на межклеточные связи.

Гептапептид метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин обладает ноотропной и нейропротекторной активностью [25–27]. При утомлении пептид улучшает внимание, ускоряет восстановление умственной работоспособности после инсульта и др. В клинике этот гептапептид используют как адаптоген широкого действия.

Другой пептид — HLDF-6 — также нейропротектор, облегчающий течение болезни Альцгеймера и следствия ишемического инсульта [28, 29]. Показано практически полное восстановление памяти при различных нейродегенеративных патологиях после курса HLDF-6. Этот пептид обладает также противоопухолевой активностью.

В опытах на редких культурах гепатоцитов показана организация ритма синтеза белка обеими пептидами в микрограммовых дозах. Примечательно восстановление кинетики синтеза белка, нарушенной при старении [30]. Блокирование протеинкиназ полностью снимает эффекты пептидов, то есть механизм их действия на межклеточные связи такой же, как у других сигнальных факторов (мелатонина, глутаминовой кислоты, ганглиозидов). Однократный сигнал пептида сохранялся по меньшей мере сутки без подкрепления. Как и мелатонин, Семакс снимал дезорганизующий эффект дофамина.

Обсуждение

В крови человека содержатся все известные сигнальные факторы прямых межклеточных взаимодействий: норадреналин, серотонин, мелатонин, глутаминовая кислота, дофамин, ганглиозиды. Концентрация их меняется в течение суток и в разные сезоны года, с возрастом человека, но они всегда есть. Влияние их на организацию клеточных популяций определяется составом и активностью специфических рецепторов и обычно образует физиологическую норму. Но мало кто считается с тем, что в пище людей содержатся сигнальные факторы, иногда в избытке. Так, в основе давней приправы кушаний некоторых народов находится глутамат натрия, которого много в сое. Соевый соус веками использовали в Японии и Китае, затем в других странах Юго-Восточной Азии, а в последние десятилетия и в Европе. Глутамат придает приятный для людей вкус кисломолочным продуктам. Много серотонина и триптофана, из которого образуется серотонин, в бананах и помидорах, а дофамина — в некоторых сырах. Еще более сигнальных факторов в лекарствах, в состав которых могут входить фенилэфрин (аналог норадреналина), дофамин и т.д. Люди иногда прини-

мают их регулярно. Заслуживает внимание избыточное повышение концентрации сигнального фактора в межклеточных средах. При шоковых состояниях это необходимо (дофамин), но бывает и бездумное влияние на межклеточные взаимодействия при поглощении избытка сигналов с пищей. Важно отметить, что на выработку дофамина в мозге влияют наркотические вещества.

В начале статьи отмечена серия исследований, определивших биохимический механизм прямых межклеточных взаимодействий. Ключевым процессом определена активация протеинкиназ (рис. 2). В общей физиологии давно разделяют этапы действия любого сигнального фактора на организм: восприятие (рецепция), биохимические изменения в организме — трансдукция и, наконец, эффект — реакция организма. Теперь такие эффекты определили на клеточном уровне в восприятии сигнала и внутриклеточных его превращениях. После ингибирования протеинкиназ мелатонин или ганглиозиды не организуют клеточные связи.

Привлекает внимание согласованное поведение животных в группе. В одной среде это может быть подражанием, но при изоляции стоит вспомнить примеры запоминания сигналов клетками (см. выше). Нельзя исключить, что сигнал не только действует на эффекторные мембраны, но, входя в ядро, запоминается какое-то время эпигенетически. Влияние таких сигнальных факторов, как серотонин или мелатонин, на поведение животных и человека общеизвестно. Определение эпигенетических регуляций — дело будущего.

Ключевой процесс организации межклеточных взаимодействий — активация протеинкиназ, а селективность выбора связей (действует или не действует) определяется рецепторами на мембране определенных клеток. Выше отмечалось два семейства из семи рецепторов дофамина. Стимуляция рецепторов одного семейства, изменяя уровень кальция или цАМФ в цитоплазме, активирует соответствующие протеинкиназы. Стимуляция рецепторов другого семейства дофамина, напротив, инактивирует протеинкиназы. Изучено действие более десяти рецепторов серотонина [31, 32]. Семь из них активируют аденилатциклазу и через цАМФ протеинкиназу А. Три рецептора этой группы активируют и протеинкиназу С. Стимуляция шести других рецепторов серотонина ингибирует аденилатциклазу и, соответственно, протеинкиназу. Судя по нашим данным организации ритма синтеза белка при введении в среду с редкими культурами серотонина, гепатоциты имеют рецепторы-агонисты аденилатциклазы.

Основные сведения о рецепторах серотонина, ферментах его синтеза и распада, некоторых генах серотонинергической системы получены в бывшей лаборатории Г.А. Бузникова, получившего в начале 1960-х гг. первые данные о ненервных трансмиттерах. В последние годы определены разные компоненты метаболизма серотонина на ранних стадиях эмбриогенеза морского ежа, лягушки и мыши [33, 34].

Исследование тканевой принадлежности рецепторов сигнальных факторов лишь начинается. Важно

определить не только наличие того или иного рецептора, но, главное, его активность в разных состояниях клеток.

Учитывая известные данные о влиянии некоего лекарства на изменения кальция и цАМФ в клетках, можно предвидеть действие этого лекарства на прямые межклеточные отношения. Так, некоторые кардиологические средства снижают концентрацию кальция в клетках, другие увеличивают [35]. Среди кальциевых антагонистов, расширяющих сосуды и снижающих давление, в России используют амлодипин, нифедипин, дилтиазем и верапамил. Повышают концентрацию кальция такие сердечные средства, как строфантин или дигоксин. По нашему критерию межклеточных взаимодействий — ритму синтеза белка — от антагонистов кальция можно ожидать ликвидацию ритма, а от стимуляторов кальция его организацию.

Околочасовой ритм использован как инструмент для выявления прямых межклеточных взаимодействий (рис. 1). Значимость этого ритма и других биологических ритмов неизмеримо выше. Ритмы являются фундаментальным явлением жизни. Разные по периодичности — сезонные, суточные, околочасовые, минутные, секундные — ритмы разных клеточных и организменных функций разделяют несовместимые процессы, сменяют во времени запасание и расходование энергии, пролиферацию и покой. Все более становится понятным, что колебания интенсивности процессов может быть способом поддержания оптимального среднего уровня. Идея гомеостаза удачно дополняется представлением о гомеодинамике [36, 37].

Итак, статья обращает внимание на влияние многих лекарств — агонистов и антагонистов кальция и цАМФ — на прямые межклеточные взаимодействия. Рассмотрена значимость таких эффектов и возможный их механизм. Предложен способ купирования неблагоприятных действий.

Работа входит в тему №4 НИР ИБРАН, номер ГЗ 0088-2021-0016, номер НИОКТР АААА-А21-121011490124-0.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brodsky V.Ya. Ultradian signals and direct cell-to-cell communication. 2022. M. Pero.
2. Kvetnoy I.M., Ingel I.E., Kvetnaya T.V., Malinovskaya N.K., Rapoport S.I., Raikhlin N.T., Trovimon A.V., Yuzakov V.V. Gastrointestinal melatonin. Cellular identification and biological role. *Neuroendocrinology Lett.* 2002;23:121–132.
3. Заславская Р.М., Щербakov Е.А., Логвиненко С.И. Развитие различных методов лечения пациентов при стенокардии с гипертонией. *Клиническая медицина.* 2007;85(8):40–43. [Zaslavskaya R.M., Tscherbakov E.A., Logvinenko S.I. Development of different methods of therapy during stenocardia along hypertension. *Klinicheskaya meditsina.* 2007;85(8):40–43. (In Russian)].
4. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Maestroni G.J. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox. Res.* 2005;7(4):293–318.
5. Anisimov V.A., Egormin P.A., Piskunova T.S., Popovich I.G., Tyndyk M.L., Yurova M.N., Zabezinski M.A., Anikin I.V., Karkach A.S., Romanyukha A.A. Metformin extends life span of HER-2/neu transgenic mice and in combination with melatonin inhibits growth of transplantable tumors in vivo. *Cell Cycle.* 2010;9(1):188–197.
6. Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semenchenko A.V., Zabezinski M.A. Circadian disruption induced by light at night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats. *Aging.* 2009;1(10):855–865.
7. Giannoulia-Karantana A., Vlachou A., Polychronopoulou S., Papassotiropoulou I., Chrousos G.P. Melatonin and immunomodulation: connections and potential clinical applications. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13(3):133–144.
8. Karasek M. Melatonin, human aging, and age-related diseases *Exper. Gerontol.* 2004;39:1723–1729.
9. Ledeen R.W., Wu G. Gangliosides, α -synuclein and Parkinson's disease. *PNAS.* 2017;106:9483–9488.
10. Ledeen R.W., Wu G. The multi-tasked life of GM1 ganglioside, a true factotum of nature. *Trends Biochem. Sci.* 2015;1148:1–12.
11. Wu G, Lu Z-H, Kulkarni N, Amin R, Ledeen RW. Mice lacking major brain gangliosides develop parkinsonism. *Neurochem. Res.* 2011;36:1706–1714.
12. Wu G., Lu Z-H., Kulkarni N., Ledeen R.W. Deficiency of ganglioside GM1 correlates with Parkinson's disease in mice and humans. *J. Neurosci. Res.* 2012;90:1997–2008.
13. Schneider J.S., Sendec S., Dascalakis C., Cambi F. (2010) GM1 ganglioside in Parkinson's disease: results of a five year open study. *J. Neurol.Sci.* 2010;292:45–51.
14. Ladisch S. The role of tumor gangliosides in the immune distinctions of cancer. In: *Cancer immunotherapy at the crossroad* (J.H. Funke and R.M. Bukowski, eds.). Humana Press, Totowa, NY. 2004:145–156.
15. Li R., Ladisch S. Inhibition of endogenous ganglioside synthesis does not block neurite formation by retinoic acid-treated neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 1997;272:1349–1354.
16. Olsheski R., Ladisch S. Synthesis, shedding, and intracellular transfer of human medulloblastoma gangliosides: abrogation by new inhibitor of glycosylceramide synthase. *J. Neurochem.* 1998;70:467–472.
17. Segui B., Andrie-Abadie N., Jaffrezou J., Benoist H., Levade T. Sphingolipids as modulators of cancer cell death. *Bioch. Biophys. Acta.* 2006;1758(12):2104–2120.
18. Wen Deng, Li R., Ladisch S. Influence of cellular ganglioside depletion on tumor Formation. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:912–917.
19. Bergelson L.D., Dyatlovitskaya E.V., Klyuchareva T.E., Kryukova E.V., Lemenovskaya A.F., Matveeva V.A., Sinitsyna E.V. The role of glycosphingolipids in natural immunity. Gangliosides modulate the cytotoxicity of natural killer cells. *Eur. J. Immunol.* 1989;19:1979–1983.
20. Shaposhnikova G.I., Prokazova N.V., Buznikov G.A., Zvezdina N.D., Teplitz N.A., Bergelson L.D. (1984) Shedding of gangliosides from tumor cells depends on cell density. *Eur. J. Biochem.* 1984;140(3):567–570.
21. Li R., Villacreses N., Ladisch S. Human tumor gangliosides inhibit murine immune responses in vivo. *Cancer Res.* 1995;55(2):211–214.
22. Inokuchi J., Masayuki L., Momosaki K., Shimeno H., Nagamatsu A., Radin N.S. Inhibition of experimental metastasis of murine Lewis lung carcinoma by an inhibitor of glucosylceramide synthase and its possible mechanism of action. *Cancer Res.* 1990;50:6731–6737.
23. Kyogashima M., Inouea M., Setoa A., Inokuchi J. Glucosylceramide synthetase inhibitor, D-threo-1-phenyl-2-decanoilamino-3-morpholino-1-propanol exhibits a novel decarcinogenic activity against Shope carcinoma cells. *Cancer Letters.* 1996;10:25–30.
24. Radin N.S. Rationales for cancer chemotherapy with PDMP, a specific inhibitor of glucosylceramide synthase. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1994;21(2):111–127.
25. Иванов А.В., Бобынцев И.И., Шепелева О.М., Крюков А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Влияние АКГТ-PGP (семакса) на морфофункциональное состояние гепатоцитов в условиях хронического эмоционально-болевого стресса. *Бюл. экп. биол. мед.* 2017;163(1):123–127. [Ivanov A.V., Bobianzev I.I., Myasoedov N.F. et al. Influence of AKTG-PDG (semax) on hepatocyte state under chronic emotional and painful stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2017;161(1):123–127. (In Russian)].
26. Мясоедов Н.Ф., Гривенников И.А. Нейропептиды и их аналоги в регуляции функций нервной системы млекопитающих, включая человека. В книге «Проблемы и перспективы молекулярной генетики». М., Наука, 2004;195–236. [Myasoedov N.F., Grivennikov I.A. Neuropeptides and their analogs on regulation of functions of nerve system of mammals including human. In: *Problems and perspectives of the molecular genetics.* М., Наука, 2004;195–236. (In Russian)].
27. Dmitrieva V.G., Povarova O.V., Skvortsova V.I., Limborska S.A., Myasoedov N.F., Dergunova L.V. Semax and Pro-Gly-Pro activate

- the transcription of neurotrophins and their receptor genes after cerebral ischemia. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010;30(1):71–79.
28. Золотарев Ю.А., Ковалев Г.И., Дадаян А.К., Козик В.С., Кондрахин Е.А., Васильева Е.В., Липкин В.М. Исследование фармакокинетики и фармакодинамики амидной формы нейропротекторного пептида HLDF-6. В кн. «Нейродегенеративные заболевания». М., Научный мир, 2014;763–777. [Zolotarev Y.A., Kovalev G.I., Dadayan A.K. et al. Studies of farm kinetic and dynamic of the amid form the neuroprotector peptide HLDF-6. In: Neurodegenerative diseases. M., Nauchny Mir, 2014;763–777. (In Russian)].
 29. Bogachouk A.P., Storozheva Z.I., Solovjeva O.A., Sherstnev V.V., Zolotarev Y.A., Azev V.N., Rodionov I.L., Surina E.A., Lipkin V.M. Comparative study of the neuroprotective and nootropic activities of the carboxylate and amide forms of the HLDF-6 peptide in animal models of Alzheimer's disease. *J. Psychopharmacol.* 2016;30(1):78–92.
 30. Бродский В.Я., Золотарев Ю.А., Мальченко Л.А., Андреева Л.А., Лазарев Д.С., Буторина Н.Н., Козик В.С., Мясоедов Н.Ф. Нейропротекторные пептиды регулируют кинетику синтеза белка в гепатоцитах крыс разного возраста. *Онтогенез.* 2019;50(5):1–8. [Brodsky V.Y., Zolotarev Y.A., Malchenko L.A., Myasiedov N.F. et al. Neuroprotector peptides regulate kinetic of protein synthesis in hepatocytes of rats of different ages. *Ontogenez.* 2019;50(5):1–8. (In Russian)].
 31. Pytliak M., Vargova V., Mechirova V., Felsoci M. Serotonin receptors — from molecular biology to clinical applications. *Physiol. Res.* 2011;60:15–25.
 32. Raymond J.R., Mukhin Y.V., Gelasco A., Turnerb J., Collinswortha G., Gettysc T.W., Grewalb J.S., Garnovskaya M.N. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction. *Pharmacology and Therapeutics.* 2001;92:179–212.
 33. Никишин Д.А., Семенова М.Н., Шмуклер Ю.Б. Экспрессия генов трансмиттерных рецепторов в раннем развитии морского ежа *Paracentropus lividus*. *Онтогенез.* 2012;43(3):212–216. [Nikishin D.A., Semenova M.N., Shmukler Y.B. Expression of the transmitter receptors genes in early development of sea urchin *Paracentropus lividus*. *Ontogenez.* 2012;43(3):212–216. (In Russian)].
 34. Никишин Д.А., Храмова Ю.В., Багаева Т.С., Семенова М.Л., Шмуклер Ю.Б. Экспрессия компонентов серотонинергической системы в фолликулогенезе и доимплантационном развитии мыши. *Онтогенез.* 2018;49(3):208–216. [Nikishin D.A., Thramova Y.V., Shmukler Y.B. et al., Expression of serotonin system components by folliculogenesis and before implant development of mouse. *Ontogenez.* 2018;49(30):208–216(In Russian)].
 35. Abernethy D.R., Schwartz J.B. Calcium-antagonist drugs. *N. Engl. J. Med.* 1999;341:1447–1457.
 36. Lloyd D., Aon M.A., Cortassa S. Why homeodynamics not homeostasis? *Sci. World.* 2001;1:133–145.
 37. Yates F.E. Order and complexity in dynamical system: homeodynamics as a generalized mechanics for biology. *Math. Comp. Model.* 1994;19:49–74.

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторе/Information about author

Всеволод Яковлевич Бродский — д-р биол. наук профессор, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН
Vsevolod Ya. Brodsky — Doc. Biol. Sci., professor, Institute of Developmental Biology named after. N.K. Koltsov of the Russian Academy of Sciences

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Власов А.П.¹, Аль-Кубайси Ш.-А. С.¹, Власова Т.И.¹, Мышкина Н.А.¹, Синявина К.М.²,
Хозина Е.А.¹, Худайберенова О.Д.¹, Хачатуров М.Ю.¹

НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Республика Мордовия, Россия

²ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

Острый панкреатит до сих пор остается одной из наиболее грозных патологий в структуре неотложной абдоминальной хирургии. Это связано с многими причинами, в том числе с увеличением частоты деструктивных форм этого заболевания, высокой летальностью, часто неблагоприятным исходом. Цель. Изучить в сопряженности ряд ведущих компонентов гомеостаза при остром панкреатите различной тяжести. Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование 50 пациентов острым панкреатитом (ОП) различной степени тяжести, находящихся на стационарном лечении в Республиканской клинической больнице им. С.В. Каткова (Россия, г. Саранск). Пациенты были разделены на группы: первая (сравнения, n = 30) — пациенты с легкой степенью ОП; вторая (основная, n = 20) — с тяжелой формой ОП. В ходе исследования оценивали синдром эндогенной интоксикации, активность перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы, состояние микроциркуляции, печеночный статус, активность коагуляционно-литической системы крови. Результаты. Установлено, что в начальные сроки ОП регистрируется ряд патологических процессов: развитие синдрома эндотоксикоза, активация перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы, нарушение микроциркуляции, изменения в свертывающем и фибринолитическом звеньях системы гомеостаза, угнетение функции печени. Тяжесть этих расстройств связана с тяжестью патологии. При легкой степени тяжести характер изменений исследуемых показателей был обратимым, а при тяжелой степени тяжести — стабильным, нередко необратимым. Заключение. Наличие токсемии, оксидативного стресса, дисмикроциркуляции, гемостатические нарушения следует признать одними из факторов риска прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Ключевые слова: панкреатит; эндотоксемия; липопероксидация; микроциркуляция; гемостаз.

Для цитирования: Власов А.П., Аль-Кубайси Ш.-А.С., Власова Т.И., Мышкина Н.А., Синявина К.М., Хозина Е.А., Худайберенова О.Д., Хачатуров М.Ю. Нарушения гомеостаза при остром панкреатите различной степени тяжести. *Клиническая медицина.* 2024;102(2):125–132. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-125-132>

Для корреспонденции: Власов Алексей Петрович — e-mail: vap.61@yandex.ru

Aleksey P. Vlasov¹, Sh.-Ah. S. Al-Kubaisi¹, Tatiana I. Vlasova¹, Nina A. Myshkina¹, Kristina M. Sinyavina², Evgeniya A. Khozina¹, Ogulgerrek D. Khudaiberenova¹, Makar Yu. Khachaturov¹

DISHOMEOSTATIC PHENOMENA IN ACUTE PANCREATITIS OF VARIABLE SEVERITY

¹National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia

²Penza State University, Penza, Russia

Acute pancreatitis remains one of the most dangerous pathologies in the structure of emergency abdominal surgery. This is due to many reasons, including an increase in the frequency of destructive forms of the disease, high mortality, and frequent unfavorable outcomes. The aim of this study was to investigate a number of leading components of homeostasis in patients with acute pancreatitis of varying severity. A retrospective study was conducted on 50 patients with acute pancreatitis of different severity levels who were hospitalized at the Republican Clinical Hospital named after S.V. Katkova (Saransk, Russia). The patients were divided into groups: the first group (control, n = 30) consisted of patients with mild acute pancreatitis, and the second group (main, n = 20) consisted of patients with severe acute pancreatitis. The study evaluated the endogenous intoxication syndrome, the activity of lipid peroxidation and phospholipase systems, microcirculation status, liver function, and the activity of the coagulation-lytic blood system. The results showed that in the early stages of acute pancreatitis, several pathological processes were observed: the development of endotoxemia syndrome, activation of lipid peroxidation and phospholipase systems, microcirculation disorders, changes in the coagulation and fibrinolytic links of the hemostasis system, and liver function suppression. The severity of these disorders was associated with the severity of the pathology. In cases of mild severity, the changes in the parameters studied were reversible, while in severe cases they were stable and often irreversible. The presence of toxemia, oxidative stress, dysmicrocirculation, and hemostatic disorders should be considered as risk factors for disease progression and complications.

Key words: pancreatitis; endotoxemia; lipoperoxidation; microcirculation; hemostasis.

For citation: Vlasov A.P., Al-Kubaisi Sh.-Ah.S., Vlasova T.I., Myshkina N.A., Sinyavina K.M., Khozina E.A., Khudaiberenova O.D., Khachaturov M.Yu. Dishomeostatic phenomena in acute pancreatitis of variable severity. *Klinicheskaya meditsina.* 2024;102(2):125–132. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-125-132>

For correspondence: Alexey P. Vlasov — e-mail: vap.61@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

До сих пор острый панкреатит (ОП) остается актуальной патологией хирургической практики. Это связано со стойким ежегодным ростом заболеваемости, молодым (трудоспособным) возрастом пациентов, многофакторной этиологией, сложным патогенезом, зачастую неэффективной терапией, высокими затратами на лечение [1].

Существует множество взглядов на патогенетический процесс ОП, при этом многие авторы поддерживают концепцию «аутоагрессии». Она заключается в том, что под действием этиологических факторов (пищевой нагрузки, приема алкоголя, лекарственных препаратов, нарушения желчепанкреатического оттока за счет камня, спазма, стеноза, травмы и т.д.) активируются внутриклеточные ферменты (химотрипсин, эластаза, фосфолипаза А2 и др.), что приводит к повреждению кровеносных сосудов, снижению капиллярного кровотока, ухудшению реологических свойств крови, тканевой гипоксии, активации перекисного окисления липидов, инициации апоптоза панкреатоцитов, эндогенной интоксикации [2, 3].

Местные изменения в поджелудочной железе также сопровождаются высвобождением цитокинов (интерлейкин-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), усилением иммунного ответа, активацией калликреин-кининовой системы, развитием системного воспаления, дисбалансом анти- и воспалительных процессов, приводя к прогрессированию течения заболевания и развитию осложнений [4, 5].

В настоящее время ведется активное изучение патогенетических механизмов острого панкреатита с целью предотвращения прогрессирования заболевания и снижения развития осложнений [6, 7].

Цель исследования. Изучить в сопряженности ряд ведущих компонентов гомеостаза при остром панкреатите различной тяжести.

Материал и методы

Данная работа выполнена на базе кафедры факультетской хирургии Национального исследовательского Мордовского государственного университета (Саранск) на основе современных концепций доказательной медицины с одобрением этическим комитетом Национального исследовательского Мордовского государственного университета (протокол № 12 от 14.12.2008).

Проведено ретроспективное исследование 50 пациентов с острым панкреатитом различной степени тяжести, находящихся на стационарном лечении в хирургическом отделении государственного медицинского учреждения «Республиканская клиническая больница им. С.В. Каткова» (Саранск).

Критерии включения: собственное согласие на участие в работе; возраст от 21 до 60 лет; клиническая, лабораторная и инструментальная верификация острого панкреатита; длительность заболевания менее 3 сут; консервативное лечение; тяжесть патологии — легкая в группе сравнения и тяжелая в основной группе; легкие сопутствующие патологии.

Критерии исключения: личный отказ от участия; возраст старше 60 лет и моложе 21 года; длительность патологии более 3 сут; наличие тяжелой сопутствующей (со-

матической, инфекционной, онкологической, психической) патологии; хирургическое лечение; беременность; период лактации.

Пациенты были разделены на 2 группы: первая (сравнения, $n = 30$) — пациенты с легкой степенью тяжести на фоне традиционного лечения; вторая (основная, $n = 20$) — тяжелая форма на фоне традиционного лечения.

Референсные значения исследованных показателей получены у 30 здоровых лиц (контрольная группа), средний возраст $25,4 \pm 3,5$ года. Из них 12 (40%) женщин и 18 (60%) мужчин.

Верификация клинического диагноза «острый панкреатит» проводилась с помощью современной клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

Причинами острого панкреатита у обследованных пациентов были алиментарные, алкогольные, биллиарные и идиопатические, которые составили 46,7, 26,6, 20,0, 6,7% в первой группе и 50,0, 30,0, 16,7, 3,3% во второй группе.

Согласно демографическим данным, в первой группе было 17 (56,7%) мужчин и 15 (50,0%) — во второй группе; 13 (43,3%) женщин — в первой группе, 15 (50,0%) — во второй группе (таблица). Возраст пациентов в первой группе составил $50,1 \pm 4,71$ года, во второй — $52,5 \pm 5,34$ года.

Степень тяжести пациентов определена при помощи шкалы АРАСНЕ-II. Выявлено, что конечный результат первой группы составил $5,87 \pm 0,05$ балла, а второй группы — $13,72 \pm 0,86$ балла. Согласно данным литературы [8, 9], данная оценка определяется как легкая и тяжелая форма ОП соответственно.

В ходе исследования изучаемым пациентам было назначено базовое лечение согласно клиническим рекомендациям, которое включило ряд фармакологических компонентов, оказывающих детоксикационное, инфузионное, антибактериальное, обезболивающее и симптоматическое действие.

Период исследования — 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки госпитализации.

В исследовании были использованы следующие методы.

- Оценка синдрома эндогенной интоксикации: общая концентрация альбумина (ОКА), индекс токсичности (ИТ), эффективная концентрация альбумина (ЭКА) плазмы крови, содержание молекул средней массы (МСМ, $\lambda = 280$ нм).
- Оценка активности перекисного окисления липидов: уровень малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК). Интенсификация фосфолипазной системы определена при помощи плазменной концентрации фосфолипазы А2 (ФЛ А2).
- Исследование функционального состояния печени: уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина (ОБ).
- Оценку состояния микроциркуляции проводили с помощью лазерного прибора доплеровской флоуметрии ЛАКК-01 (ООО «Лазма», Россия). Показатели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)

Клинические характеристики обследованных пациентов

Clinical characteristics of the examined patients

Показатель/Indicator	Группа/Group		
	Норма/Control (n = 30)	Первая/The first (n = 30)	Вторая/The second (n = 20)
Возраст, годы/Age, years			
21–30, n (%)	9 (30,0)	1 (3,3)	0
31–40, n (%)	10 (33,3)	5 (16,7)	7 (23,3)
41–50, n (%)	11 (36,7)	14 (46,7)	17 (56,7)
> 50, n (%)	0	10 (33,3)	6 (20,0)
Пол/Sex, n (%)			
Мужчины/Men	15 (50,0)	17 (56,7)	15 (50,0)
Женщины/Women	15 (50,0)	13 (43,3)	15 (50,0)
Давность заболевания/Disease duration, n (%)			
6–12 ч/h	–	15 (50,0)	6 (20,0)
13–48 ч/h	–	13 (43,3)	10 (33,3)
49–72 ч/h	–	2 (6,7)	14 (46,7)
Причина заболевания/The cause of the disease, n (%)			
Алиментарная/Alimentary	–	14 (46,7)	15 (50,0)
Алкогольная/Alcoholic	–	8 (26,6)	9 (30,0)
Билиарная/Biliary	–	6 (20,0)	5 (16,7)
Идиопатическая/Idiopathic	–	2 (6,7)	1 (3,3)
Жалобы/Complaints, n (%)			
Боль/Pain			
Эпигастральная/Epigastric	0	4 (13,3)	6 (20,0)
Опоясывающая/Girdle	0	18 (60,0)	15,0 (50,0)
Иррадиирующая в правое плечо Spreading to the right shoulder	0	8 (26,7)	9 (30,0)
Рвота/Vomiting			
Без желчи/Without bile	0	14 (46,7)	15 (50,0)
С желчью/Bilious	0	9 (30,0)	7 (23,3)
Запор/Constipation	0	18 (60,0)	22 (73,4)
Вздутие живота/Abdominal distention	0	16 (53,3)	18 (60,0)
Бледность/Pallor	0	20 (66,7)	30 (100,0)
Язык/Tongue			
сухой/baked	0	30 (100,0)	30,0 (100,0)
грязно-желтый/lurid	0	19 (63,3)	14 (46,7)
с белым налетом plastered with white fur	0	11 (36,7)	16 (53,3)
Артериальное давление, мм рт. ст. Arterial pressure, mm Hg	111,2 ± 6,891/ 74,7 ± 5,19	149,2 ± 8,97/ 83,3 ± 7,26	165,3 ± 11,9/ 96,2 ± 6,75
Температура/Temperature, °C	36,3 ± 1,89	38,2 ± 3,54	38,8 ± 2,71
Пульс, уд./мин/Pulse, bpm	68,2 ± 6,77	108,3 ± 7,88	99,5 ± 9,38

регистрировались в течение 3 мин в точке Шоффа-ра (на 5 см выше пупка справа между биссектрисой пупочного угла и средней линией тела). Оценивались следующие параметры: индекс шунтирования (ИШ) и индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ).

- Коагуляционно-литическую активность крови оценивали с помощью тромбоэластографа 5000 (США), контролировались следующие параметры: реактивное время (R) — характеризующее продолжительность 1-го и 2-го периодов свертывающей системы; время образования сгустка (ВОС) — отражающее

продолжительность процесса образования стабильного тромба.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программы Statistics 12.0 и Microsoft Excel 2013. Был определен t-критерий Стьюдента. Достоверность и различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным литературы известно, что в ходе развития патологического процесса при ОП происходит выброс токсичных метаболитов в кровеносную, лимфатическую

систему и интерстициальную жидкость с формированием компенсаторной (скрытой) стадии эндотоксикоза [10–12].

При анализе результатов исследования было установлено, что на более раннем сроке развития ОП зарегистрировано появление метаболического эндотоксикоза, выраженность которого была связана с тяжестью заболевания (рис. 1).

У пациентов первой группы с легкой степенью заболевания обнаружено изменение содержания гидрофобных метаболитов (эффективной и общей концентрации альбумина) относительно нормы в день госпитализации на 15,2 и 23,7% ($p < 0,05$), на 3-и сутки — на 20,8 и 28,5%

($p < 0,05$), на 5-е сутки — на 16,5 и 20,1% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1).

В этой же группе отмечено, что уровень индекса токсичности и гидрофильных веществ (молекул средней массы) превышал контрольные значения в 1-е сутки наблюдения на 109,1 и 22,8% ($p < 0,05$), на 3-и — на 137,2 и 34,1% ($p < 0,05$), на 5-е сутки — на 75,1 и 16,8% ($p < 0,05$). К концу наблюдения значения этих показателей приближались к норме (см. рис. 1).

В условиях тяжелого ОП концентрация ОКА и ЭКА в плазме крови была понижена по сравнению с исходными параметрами на протяжении всего периода исследо-

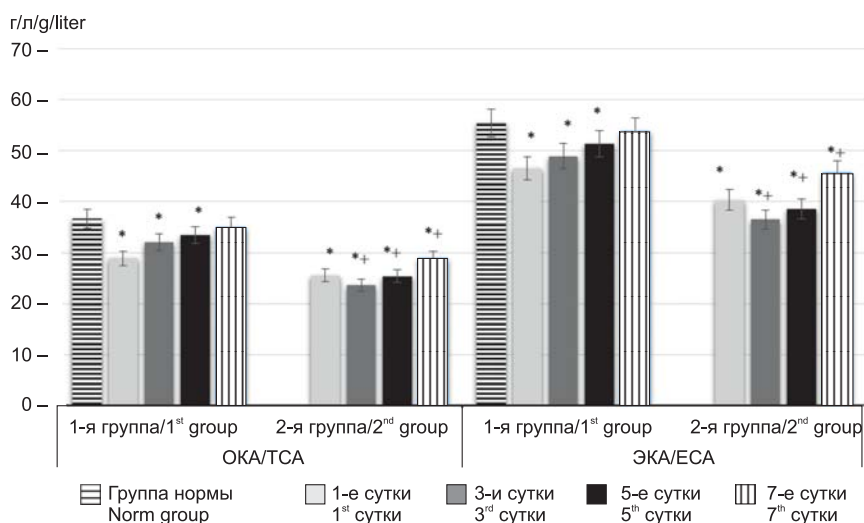


Рис. 1. Динамика показателей эндогенной интоксикации (ОКА, ЭКА) при остром панкреатите различной степени тяжести: ОКА — общая концентрация альбумина; ЭКА — эффективная концентрация альбумина; * — достоверное отличие к группе нормы при $p < 0,05$; + — достоверное отличие к первой группе при $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of indicators of endogenous intoxication (TCA, ECA) in acute pancreatitis of varying severity: TCA — total albumin concentration; ECA — effective albumin concentration; * — a significant difference to the norm group at $p < 0,05$; + — a significant difference to the first group at $p < 0,05$

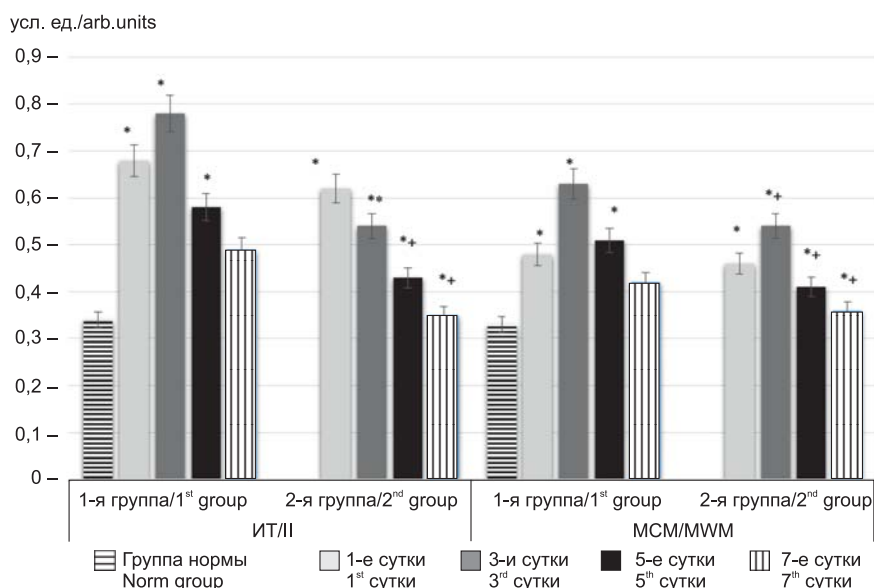


Рис. 2. Динамика показателей МСМ и ИТ при остром панкреатите различной степени тяжести: МСМ — содержание молекул средней массы; ИТ — индекс токсичности

Fig. 2. Dynamics of MWM and II indicators in acute pancreatitis of varying severity: MWM — medium weight molecules; II — intoxication index

вания на 30,2–54,3 и 38,1–69,2% ($p < 0,05$) соответственно. В то же время уровень МСМ и ИТ в плазме превышали референсные значения на 37,4–73,5 и 181,4–235,2% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Известно, что развитие эндогенной интоксикации при ОП ведет к межмолекулярным, мембранным и структурным изменениям в клетках ряда органов, прежде всего в самой поджелудочной железе, затем печени, легких и т.д. В итоге происходит внутриклеточная интенсификация перекисного окисления липидов и фосфолипидной системы [13, 14].

Продемонстрировано, что ранний период (1-е сутки наблюдения) ОП сопровождается, независимо от степени тяжести, возрастанием содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови на 127,2 и 138,1% ($p < 0,05$) у пациентов первой группы и на 169,3 и 187,9% ($p < 0,05$) — второй. На 2-м и 3-м этапах (3-и и 5-е сутки) исследования концентрация первичных (ДК) и вторичных (МДА) веществ в плазме крови больных легкой степенью ОП снижалась, но превышала норму на 122,5 и 139,4 и 85,7 и 99,3% ($p < 0,05$) соответственно. При тяжелой степени содержание ДК и МДА превосходило референсные значения на 189,7 и 201,9, а также 188,2 и 223,5% ($p < 0,05$) соответственно. У пациентов первой группы на четвертом этапе (7-е сутки) содержание вышеуказанных показателей было близким к референсному уровню. Во второй группе уровень ДК и МДА в плазме крови увеличивал норму на 130,5 и 157,2% ($p < 0,05$) (рис. 3).

Окислительный стресс при ОП сопровождался усилением активности фосфолипаз. Установлено, что концентрация ФЛ А2 в плазме крови пациентов первой группы превышала нормы только на 1–5-е сутки наблюдения на 371,4, 388,6 и 241,2% ($p < 0,05$). Прогрессирование ОП в тяжелую форму характеризовалось высокой активностью фосфолипазы, концентрация которой превышала исходный уровень в течение всего наблюдения на 797,8–943,1% ($p < 0,05$).

По данным литературы известно, что панкреатическое поражение, синдром эндотоксикоза, окислительная и фосфолипидная интенсификация ведут к цитолитиче-

ским изменениям в тканях ряда органов, в частности печени [15, 16].

Наши результаты соответствовали вышеизложенному. Установлено, что в ранние послеоперационные периоды (1-е сут) показатели функционального состояния печени (АЛТ, АСТ и ОБ) превышали референтные значения у пациентов с легкой формой ОП на 65,4, 71,45 и 114,3% ($p < 0,05$) соответственно. В последующие этапы активность АЛТ, АСТ и количество ОБ в крови были повышены на 3-и сутки на 78,2, 49,1 и 81,4% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки — на 53,5, 125,8 и 89,7% ($p < 0,05$) соответственно. В заключительный этап значения этих параметров соответствовали референсному уровню (рис. 4).

При тяжелом ОП отмечено значительное поражение печени. У пациентов второй группы на протяжении всего периода наблюдения зарегистрирована высокая концентрация: АЛТ — на 123,9–200,4% ($p < 0,05$), АСТ — на 157,8–224,% ($p < 0,05$) и ОБ — на 210,2–237,8% ($p < 0,05$).

По данным известных авторов, морфофункциональные нарушения поджелудочной железы, затем и печени, формирующиеся при ОП в результате развития дисметаболических явлений, эндогенной интоксикации, липопероксидации, приводят к нарушениям микроциркуляции с формированием тканевой гипоксии [17, 18].

В ходе исследования было установлено, что в начальные сроки ОП зарегистрированы выраженные нарушения микроциркуляции, которые были напрямую связаны с тяжестью патологии.

Показатель эффективности микроциркуляции (отражающий взаимосвязь между пассивным и активным звеньями регуляции микроциркуляции) в первой группе за первые 5 сут был снижен на 36,9–20,4% ($p < 0,05$). К заключительному этапу он был близок к норме. Во второй группе значение ИЭМ было ниже исхода на всех этапах наблюдения на 51,3–70,1% ($p < 0,05$) (рис. 5).

Записи лазерной доплеровской флоуметрии показали, что значение индекса шунтирования (представляющего величину ишемии тканей) у пациентов ОП легкой сте-

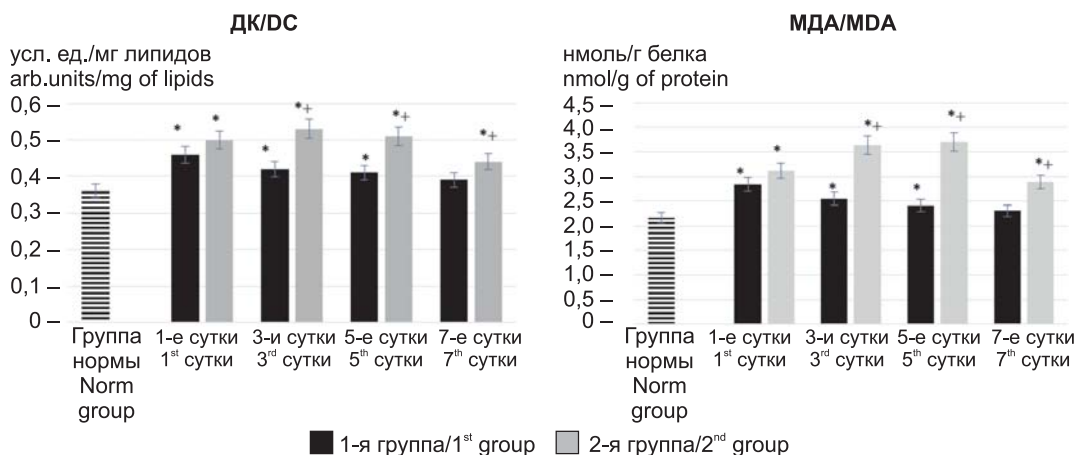


Рис. 3. Динамика показателей липопероксидации (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) при остром панкреатите различной степени тяжести

Fig. 3. Dynamics of lipoperoxidation indicators (diene conjugates, malondialdehyde) in acute pancreatitis of varying severity

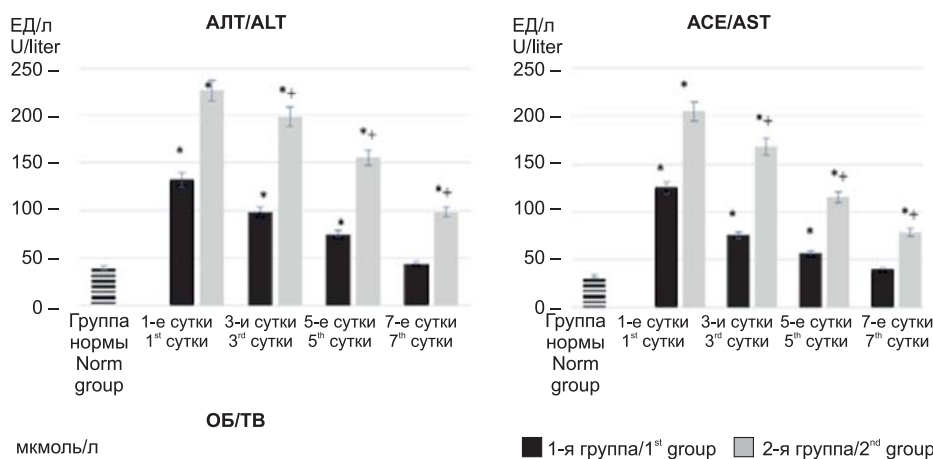


Рис. 4. Динамика показателей (АЛТ, АСТ, ОБ) функционального состояния печени при остром панкреатите различной степени тяжести:

АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ОБ — общий билирубин

Fig. 4. Dynamics of indicators of the functional state of the liver in acute pancreatitis of varying severity:

AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine transaminase; TB — total bilirubin

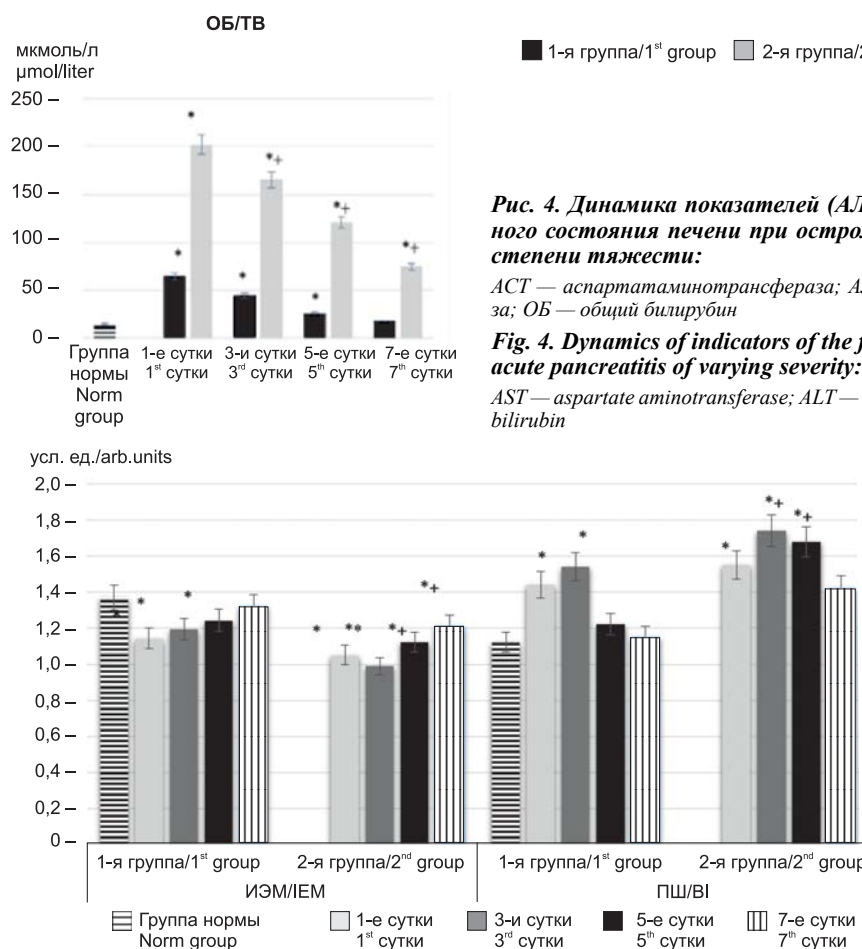


Рис. 5. Динамика показателей микроциркуляции (ИЭМ, ПШ) при остром панкреатите различной степени тяжести:

ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции, ИШ — индекс шунтирования

Fig. 5. Dynamics of microcirculation indicators (IEM, PI) in acute pancreatitis of varying severity:

IEM — microcirculation efficiency index; IS — shunt index

пени тяжести превышало исходный уровень на 1-е сутки на 24,6% ($p < 0,05$), на 3-и — на 29,5% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки — на 16,2% ($p < 0,05$). На 7-е сутки данный показатель приблизился к референсному значению. У пациентов с тяжелым ОП значение ИШ было увеличено за весь период исследования по сравнению с нормой на 46,9–55,7% ($p < 0,05$) (рис. 5).

Наряду с нарушением функционального состояния печени отмечаются прогрессирующие изменения в системе гемостаза, выраженность и форма которых достоверно связаны с тяжестью патологии [19–21].

Установлено, что при легкой степени ОП наблюдалось повышение коагуляционного потенциала при нормальной фибринолитической активности. Подтверждением этого стало снижение величины параметра R в 1-е сутки наблюдения на 18,7% ($p < 0,05$), на 3-и — на 22,4% ($p < 0,05$) и на 5-е сутки — на 16,5% ($p < 0,05$).

В то же время значение показателя ВОС находилось в пределах нормы на протяжении всего периода исследования (рис. 6).

Нарушения свертываемости крови, возникающие при тяжелой форме ОП, были наиболее выраженными. Зна-

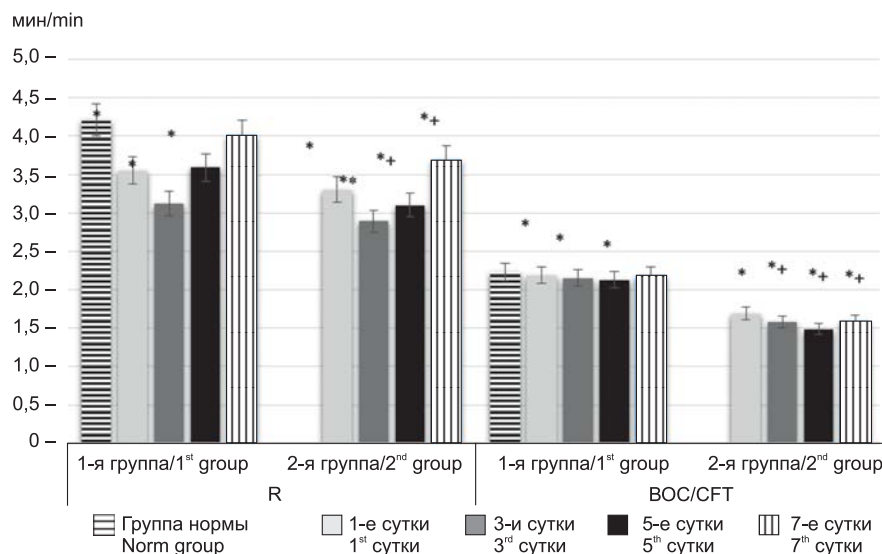


Рис. 6. Динамика параметров (R, VOC) системы свертывания крови:

R — реактивное время; OC — время образования сгустка

Fig. 6. Dynamics of parameters of the blood coagulation system:

R — reactive time; CFT — clot formation time

чение времени реакции (R) было снижено относительно контрольного уровня в течение всего периода наблюдения на 24,6–40,7% ($p < 0,05$).

Изучение усиления фибринолитической активности у пациентов с тяжелой степенью тяжести выявило сокращение продолжительности образования сгустка: индекс VOC был снижен на 33,4% ($p < 0,05$) по сравнению с референсным показателем на 1-м этапе наблюдения, на 43,8% ($p < 0,05$) — на 2-м этапе, на 46,5% ($p < 0,05$) — на 3-м этапе и на 30,3% ($p < 0,05$) — на заключительном этапе.

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп показали наличие ассоциации изучаемых параметров с тяжестью патологии. Установлено, что интенсивность изменений в системе гомеостаза, возникающих с раннего периода ОП в виде синдрома эндотоксикоза, окислительного стресса, интенсификации фосфолипидной системы, угнетения функции печени, нарушения микроциркуляции, гиперкоагуляции, гипофибринолиза, были достоверно выше у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

Так, у пациентов второй группы значения ОКА и ЭКА были ниже в течение всего периода наблюдения относительно группы сравнения на 13,24–18,6 и 18,7–25,4% ($p < 0,05$), ИТ и МСМ больше на 26,4–40,3 и 13,2–16,5% ($p < 0,05$), МДА и ДК — на 26,7–38,6 и 22,1–32,2% ($p < 0,05$), ФЛ А2 — выше в 2,1–3,5 раза ($p < 0,05$), АЛТ, АСТ и ОБ — больше на 15,7–20,8, 19,4–30,1, 24,6–37,4% ($p < 0,05$), ПШ был выше на 13,7–17,5% ($p < 0,05$), ИЭМ был ниже на 27,2–32,9% ($p < 0,05$), R был короче на 15,3–22,1% ($p < 0,05$), а VOC был продолжительнее на 22,1–37,5% ($p < 0,05$).

Статистический анализ показал, что между изменениями исследованных показателей в группах пациентов в динамике патологии определяется достоверная корреляционная связь ($r = 0,711–0,963$, $p < 0,05$). Зарегистрировано наличие взаимосвязи изменений значений показате-

лей в зависимости от тяжести патологии ($r = 0,682–0,975$, $p < 0,05$).

Выводы

При остром панкреатите возникают выраженные патогенетические процессы: развитие синдром эндотоксикоза, активация перекисного окисления липидов и фосфолипидной системы, нарушение микроциркуляции, изменения в свертывающем и фибринолитическом звеньях системы гемостаза, угнетение функции печени. Выраженность этих расстройств в значительной степени связана с тяжестью патологии. При легкой степени тяжести характер изменений исследуемых показателей был обратимым, а при тяжелой степени — стабильным, нередко необратимым.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Воспалительные заболевания поджелудочной железы: что нового мы знаем о механизмах их развития в XXI веке? *Терапевтический архив*. 2021;93(1):66–70. [Akhmedov V.A., Gaus O.V. Inflammatory diseases of the pancreas: what new do we know about the mechanisms of their development in the 21st century? *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(1):66–70. (In Russian)].
2. Стяжкина С.Н., Ахмадеева А.Р., Окорочкова Т.О., Хайдарова Н.Х. Проблема острого деструктивного панкреатита в неотложной хирургии (обзор литературы) *Современная наука*. 2020;12(2):257–261. [Styazhkina S.N., Akhmadeeva A.R., Okorokova T.O., Khaidarova N.H. Problem of acute destructive pancreatitis in emergency surgery (literature review) *Modern Science*. 2020;12(2):257–261. (In Russian)].
3. Rim D., Kaye A., Choi C., Ahlawat S. Inpatient outcomes of acute pancreatitis among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide analysis. *Cureus*. 2021;13(7):E16349. DOI: 10.7759/cureus.16349. PMID: 34306896; PMCID: PMC8279928
4. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Взаимодействие системной воспалительной реакции и нарушений в си-

- стемах гемостаза у пациентов с острым тяжелым панкреатитом. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2021;4(1):110–16. [Kiselev V.V., Zhigalova M.S., Klychnikova E.V. Interaction between systemic inflammatory reaction and disorders in the hemostasis system in patients with acute severe pancreatitis. *Hospital medicine: science and practice*. 2021;4(1):10–16. (In Russian)].
5. Portelli M., Jones C.D. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2017;16(2):155–159. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7. PMID: 28381378
 6. Адилов М.М., Здзитоветский Д.Е., Борисов Р.Н. Современные аспекты хирургического лечения панкреонекроза. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;2:184. [Adilov M.M., Zdzitovetsky D.E., Borisov R.N. Modern aspects of surgical treatment of pancreonecrosis. *Modern problems of science and education*. 2021;2:184. (In Russian)].
 7. Majidi S., Golembioski A., Wilson S.L., Thompson E.C. Acute pancreatitis: etiology, pathology, diagnosis, and treatment. *South Med. J.* 2017;110(11):727–732. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000727. PMID: 29100225
 8. Вахитова А.И., Анисимов Ю.О., Стяжкина С.Н. Современные аспекты этиологии и классификации острого панкреатита. *Современная наука*. 2021;5(2):30–31. [Vakhitova A.I., Anisimova Yu.O., Stuzhikina S.N. Modern aspects of the etiology and classification of acute pancreatitis. *Modern Science*. 2021;5(2):30–31. (In Russian)].
 9. James T.W., Crockett S.D. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34(5):330–335. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
 10. Власов А.П., Власова Т.И., Муратова Т.А., Аль-Кубайси Ш.С., Болотский В.А. Системные маркеры тяжести острого панкреатита в асептической фазе. *Известия высших учебных заведений. Поволжье. Медицинские науки*. 2017;1:5–17. [Vlasov A.P., Vlasova T.I., Muratova T.A., Al-Kubaysi Sh.S., Bolotsky V.A. Systemic markers of acute pancreatitis severity in the aseptic phase. *News of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences*. 2017;1:5–17. (In Russian)].
 11. Fonseca Sepúlveda E.V., Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019;95(6):713–719. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.06.011. PMID: 30075118.
 12. Симонов С.Н., Шувалова Ю.О., Баранов А.В., Симонова Д.Л. Современные методические подходы к организации лечебно-диагностического процесса при остром панкреатите (научный обзор). *Медицина и физическая культура: наука и практика*. 2021;3(2;10):31–46. [Simonov S.N., Shuvalova Y.O., Baranov A.V., Simonova D.L. Modern methodological approaches to the organization of the therapeutic and diagnostic process in acute pancreatitis (scientific review). *Medicine and physical culture: science and practice*. 2021;3(2;10):31–46. (In Russian)].
 13. Janisch N.H., Gardner T.B. Advances in management of acute pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2016;45(1):1–8. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.10.004. PMID: 26895677
 14. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анашкин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5. [Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaysi Sh.S., Anashkin S.G., Malakhova O.S., Morozova M.M., Muratova T.A., Vasiliev V.V., Vlasova T.I., Kuzmin A.N. Factors of progression acute pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2018;5. (In Russian)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>
 15. Ismail O.Z., Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin. Biochem.* 2017;50(18):1275–1280. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.07.003. PMID: 28720341.
 16. Мартусевич А.К., Карин К.А. Окислительный стресс и его роль в формировании дезадаптации и патологии. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2015;2(2):5–18. [Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of dysadaptation and pathology. *Bioradicals and antioxidants*. 2015;2(2):5–18. (In Russian)].
 17. Timann K., Schneidenburger Yu., Shik V., Demus W., Muller-Verdan W., Atyakshin D.A., Becker V., Samoilova V.E., Bukhvalov I.B. Oxidative stress and NO generation in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2019;8(1):68–76. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-1-68-76.
 18. Ревишвили А.С., Федоров А.В., Сажин В.П., Тин В.Е. Состояние неотложной хирургической помощи в Российской Федерации. *Российский хирургический журнал им. Пирогова*. 2019;3:88–97. [Revishvili A.S., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Tin V.E. State of emergency surgical care. *Russian Federation Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;3:88–97. (In Russian)].
 19. Lancaster A., Zwijacz M. Acute Pancreatitis and Fluid-Filled Collections: Etiology and Endoscopic Management. *Gastroenterol. Nurs.* 2019;42(5):417–419. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000396. PMID: 31574068
 20. Guda N.M., Trikudanathan G., Freeman M.L. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;3(10):720–728. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30211-5. PMID: 30215363
 21. DiMaio C.J. Management of complications of acute pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018;34(5):336–342. Doi: 10.1097/MOG.0000000000000462. PMID: 29901514.
- Поступила 21.10.2023
Принята в печать 19.12.2023
- Информация об авторах**
Власов Алексей Петрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0003-4731-2952>, var.61@yandex.ru
Аль-Кубайси Шейх-Ахмед Саад — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>
Власова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии. ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>
Мышкина Нина Алексеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>
Синявина Кристина Михайловна — канд. мед. наук, доцент кафедры хирургии ФГБОУ ВО ПГУ, <https://orcid.org/0000-0002-7908-984X>
Хозина Евгения Александровна — ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0001-9513-8464>
Худайберенова Огулгерек Джабаевна — аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0002-8044-2057>
Хачатуров Макар Юрьевич — соискатель кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», <https://orcid.org/0000-0003-1605-2342>
- Information about authors**
Alexey P. Vlasov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Surgery National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0003-4731-2952>
Al-Kubaysi Shekh-Ahmed Saad — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Surgery National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>
Tatiana I. Vlasova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology National Research Ogarev Mordovia State, <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>
Nina A. Myshkina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0003-4622-9444>
Kristina M. Sinyavina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery Penza State University, <https://orcid.org/0000-0002-7908-984X>
Evgeniya A. Khozyina — Assistant of the Department of Hospital Surgery National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0001-9513-8464>
Ogulgerek D. Khudaiberenova — Postgraduate student of the Department of Faculty Surgery National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0002-8044-2057>
Makar Yu. Khachaturov — Applicant of the Department of Faculty Surgery National Research Ogarev Mordovia State University, <https://orcid.org/0000-0002-7278-2967>

Ваганов А.Г.¹, Ночной М.С.², Лисицкий Д.А.¹, Гавриленко А.В.^{2,3}

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ДИСТАЛЬНОЙ ГИБРИДНОЙ ОПЕРАЦИИ НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С УСТАНОВКОЙ ПОРТ-СИСТЕМЫ

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Особое место в лечении критической ишемии нижних конечностей занимают случаи окклюзионного поражения артерий голени. При этом выполнение открытых реконструктивных вмешательств бесперспективно. Новой эрой в лечении окклюзий артерий голени стала эндоваскулярная хирургия. Однако в связи с протяженными окклюзионными поражениями артерий голени их прямая эндоваскулярная реваскуляризация зачастую невозможна. В настоящее время сосудистыми хирургами принято придерживаться ангиосомного принципа, согласно которому целью баллонной ангиопластики является восстановление кровоснабжения в артерии, питающей ангиосом с гнойно-трофическими изменениями. В приведенном клиническом примере универсальность ангиосомной теории подвергнута сомнению, продемонстрирован клинический успех, достигнутый вследствие открытия коллатерального кровотока. Пациент оперирован с использованием оригинальной методики гибридной операции с установкой порт-системы с последующими активными лечебно-диагностическими мероприятиями в амбулаторном режиме в течение 30 дней. В результате лечения отмечена эпителизация трофического дефекта и купирование явлений критической ишемии.

Ключевые слова: гибридные реконструкции; порт-система для артериального доступа; ангиосомная теория; критическая ишемия нижних конечностей; атеросклероз артерий нижних конечностей; трофическая язва.

Для цитирования: Ваганов А.Г., Ночной М.С., Лисицкий Д.А., Гавриленко А.В. Первый опыт дистальной гибридной операции на артериях нижних конечностей с установкой порт-системы. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):133–138.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-133-138>

Для корреспонденции: Ваганов Алексей Геннадьевич — e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com

Aleksey G. Vaganov¹, Maxim S. Nochnoy², Dmitry A. Lisitsky¹, Alexander V. Gavrilenko^{2,3} **FIRST EXPERIENCE OF DISTAL HYBRID SURGERY ON LOWER LEG ARTERIES WITH PORT-SYSTEM INSTALLATION**

¹City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russian Federation

²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

Cases of occlusive lesions of the arteries of the lower leg occupy a special place in the treatment of critical lower limb ischemia. In this regard, performing open reconstructive interventions is unpromising. A new era in the treatment of occlusions of the arteries of the lower leg has become endovascular surgery. However, due to extensive occlusive lesions of the arteries of the lower leg, direct endovascular revascularization is often impossible. Currently, vascular surgeons adhere to the angiosome principle, according to which the goal of balloon angioplasty is to restore blood supply to the artery supplying the angiosome with purulent-trophic changes. In the clinical example provided, the universality of the angiosome theory is questioned, and clinical success achieved due to the discovery of collateral blood flow is demonstrated. The patient underwent surgery with the use of an original hybrid operation technique with the installation of a port system followed by active therapeutic-diagnostic measures on an outpatient basis for 30 days. As a result of the treatment, epithelialization of the trophic defect and cessation of critical ischemic phenomena were noted.

Keywords: hybrid reconstructions; port system for arterial access; angiosome theory; critical lower limb ischemia; atherosclerosis of the arteries of the lower limbs; trophic ulcer.

For citation: Vaganov A.G., Nochnoy M.S., Lisitsky D.A., Gavrilenko A.V. First experience of distal hybrid surgery on lower limb arteries with port-system installation. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):133–138.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-133-138>

For correspondence: Alexey G. Vaganov — e-mail: aleksejvaganov4@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.10.2023

Accepted 19.12.2023

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) является результатом развития атеросклеротического поражения артерий с формированием их окклюзии. Хирургического лечения по поводу критической ишемии

нижних конечностей ежегодно требует до 600 человек на 1 млн населения. Анализ данных литературы показал, что, несмотря на наличие большого количества видов хирургического лечения пациентов с КИНК, в среднем

у 400 человек на 1 млн населения выполняется ампутация нижней конечности в течение одного года. Смертность в течение 5 лет после ампутации конечности варьирует от 50 до 80% [1, 2]. Особое место с учетом проблем хирургической коррекции занимает окклюзионное поражение артерий голени. Дистальная форма такого поражения занимает 40% всех атеросклеротических поражений нижних конечностей [3]. В этой ситуации выполнение открытых реконструктивных вмешательств бесперспективно.

Новой эрой в лечении окклюзий артерий голени стала эндоваскулярная хирургия. Выполнение баллонной ангиопластики (БАП) является операцией выбора у пациентов с окклюзионными поражениями артерий голени [4]. Поскольку при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей процесс зачастую носит многоуровневый характер, БАП артерий голени является составной частью гибридной операции, направленной на восстановление не только воспринимающего русла, но и путей «притока». Попыткой унифицировать хирургическую тактику у больных с разнообразными комбинациями атеросклеротического поражения супраингвинального и инфраингвинального уровня явилась классификация TASC II [5]. В основу данной классификации легли длина и локализация атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, а также наличие окклюзированных участков. Однако данная классификация не лишена своих недостатков, главным из которых является отсутствие учета клинических проявлений КИНК [6]. В национальных рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей при эндоваскулярной реваскуляризации артерий голени принято придерживаться ангиосомного принципа,

согласно которому целью БАП является восстановление кровоснабжения в артерии, питающей ангиосом с гнойно-трофическими изменениями [7]. При этом задача восстановления проходимости всех артерий голени не ставится. Зачастую реваскуляризации требует передняя (ПББА) либо задняя большеберцовая артерия (ЗББА), что приводит к удовлетворительным клиническим результатам. В ряде исследований показана значимость открытия плантарной дуги для заживления трофических язв [8]. В связи с протяженными окклюзионными поражениями артерий голени только половине пациентов выполняема прямая эндоваскулярная реваскуляризация пораженного ангиосома [9, 10]. Кроме того, в ряде исследований показано, что непрямая реваскуляризация артерий голени через коллатерали прогностически нецелесообразна [11]. Однако данный способ в комбинации с комплексной консервативной терапией и активным наблюдением позволяет обеспечить первичную проходимость артерий на период, необходимый для компенсации ишемии за счет коллатерального кровообращения на голени, и спасения конечности. Об этом свидетельствует наш пример из хирургической практики.

Клинический случай: Пациент М, 67 лет, госпитализирован в сосудистое отделение с жалобами на боли в правой ноге в покое. Из анамнеза известно, что в течение последних 10 лет пациент постепенно стал отмечать наличие болей в нижних конечностях при хождении на большие расстояния. Постепенно к вышеуказанным симптомам присоединились ночные судороги в икроножных мышцах, а дистанция безболевого ходьбы прогрессивно сокращалась. Является хроническим курильщиком со стажем более 30 лет. Сопутствующая патология представлена ИБС, перенесенными ранее двумя острыми

Основные показатели анализа крови пациента

Basic indicators of the patient's blood test

Исследование/Study	Результат/Result	Ед. изм./Units of measurement	Референсные значения/Reference values
Биохимический анализ крови/Biochemical blood analysis			
АЛТ/ALAT	7,2	ЕД/л/U/L	2,0–45,0
Альфа-амилаза/Alpha amylase	75	ЕД/л/U/L	10–120
АСТ/ААТ	13,5	ЕД/л/U/L	2,0–45,0
Билирубин общий/TB	5,3	мкмоль/л/mcmol/L	1,0–20,0
Глюкоза/Glucose	5,19	мМоль/л/mmol/L	3,50–5,70
Калий общий/Total potassium	4,7	мМоль/л/mmol/L	3,5–5,5
Креатинин/Creatinine	101,9	мкмоль/л/mcmol/L	35,0–115,0
Мочевина/Blood urea	7,2	мМоль/л/mmol/L	2,8–8,2
Натрий общий/Total natrium	139,98	мМоль/л/mmol/L	125,00–155,00
Общий белок/Total protein	63,3	г/л/g/L	60,0–85,0
Холестерин/Cholesterol	3,8	мМоль/л/mmol/L	2,0–5,7
Клинический анализ крови/CBC			
Количество лейкоцитов/WBC	5,7	10 ⁹ /л/10 ⁹ /L	4,5–11,0
Количество эритроцитов/RBC	3,96	10 ¹² /л/10 ¹² /L	3,80–5,80
Гемоглобин/HGB	137,0	г/л/g/L	126,0–174,0
Гематокрит/HCT	40,6	%	37,0–51,0
Количество тромбоцитов/PLT	143	10 ⁹ /л/10 ⁹ /L	150–400

инфарктами миокарда в 1999 и 2001 гг., коронароангиография и чрескожное вмешательство не проводились. Принимает кардиоспецифическую терапию, дезагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут). Объективно при осмотре правой ноги отмечается отсутствие пульсации на подколенной артерии (ПКА), артерии тыла стопы (ТАС) и резкое ее ослабление на бедренной артерии.

На подошве в области 2–3-го плюснефаланговых суставов определяется язвенный дефект до 3 см в диаметре с гнойным отделяемым. Кожа по краям дефекта некротизирована. При клиническом исследовании уровень лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) составил 0,43. Пациенту выполнен лабораторный скрининг. Результаты представлены в таблице. Выполнено ультразвуковое ангиосканирование артерий (УЗАС), на котором выявлены стеноз общей бедренной артерии (ОБА), окклюзия всех трех артерий голени. При УЗАС определяли значение стопно-запястного скоростного индекса (СЗИ) по методике, запатентованной ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» [11]. При этом СЗИ у представленного пациента составил 0,2. При нормальном кровообращении СЗИ равен 1–1,3; при КИНК этот показатель < 0,5. При КТ-ангиографии артерий нижних конечностей выявлен критический стеноз ОБА протяженностью 4 см с переходом на поверхностную бедренную артерию (ПБА), отсутствует контрастирование ПБА и ЗБА от уровня трифуркации, отмечается окклюзия дистальной трети малоберцовой артерии (МБА) длиной 5 см. Плантарная дуга не контрастируется. Отмечается слабое развитие коллатеральной сети голени. Выполнена эхокардиография: отмечаются снижение глобальной сократимости левого желудочка (фракция выброса – ФВ — 34%), зоны гипокинезов в переднеперегородочной области (признаки постинфарктного кардиосклероза), камеры сердца умеренно

расширены, определяются гемодинамически незначимые клапанные регургитации, имеют место признаки легочной гипертензии. Пациент осмотрен кардиологом, отмечаются явления субкомпенсированной хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной ФВ. Пациент также консультирован терапевтом, заключение: хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое течение с выраженными обструктивными расстройствами по данным исследования функции внешнего дыхания.

Учитывая выраженную сопутствующую патологию, многоэтажный характер поражения артерий нижних конечностей, принято решение о выполнении гибридной реконструкции — эндартерэктомии с последующей пластикой ОБА синтетической заплатой в сочетании с БАП артерий голени. Доступом в верхней трети бедра выделены ОБА, ПБА и ГБА. Выполнена продольная артериотомия до 7 см. Проведена эндартерэктомия из ОБА и ПБА. С целью удобства заведения интродьюсера для проведения эндоваскулярного этапа операции нами была придумана синтетическая заплатка, представляющая собой патч из политетрафторэтилена с отходящей от него трубчатой браншей. Заплата была вшита в края артериотомического отверстия, а через браншу осуществлялось заведение интродьюсера в проксимальном либо дистальном направлении (рис. 1, см. 3-ю стр. обложки). В данном случае после вшивания описанной заплатки в края артериотомического отверстия в имеющуюся на ней синтетическую браншу заводился интродьюсер в дистальном направлении с целью эндоваскулярной реканализации артерий голени.

Данная конструкция синтетической заплатки позволила выполнить эндоваскулярные манипуляции на артериях голени на свободном токе крови и под непосредственным рентгеноскопическим контролем. Попытки реканализации ПБА и ЗБА не увенчались успехом в связи со значительной протяженностью окклюзионного пора-

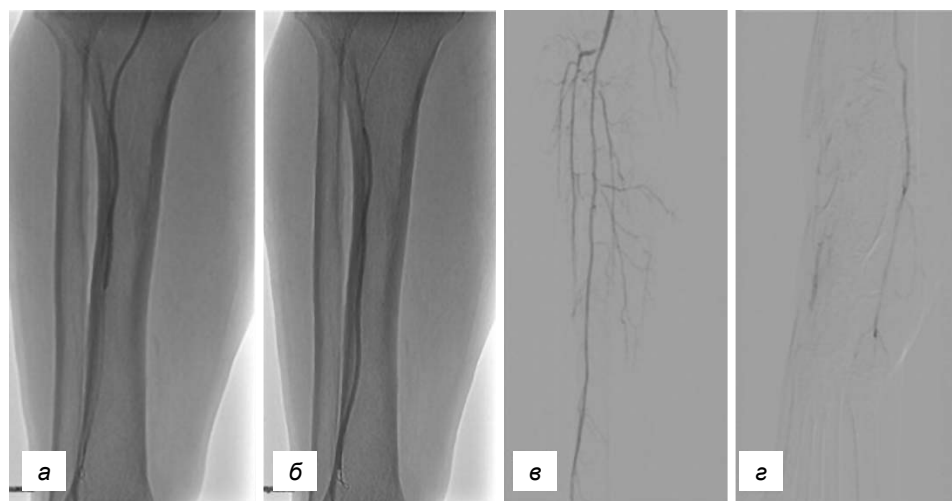


Рис. 2. Этапы эндоваскулярной реваскуляризации малоберцовой артерии в ходе гибридного оперативного вмешательства:

а — баллонная ангиопластика тибιοперонеального ствола и проксимального участка малоберцовой артерии; б — баллонная ангиопластика дистального участка малоберцовой артерии; в — контрольная ангиография артерий голени; г — контрольная ангиография артерий стопы

Fig. 2. Stages of endovascular revascularization of the bladder during a hybrid surgical intervention:

а — balloon angioplasty of the tibiofibular trunk and the proximal section of the peroneal artery; б — balloon angioplasty of the distal section of the peroneal artery; в — control angiography of the arteries of the lower leg; г — control angiography of the arteries of the foot

жения. В процессе эндоваскулярной реваскуляризации малоберцовой артерии удалось выполнить полноценную и эффективную БАП (рис. 2, а, б). При контрольной ангиографии отмечается узурированный контур МБА (рис. 2, в), появление контрастирования плантарной дуги за счет коллатералей с МБА (рис. 2, г). Степень развития коллатерального кровотока на голени расценена как неудовлетворительная. В связи с высоким риском реокклюзии МБА было принято решение имплантировать в подкожную жировую клетчатку бедра порт-систему Celsite Arterial (Т302 Celsite PSU — стандарт полисульфон/титан, силикон 6,5 F), использующуюся для создания артериального доступа у онкологических больных. В нашем случае данная порт-система использовалась с целью поддержания адекватного кровообращения в восстановленном артериальном сегменте, проведения локальной гепаринотерапии. Браншу синтетической заплаты вывели в дополнительную рану на бедре. К ней присоединили порт-систему из силикона, представляющей собой резервуар с мембраной для введения лекарственных препаратов, водорастворимого контраста в послеоперационном периоде. Состыковка бранши с порт-системой осуществлялась за счет имеющегося на ее конце силиконового штуцера (рис. 3, а, см. 3-ю стр. обложки).

Порт-система заводилась под кожу бедра, отступя 3 см от операционной раны кнаружи (рис. 3, б, см. 3-ю стр. обложки). Интраоперационно систему промыли раствором гепарина 5000 ЕД, послеоперационную рану послойно ушили с оставлением активной аспирационной системы на сутки. В послеоперационном периоде ежедневно в порт вводили раствор гепарина в лечебной дозировке 1500 ЕД/ч из расчета на массу тела. Проводился ежедневный контроль активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который поддерживался на уровне 1,5–2,0 раза больше от нормальных значений. Кроме того, системно пациенту была продолжена дезагрегантная терапия, которую он принимал (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут). В условиях гнойной хирургии в послеоперационном периоде пациенту проводились ежедневные перевязки и некрэктомии трофического язвенного дефекта. Результаты реваскуляризации можно охарактеризовать как «удовлетворительные»: регрессировали боли в голени и стопе в покое, пациент стал отмечать увеличение дистанции безболевого ходьбы до 100 м. ЛПИ на момент выписки составил 0,74. Пациент был выписан на наблюдение в условия дневного стационара на четвертые сутки с рекомендациями местного лечения язвенного дефекта стопы, дезагрегантной терапии и коррекции сопутствующей патологии. В дальнейшем ему в условиях дневного стационара проводились профилактические курсы гепаринотерапии через имплантированную порт-систему нефракционированного гепарина в профилактической дозе 700 ЕД/ч из расчета на вес пациента. Курсы составляли по 5 дней в неделю в течение 3 нед. В конце каждого курса контролировался АЧТВ. Кроме того, в завершение каждой гепаринопрофилактики в условиях рентгеновского кабинета в порт-систему вводился водорастворимый контраст с после-



Рис. 4. Амбулаторная ангиограмма через 40 дней после выписки пациента из стационара:

а — ангиограмма артерий голени; б — ангиограмма артерий стопы

Fig. 4. Outpatient angiogram 40 days after the patient's discharge from the hospital:

а — angiogram of the arteries of the leg; б — angiogram of the arteries of the foot

дующей рентгеноскопией. Обезболивания манипуляция не требовала. При динамической артериографии сосудов голени на фоне длительной локальной гепаринизации реокклюзий отмечено не было, наблюдалось хорошее развитие коллатералей с МБА на голени, полноценное контрастирование плантарной дуги через коллатерали с тыльной артерией стопы (рис. 4). Через 21 день гепаринопрофилактика была завершена. Пациент с имплантированной порт-системой находился на телефонной связи с сосудистым хирургом. При оценке клинической динамики при контрольной явке пациента на 30-й день от момента операции отмечается увеличение дистанции безболевого ходьбы до 300 метров, увеличение ЛПИ до 0,85, отсутствие болей покоя в голени и стопе. Отмечается положительная динамика имеющегося язвенного дефекта между 2-м и 3-м пальцами стопы в сравнении с состоянием перед операцией (рис. 5, а, см. 3-ю стр. обложки), уменьшение размеров до 1 сантиметра, появления активных грануляций в дне дефекта и признаков эпителизации в краях (рис. 5, б, см. 3-ю стр. обложки).

Учитывая хороший эффект от проводимого лечения, в этот день порт-систему было решено удалить. В условиях стационара кратковременного пребывания под местной инфильтрационной анестезией в условиях операционной выполнен разрез кожи длиной 1 см в верхней трети бедра в проекции ранее установленной порт-системы. Последняя выделена из подкожной клетчатки, выведена в рану. Бранша, соединяющая порт-систему

с синтетической заплатой на бедренной артерии, перевязана и пересечена у основания. Порт-система удалена из подкожной клетчатки. Необходимо отметить отсутствие тромботических масс в просвете синтетической бранши на фоне проводимой гепаринизации. Во время осмотра пациента через 3 мес. после операции на фоне перорального приема двойной дезагрегантной терапии отмечена полная эпителизация трофического дефекта на стопе, клинических признаков рецидива КИНК не отмечалось, индекс ЛПИ составил 0,84. При контрольной КТ-ангиографии данных за реокклюзию МБА не выявлено, отмечалось прогрессивное развитие коллатерального кровотока на голени и стопе.

Обсуждение

Лечение дистальных форм атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей является сложной задачей. Консервативная терапия в данном случае малоэффективна, а в хирургическом арсенале отсутствуют универсальные методики, позволяющие добиться эффективной реваскуляризации конечности [13–15]. Ангиосомный принцип реваскуляризации, который выдвинут в настоящее время за тактическую основу того или иного способа операции на артериях нижних конечностей, содержит в себе множество противоречий, а исследования, описывающую его значимость, имеют низкий уровень доказательности [16]. Главное противоречие, которое нашло отражение в нашем клиническом примере, это анатомические особенности развития сосудистой сети стопы и степень развития ее коллатералей. В данной ситуации малоберцовая артерия анастомозировала посредством крупной коллатерали с ЗББА, а БАП малоберцовой артерии в ходе гибридной операции с созданием хороших путей «притока» позволила обеспечить адекватную артериальную перфузию тканей в области плантарной дуги и достичь хороших результатов реваскуляризации конечности. Ключевую роль в представленном примере сыграл способ выполнения гибридной операции с установкой порт-системы, позволивший проводить гепаринопрофилактику непосредственно оперированного сегмента конечности и контрольные ангиографии в послеоперационном периоде. Необходимо отметить, что все послеоперационные лечебно-диагностические мероприятия пациенту проводились в условиях дневного стационара, что является преимуществом представленного метода. Ангиографический контроль выполнялся в рентгеновском кабинете и не требовал специального оборудования и обезболивания. Таким образом, практически ежедневная курация пациента с имплантированным портом в совокупности с активным комплексным подходом к лечению КИНК обеспечили хорошие послеоперационные результаты.

Выводы

Выбор того или иного сосуда для реваскуляризации при окклюзионном поражении артерий голени должен быть основан не только на ангиосомном принципе восстановления кровотока, но и на детальном анализе инди-

видуальных особенностей коллатерального кровообращения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abou-Zamzam A., Gomez N., Molkara A. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann. Vasc. Surg.* 2007;21(4):458–463. DOI: 10.1016/j.avsg.2006.12.006
2. Baars E., Emmelot C., Geertzen J. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007;151(49):2751–2752.
3. Карпов А.В., Дюжиков А.А., Захаров В.И., Дуданов И.П. Способ хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей при окклюдующих поражениях артерий голени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2007;166(1):60–64. [Карпов А.В., Dyuzhikov A.A., Zakharov V.I., Dudanov I.P. Method of surgical treatment of critical ischemia of lower extremities in patients with occlusive injuries of shin arteries. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova.* 2007;166(1):60–64. (In Russian)].
4. Папоян С.А., Щеголев А.А., Громов Д.Г., Асатурян К.С. Ангиопластика баллонными катетерами с лекарственным покрытием при заболеваниях артерий нижних конечностей. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(4):177–181. [Papoyan S.A., Shchegolev A.A., Gromov D.G., Asaturyan K.S. Drug-coated balloon angioplasty in peripheral arterial disease. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(4):177–181. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-177-181.
5. Jaff M.R., White C.J., Hiatt W.R., Fowkes G.R., Dormandy J., Razavi M., Reekers J., Norgren L. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC Lesion classification to include below-the-knee arteries: a supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Vasc Med.* 2015;20(5):465–78. DOI: 10.1177/1358863X15597877
6. Dormandy J.A., Rutherford R.B., Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 2000;31(1Pt2):1–296.
7. Покровский А.В., Абугов С.А., Алекаян Б.Г. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013;2(19):4–68. [Pokrovskij A.V., Abugov S.A., Alekjan B.G. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami arterij nizhnih konechnostej. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2013;2(19):4–68. (In Russian)].
8. Iida O., Nakamura M. Reply: 3-year outcome of the OLIVE Registry, a prospective multicenter study of patients with critical limb ischemia. *JACC. Cardiovasc. Interv.* 2016;8(11):1493–1502. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.07.005
9. Alber M., Romiti M., Brochado-Neto F.C., Pereira C.A.B. Meta-analysis of alternate autogenous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J. Vasc. Surg.* 2005;42:449–455.
10. Кательницкий И.И., Сасина Е.В., Зорькин А.А., Дрожжин Е.В., Мазайшвили К.В. Концепция ангиосома как основа перспективного направления реваскуляризирующих вмешательств у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2018;2(36):22–28. [Katelnitskiy I.I., Sasina E.V., Zorkin A.A., Drozhzhin E.V., Mazajshvili K.V. Angiosome concept as promising direction basis of revascularization interventions in patients with critical lower limb ischemia syndrome. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2018;2(36):22–28. (In Russian)].
11. Fossaceca R., Guzzardi G., Cerini P., Cusaro C., Stecco A., Parziale G., Perchinunno M., De Bonis M., Carriero A. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013;36(3):637–644. DOI: 10.1007/s00270-012-0544-4
12. Галкин П.А., Шаповалов А.С., Гамзатов Т.Х., Бобров Ю.М. и др. Патент РФ на изобретение № 2487656, Российская Федерация, МПК А 61 В 5/00, 2013 г. ГБОУ ВПО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ и СР РФ. [Galkin, P.A. Shapovalov A.S., Gamzatov T.H., Bobrov Y.M. et al. Patent of the Russian Federation for invention

- No. 2487656, Russian Federation, IPC A 61 B 5/00, 2013 GBOU VPO "I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University" of the Ministry of Health and the SR of the Russian Federation].
13. Максимов А.В., Корейка К.А., Нуретдинов Р.М., Усманов М.А., Глинкин В.В. Мультидисциплинарный подход к лечению больных с критической ишемией конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(4):122–126. [Maksimov A.V., Korejka K.A., Nuretdinov R.M., Usmanov M.A., Glinkin V.V. Multidisciplinary approach to the treatment of patients with critical limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2013;19(4):122–126. (In Russian)].
 14. Manzi M., Fusaro M., Ceccacci T. Clinical results of below-the knee intervention using pedalplantar loop technique for the revascularization of foot arteries. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2009;50(3):331–337.
 15. Капутин М.Ю., Овчаренко Д.В., Сорока В.В., Боровский И.Э., Дуданов И.П., Бреговский В.Б. Транслуминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009;15(1):142–147. [Kaputin M.YU., Ovcharenko D.V., Soroka V.V., Borovskij I.E., Dudanov I.P., Bregovskij V.B. Transluminal balloon angioplasty in the treatment of critical lower limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2009;15(1):142–147. (In Russian)].
 16. Платонов С.А., Завацкий В. В., Кандыба Д. В. Ангиосомный принцип ревазуляризации: роль при критической ишемии нижних конечностей, ограничения, альтернативы. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2017;11(4):55–61. [Platonov S.A., Zavackij V. V., Kandyba D. V. Angiosomal principle of revascularization: role in critical ischemia of the lower extremities, limitations, alternatives. *Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya*. 2017;11(4):55–61. (In Russian)].

Поступила 26.10.2023
Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Ваганов Алексей Геннадьевич — канд. мед. наук, врач-хирург, хирургическое отделение №1 ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Ночной Максим Сергеевич — врач-ординатор кафедры госпитальной хирургии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0003-0057-9561>

Лисицкий Дмитрий Алексеевич — д-р мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург, хирургическое отделение № 1 ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ, <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>

Гавриленко Александр Васильевич — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сосудистой хирургии РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского ПМГМУ им. И.М. Сеченова, <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

Information about authors

Alexey G. Vaganov — Cand. Med. Sci., surgeon, Department of Surgery No.1 City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, <https://orcid.org/0000-0001-8191-2551>

Maxim S. Nochnoy — resident physician, Department of Hospital Surgery, <https://orcid.org/0000-0003-0057-9561>

Dmitry A. Lisitsky — Doctor Med. Sci., cardiovascular surgeon, Department of Surgery No.1 City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, <https://orcid.org/0000-0003-0423-8879>

Alexander V. Gavrilenko — academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor Med. Sci., professor, head of vascular surgery department Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, professor Department of Hospital Surgery N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine Sechenov University, <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

Ярославская Е.И., Гаранина В.Д., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Осокина Н.А.,
Коровина И.О., Мигачева А.В., Сапожникова А.Д., Петелина Т.И.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕРЕЗ 3, 12 И 26 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПНЕВМОНИИ COVID-19

Тюменский кардиологический научный центр, филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Тюмень, Россия

Цель: изучить динамику клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) через 3, 12 и 26 мес. после пневмонии COVID-19. **Материал и методы.** Динамика клинических и эхокардиографических параметров изучена у 130 больных ССЗ через 3, 12 и 26 мес. после пневмонии COVID-19 (57 ± 8 лет, 46,9% мужчин). **Результаты.** Между 1-м и 2-м визитами вырос индекс массы тела (ИМТ) (30,6 ± 5,1 кг/м² против 31,4 ± 5,4 кг/м², $p < 0,001$), увеличилось количество пациентов с ожирением 2–3-й степени (14,6% против 23,1%, $p < 0,001$). Раннедиастолическая скорость движения септальной части митрального кольца от 2-го к 3-му визиту снизилась (7,0 [6,0; 8,0] см/с против 6,0 [5,0; 8,0] см/с, $p = 0,023$), так же как и максимальная диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (12,0 [11,0; 14,0] см/с против 8,0 [6,0; 9,0] см/с, $p < 0,001$). Между 2-м и 3-м визитом увеличился средний показатель глобальной продольной деформации левого желудочка (–19,3 ± 2,6% против –19,8 ± 2,2%, $p = 0,034$), уменьшилась частота выявления ее сниженных значений (34,9% против 17,4%, $p = 0,003$). **Заключение.** У больных ССЗ в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 отмечается увеличение ИМТ, сопровождающееся ухудшением параметров диастолической функции желудочков при отсутствии значимого прогрессирования частоты и тяжести ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; пневмония COVID-19; эхокардиография; диастолическая функция левого желудочка.

Для цитирования: Ярославская Е.И., Гаранина В.Д., Широков Н.Е., Криночкин Д.В., Осокина Н.А., Коровина И.О., Мигачева А.В., Сапожникова А.Д., Петелина Т.И. Динамика клинических и эхокардиографических параметров больных сердечно-сосудистыми заболеваниями через 3, 12 и 26 месяцев после пневмонии COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):139–146. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-139-146>

Для корреспонденции: Ярославская Елена Ильинична — yaroslavskayae@gmail.com

Elena I. Yaroslavskaya, Valeria D. Garanina, Nikita E. Shirokov, Dmitry V. Krinochkin, Nadezhda A. Osokina, Irina O. Korovina, Anastasia V. Migacheva, Anastasia D. Sapozhnikova, Tatyana I. Petelina

DYNAMICS OF CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES 3, 12 AND 26 MONTHS AFTER COVID-19 PNEUMONIA

Tyumen Cardiology Research Center, Branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Aim: to study the dynamics of clinical and echocardiographic parameters in patients with cardiovascular diseases (CVD) at 3, 12, and 26 months after COVID-19 pneumonia. **Material and methods.** The dynamics of clinical and echocardiographic parameters were studied in 130 patients with CVD at 3, 12, and 26 months after COVID-19 pneumonia (57 ± 8 years old, 46.9% males). **Results.** Between the 1st and 2nd visits, body mass index (BMI) increased (30.6 ± 5.1 kg/m² vs. 31.4 ± 5.4 kg/m², $p < 0.001$), the number of patients with obesity of grades 2–3 increased (14.6% vs. 23.1%, $p < 0.001$). Early diastolic septal mitral annular velocity decreased from the 2nd to the 3rd visit (7.0 [6.0; 8.0] cm/s vs. 6.0 [5.0; 8.0] cm/s, $p = 0.023$), as did the maximum diastolic lateral tricuspid annular velocity (12.0 [11.0; 14.0] cm/s vs. 8.0 [6.0; 9.0] cm/s, $p < 0.001$). Between the 2nd and 3rd visits, the average global longitudinal strain of the left ventricle increased (–19.3 ± 2.6% vs. –19.8 ± 2.2%, $p = 0.034$), the frequency of detecting its reduced values decreased (34.9% vs. 17.4%, $p = 0.003$). **Conclusion.** In the long term after COVID-19 pneumonia, patients with CVD show an increase in BMI accompanied by worsening of diastolic ventricular function parameters without significant progression in the frequency and severity of CVD.

Key words: cardiovascular diseases; COVID-19 pneumonia; echocardiography; diastolic function of the left ventricle.

For citation: Yaroslavskaya E.I., Garanina V.D., Shirokov N.E., Krinochkin D.V., Osokina N.A., Korovina I.O., Migacheva A.V., Sapozhnikova A.D., Petelina T.I. Dynamics of clinical and echocardiographic parameters of patients with cardiovascular diseases 3, 12 and 26 months after COVID-19 pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;(2):139–146. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-139-146>

For correspondence: Elena I. Yaroslavskaya — e-mail: yaroslavskayae@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.08.2023
Accepted 26.09.2023

У значимой части перенесших COVID-19 подтверждено развитие постковидного синдрома, характеризующегося в том числе сердечно-сосудистой симптоматикой [1–6]. Изучение динамики сердечно-сосудистого статуса

перенесших осложненное течение COVID-19 важно для выявления отрицательной динамики уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и выявления новых.

Мы предположили, что у больных ССЗ ранний, поздний и отдаленный восстановительные периоды пневмонии COVID-19 сопровождались утяжелением уже имеющихся и развитием новых ССЗ.

Цель: изучить динамику клинических и эхокардиографических параметров больных ССЗ через 3, 12 и 26 мес. после пневмонии COVID-19.

Материал и методы

Из «Перспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию» (свидетельство государственной регистрации № 2021622535 от 18.11.2021) были отобраны 130 пациентов, прошедших обследование после пневмонии COVID-19 через 3 мес. (92 [81; 97] дня — визит 1), через 12 мес. (367 [363; 378] дней — визит 2) и через 26 мес. (795 [726; 856] дней — визит 3). Средний возраст — 57 ± 8 лет, 46,9% мужчин. Регистр не содержит данные лиц, на момент включения имевших обострения хронических заболеваний, онкологические заболевания моложе 5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, хронические гепатиты, ВИЧ. Исключали пациентов с выявленными за время наблюдения онкологическими заболеваниями, отказом от участия по разным причинам. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование внесено в международный реестр clinicaltrials.gov (No. NCT04501822), одобрено локальным этическим комитетом (№ протокола 159 от 23.07.2020). Всем проводили трехкратное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, включавшее помимо эхокардиографии (ЭхоКГ) компьютерную томографию (КТ) легких на первых двух визитах. Обследование на визитах включало консультативный прием кардиолога.

Средняя продолжительность лечения в моногоспитале — 13 [10; 18] дней, в отделениях реанимации и интенсивной терапии прошли лечение 12,5% пациентов, гормональная терапия применялась у 36,2%, биологически активная терапия — у 6,3% пациентов. Средний процент поражения легочной ткани по данным КТ при госпитализации составил 52%. Сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) диагностировали по алгоритму HFA-PEFF [7]. ЭхоКГ проводили на аппаратах Vivid S70 и Vivid E9 с сохранением данных в формате DICOM и обработкой на станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США). LV GLS $> -18\%$ считали сниженной [8, 9]. Если индекс массы тела (ИМТ) соответствовал норме или избыточной массе тела, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) индексировали к площади поверхности тела (ППТ). В этом случае критерием для гипертрофии ЛЖ было значение индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин [9, 10]. Если по ИМТ было диагностировано ожирение, ММЛЖ индексировали к росту в степени 2,7. Гипертрофию ЛЖ в этом случае диагностировали при иММЛЖ $> 50 \text{ г/м}^{2.7}$ для мужчин и $> 47 \text{ г/м}^{2.7}$ для женщин [11, 12]. У 86 из 130 пациентов исследования с опти-

мальной визуализацией при ЭхоКГ (66,2% пациентов) была оценена LV GLS [9, 13].

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и Statistica 12.0. Распределение переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса. При нормальном распределении количественных данных показатели представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), в случае распределения, отличного от нормального, — как медиана (Me) и интерквартильный размах [25Q; 75Q]. Изменения в динамике количественных переменных в зависимости от распределения оценивали дисперсионным анализом или критерием Фридмана с поправкой на множественные сравнения. Для сравнения качественных переменных в динамике использовали критерий Мак Немара, используя поправку Бонферрони при попарном сравнении показателей 3 визитов. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Вес и ИМТ пациентов выросли между 1-м и 2-м визитами (табл. 1). Хотя ИМТ на всем периоде наблюдения соответствовал ожирению 1-й степени, частота ожирения увеличилась, как и количество пациентов с ожирением 2-й и 3-й степени. Большинство пациентов страдали артериальной гипертензией (АГ). Выявлена тенденция к снижению систолического артериального давления, диастолическое артериальное давление за время наблюдения удалось снизить. Увеличилось число пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и статины. Частота и степени тяжести АГ не изменились. Средний стаж АГ 5 [2; 10] лет. Исходно ИБС наблюдалась у 20,8% пациентов, за время наблюдения ее частота выросла. На 2-м визите были зарегистрированы четыре случая впервые развившейся ИБС, на 3-м — один случай. Значимой динамики по частоте и тяжести стенокардии напряжения выявлено не было.

Сердечная недостаточность, обусловленная снижением фракции выброса (СНсФВ), была диагностирована исходно у 17,7% на 1-м визите, на 2-м и 3-м визитах частота ее снизилась, но это снижение не достигло статистической значимости. На 2-м визите 20% пациентов перешли из категории с 2–4 баллами по алгоритму HFA-PEFF (потенциально имеющих начальную стадию СНсФВ) в категорию без СНсФВ. В проведении диастолического стресс-теста для исключения СНсФВ на 3-м визите нуждались 46,9% пациентов.

Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 15,4% пациентов, и за время наблюдения их количество не менялось. На 2-м визите увеличилось число пациентов с нормализацией КТ-картины легких. На 3-м визите отмечено значительное снижение комплаенса: если на 2-м визите хорошую приверженность к приему препаратов демонстрировали 57,8% пациентов, на 3 их количество снизилось на 16,4%.

Несмотря на снижение в динамике уровня общего хо-

Таблица 1. Динамика клинических параметров больных ССЗ через 3, 12 и 24 мес. после пневмонии COVID-19 (n = 130)
Table 1. Dynamics of clinical parameters of patients with CVD 3, 12 and 24 months after COVID-19 pneumonia (n = 130)

Параметр/Parameter	1-й визит/1 st visit	2-й визит/2 nd visit	3-й визит/3 rd visit	p
Вес, кг/Weight, kg	86,9 ± 16,1*	89,3 ± 16,6	88,9 ± 16,6***	< 0,001
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index (BMI), kg/m ²	30,6 ± 5,1*	31,4 ± 5,4	31,6 ± 5,5***	< 0,001
Ожирение/Obesity, n (%)	68 (52,3)*	77 (59,2)	80 (61,5)***	0,009
Степень ожирения/Obesity degree, n (%)				
1-я	49 (47,7)	47 (36,2)	49 (37,7)	< 0,001
2–3-я	19 (14,6)*	30 (23,1)	31 (23,8)***	
Нормализация данных компьютерной томографии легких, n (%) Normalization of the lungs CT data, n (%)	31 (24,2)	44 (34,4)	–	0,007
Систолическое АД, мм рт. ст./Systolic blood pressure, mm Hg	135,1 ± 14,8	134,7 ± 17,3	130,8 ± 18,3	0,080
Диастолическое АД, мм рт. ст./Diastolic blood pressure, mm Hg	88,6 ± 11,4	88,4 ± 12,8**	83,6 ± 11,9***	< 0,001
Артериальная гипертония/Arterial hypertension, n (%)	127 (97,7)	128 (98,5)	128 (98,5)	0,368
Степень артериальной гипертонии Arterial hypertension level, n (%)				
1-я	24 (17,9)	21 (16,4)	25 (19,5)	0,353
2-я	54 (42,5)	61 (47,7)	45 (35,2)	
3-я	49 (38,6)	46 (35,9)	58 (45,3)	
Ишемическая болезнь сердца/Ischemic heart disease (IHD), n (%)	27 (20,8)	31 (23,8)	32 (24,6)	0,015
Стенокардия напряжения/Exertional angina, n (%)	15 (11,5)	18 (13,8)	18 (13,8)	0,171
Функциональный класс стенокардии напряжения, n (%) Exertional angina functional class, n (%)				
I	1 (6,7)	2 (11,1)	4 (22,2)	0,428
II	13 (86,7)	15 (83,3)	12 (66,7)	
III	1 (6,7)	1 (5,6)	2 (11,1)	
Количество баллов по алгоритму HFA-PEFF/Score according to HFA-PEFF algorithm, n (%)				
0–1	28 (21,5)*	59 (45,4)	50 (38,5)***	< 0,001
2–4	79 (60,8)*	53 (40,8)	61 (46,9)***	
5–6	23 (17,7)	18 (13,8)	19 (14,6)	
Сахарный диабет 2-го типа/ Diabetes mellitus type II, n (%)	20 (15,4)	20 (15,4)	20 (15,4)	1,000
Бета-блокаторы/Beta blockers, n (%)	68 (52,3)*	83 (63,8)**	71 (54,6)	0,004
Блокаторы кальциевых каналов, n (%) CCB (calcium channel blockers), n (%)	31 (23,8)*	48 (36,9)**	35 (26,9)	0,004
Нитраты/Nitrates, n (%)	3 (2,3)	9 (6,9)	2 (1,5)	0,014
Статины/Statins, n (%)	84 (64,6)*	105 (80,8)**	66 (50,8)***	< 0,001
Диуретики/Diuretics, n (%)	69 (53,1)*	83 (63,8)**	62 (47,7)	0,001
Приверженность к приему препаратов, n (%) Adherence to medications, n (%)				
Принимают/Take	–	67 (57,8)**	48 (41,4)	0,023
Принимают частично Take partially	–	32 (27,6)**	49 (42,2)	
Не принимают Do not take	–	17 (14,7)	19 (16,4)	

Примечание. M ± SD — среднее ± среднее квадратичное отклонение; Me [25; 75] — медиана и интерквартильный размах; n — количество пациентов; p — степень значимости различий для трех визитов; * — наличие значимых различий между 1-м и 2-м визитами; ** — наличие значимых различий между 2-м и 3-м визитами; *** — наличие значимых различий между 1 и 3-м визитами; АД — артериальное давление; HFA-PEFF — алгоритм выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Note. M ± SD — mean ± standard deviation; Me [25; 75] — median and interquartile range; n — number of patients; p — significance level of differences for three visits; * — presence of significant differences between 1st and 2nd visits; ** — presence of significant differences between 2nd and 3rd visits; *** — presence of significant differences between 1st and 3rd visits; BP — blood pressure; HFA-PEFF — heart failure with preserved ejection fraction algorithm (HFpEF).

лестерина и повышение уровня липопротеинов высокой плотности, средние уровни показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности превышали норму (табл. 2). К 3-му визиту средний уровень триглицеридов превысил норму. Между 1-м и 2-м визитом выросли, оставаясь в пределах нормы, средние показатели функциональных проб печени и интерлейкина-6. Средние показатели мозгового натрийуретического пептида нормализовались на 2-м и 3-м визитах. На 2-м визите у большинства пациентов уровень высоко-

чувствительного С-реактивного белка снизился и достиг референсных значений.

Учитывая, что за время наблюдения увеличился ИМТ и выросла частота ожирения, значимое увеличение (но в пределах нормы) объема ЛЖ и фракции опорожнения левого предсердия (ЛП) можно объяснить характерной для ожирения гиперволемией. То, что при этом не увеличились ММЛЖ и объем ЛП (в абсолютных цифрах и индексированные), а частота выявления дилатации ЛП снизилась, свидетельствует о благоприятном у наших

Таблица 2. Динамика лабораторных параметров больных ССЗ через 3, 12 и 24 мес. после пневмонии COVID-19 (n = 130)
Table 2. Dynamics of laboratory parameters in patients with CVD after 3, 12 and 24 months after COVID-19 pneumonia (n = 130)

Параметр/его референсное значение Parameter/its reference values	1-й визит/1 st visit	2-й визит/2 nd visit	3-й визит/3 rd visit	p
Общий холестерин, ммоль/л/Total cholesterol, mmol/L, N 0–5	5,6 ± 1,5*	5,1 ± 1,3	5,1 ± 1,5***	0,001
ЛПВП, ммоль/л/HDL, mmol/L, N муж./men ≥ 1,0; жен./women ≥ 1,2	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3**	1,4 ± 0,4***	< 0,001
ЛПНП, ммоль/л, /LDL, mmol/L, N 0–3	3,5 ± 1,2*	3,0 ± 1,1	3,1 ± 1,3	0,014
Триглицериды, ммоль/л/Triglycerids, mmol/L, N 0–1,7	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,9**	1,8 ± 1,0	0,031
АлАТ, ЕД/л/ALT, u/L, N муж./man ≤ 40; жен./woman ≤ 31	21,9 [15,8; 27,6]*	25,6 [19,2; 31,5]	24,9 [18,0; 33,9]***	< 0,001
АсАТ, ЕД/л/AST, u/L, N муж./man ≤ 38; жен./woman ≤ 32	20,6 [17,4; 25,3]*	22,8 [19,3; 26,2]	21,8 [18,4; 27,7]	0,006
NT-proBNP, пг/мл, N до 75 лет < 125, старше 75 лет < 400 (n = 68)/NT-proBNP, pg/ml, N up to 75 years < 125, over 75 years < 400 (n = 68)	139 [48; 230]	92 [32; 188]	84 [37; 177]	0,492
вЧСРБ, мг/л/hsCRP, mg/L, N ≤ 3 (n = 43)	4,1 [2,6; 7,8]*	2,7 [0,8; 5,0]	2,9 [2,3; 4,7]	0,003
Интерлейкин-6, пг/мл/Interleukin-6, pg/ml N ≤ 9,7 (n = 43)	3,1 [2,3; 3,8]*	4,2 [3,3; 5,0]	3,6 [2,7; 4,7]	0,024

Примечание. N — нормальные уровни лабораторных показателей; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; NT-proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Note. N — normal levels of laboratory parameters; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoproteins; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; hsCRP — high-sensitivity C-reactive protein; NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

пациентов типа ремоделирования сердца. Это подтверждает также отсутствие увеличения частоты гипертрофии ЛЖ, рассчитанной в зависимости от наличия ожирения, и патологических типов геометрии ЛЖ.

Средняя ФВ ЛЖ на всех визитах была в пределах нормы. У лиц с оптимальной визуализацией при ЭхоКГ отмечалось значимое увеличение среднего показателя глобальной продольной деформации ЛЖ, а также значимое уменьшение частоты выявления ее сниженных значений к 3-му визиту (табл. 3). Средние значения раннедиастолических скоростей фиброзного митрального кольца в течение всего наблюдения были ниже нормы. Раннедиастолическая скорость движения септальной части митрального кольца (e' sept) к 3-му визиту значимо снизилась.

В течение наблюдения уменьшилась диастолическая площадь правого желудочка (ПЖ) (табл. 4). Фракция изменения площади ПЖ, амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана и пиковая скорость трикуспидальной регургитации исходно были в норме и значимо не изменились. На 3-м визите отмечено достоверное увеличение систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана и снижение максимальной диастолической его скорости. На 2-м визите увеличился объем правого предсердия (ПП), базальный поперечный размер ПЖ и базальный индекс сферичности ПЖ. Время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ на 3-м визите уменьшилось.

Обсуждение

Увеличение ИМТ и сохраняющаяся гиперхолестеринемия свидетельствуют о недостаточной эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Главным положительным результатом наблюдения можно считать отсутствие прогрессии тяжести уже имевшихся до заболевания ССЗ, а также невысокую частоту впервые раз-

вившихся ССЗ. Ранее было показано, что через 6 мес. после перенесенной средней степени тяжести COVID-19 у больных с АГ ухудшается клиническое течение заболевания и требуется назначение большего числа гипотензивных препаратов [14]. Возможно то, что у наших пациентов не было ухудшения течения АГ, объясняется более молодым возрастом. Положительным итогом наблюдения является и значимое снижение числа пациентов, потенциально имеющих СНсФВ, а также выявленный относительно благоприятный тип ремоделирования сердца (без прогрессии гипертрофии ЛЖ и дилатации ЛП).

При нормальной и значимо не изменившейся во всех точках исследования фракции выброса ЛЖ мы выявили небольшое, но значимое увеличение LV GLS у пациентов с оптимальной визуализацией при ЭхоКГ. Однако отсутствие данных об LV GLS у пациентов с субоптимальной визуализацией при ЭхоКГ не позволяет нам сделать вывод об улучшении систолической функции ЛЖ во всей исследуемой группе. О нарушении релаксации ЛЖ говорят сниженные в течение всего наблюдения средние раннедиастолические скорости фиброзного митрального кольца. В конечной точке исследования значения раннедиастолических скоростей митрального кольца были ниже референсных у большей части пациентов исследования. Это, а также то, что на 3-м визите значимо снизилось значение показателя e' sept, указывает на ухудшение диастолической функции ЛЖ к концу наблюдения.

Об уменьшении вызванной пневмонией нагрузки на малый круг кровообращения свидетельствует уменьшение диастолической площади ПЖ. Основные функциональные параметры ПЖ и пиковая скорость трикуспидальной регургитации значимо не изменились, исходно находясь в рамках нормы, но увеличение систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана указывает на улучшение систолической функции ПЖ. В то же время укорочение

Таблица 3. Динамика эхокардиографических показателей левых отделов сердца больных ССЗ через 3, 12 и 24 мес. после пневмонии COVID-19 (n = 130)

Table 3. Dynamics of echocardiographic parameters of the left heart of patients with CVD after 3, 12 and 24 months after COVID-19 pneumonia (n = 130)

Параметр/Parameter	1-й визит/1 st visit	2-й визит/2 nd visit	3-й визит/3 rd visit	p
Площадь поверхности тела, ППТ, кг/м ² Body surface area, BSA, kg/m ²	1,96 ± 0,21*	1,99 ± 0,22	1,99 ± 0,22***	< 0,001
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл Left ventricular end-diastolic volume, mL	89,8 ± 26,0	90,4 ± 23,3**	96,3 ± 24,2***	< 0,001
Индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, мл/м ² Left ventricular end-diastolic volume index, mL/m ²	45,3 ± 10,6	45,2 ± 8,9**	48,4 ± 10,2***	< 0,001
Максимальный объем левого предсердия, мл Maximum left atrial volume, mL	51,0 [38,8; 65,0]	50,0 [42,0; 62,0]	49,5 [43,0; 63,3]	0,745
Индекс максимального объема левого предсердия, мл/м ² Left atrial maximum volume index, mL/m ²	27,1 ± 8,1	26,7 ± 6,7	27,0 ± 7,3	0,595
Индекс максимального объема левого предсердия > 34 мл/м ² , n (%) Left atrial maximum volume index > 34 ml/m ² , n (%)	28 (21,5)*	17 (13,1)	15 (11,5)***	0,006
Фракция опорожнения левого предсердия, % Left atrial emptying fraction, %	59,4 ± 9,7*	55,6 ± 9,5**	64,3 ± 9,4***	< 0,001
Масса миокарда левого желудочка по формуле «площадь–длина», г Left ventricular myocardial mass by area-length formula, g	153,6 ± 40,5	156,1 ± 38,5	155,4 ± 36,4	0,188
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Left ventricular myocardial mass index, g/m ²	78,3 ± 16,3	78,8 ± 14,3	78,5 ± 13,5	0,678
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² без ожирения и г/м ^{2,7} при ожирении/Left ventricular myocardial mass index without obesity and g/m ^{2,7} with obesity	53,9 [41,2; 76,1]	49,3 [39,0; 75,4]	47,4 [38,8; 71,2]	0,650
Гипертрофия левого желудочка/Left ventricular hypertrophy, %	11,9	8,5	8,5	0,344
Патологические типы геометрии левого желудочка, % Pathological types of left ventricular geometry, %	38,7	36,1	43,7	0,254
Фракция выброса левого желудочка, (2D Simpson), % Left ventricular ejection fraction (2D Simpson method), %	67,4 ± 5,3	67,4 ± 4,3	68,3 ± 4,5	0,410
Скорость раннедиастолического наполнения левого желудочка, E, см/с/Early diastolic filling velocity of the left ventricle, E, cm/s	68,8 ± 15,6	67,7 ± 15,3	68,9 ± 15,8	0,631
Скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка, A, см/с/Late diastolic filling velocity of the left ventricle, A, cm/s	76,3 ± 15,7	76,3 ± 15,5	77,0 ± 16,5	0,683
Раннедиастолическая скорость латеральной части митрального кольца, e' later, см/с/Early diastolic velocity of the lateral mitral annulus, e' later, cm/s	9,0 [8,0; 11,0]	9,0 [7,0; 11,0]	9,0 [7,0; 11,0]	0,148
Снижение раннедиастолической скорости латеральной части митрального кольца, e' later < 10 см/с, %/Reduction in early diastolic velocity of the lateral mitral annulus e' later < 10 cm/s, %	56,8	60,8	52,8	0,343
Раннедиастолическая скорость септальной части митрального кольца, e' sept, см/с Early diastolic velocity of the septal mitral annulus, e' sept, cm/s	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]**	6,0 [5,0; 8,0]	0,023
Снижение раннедиастолической скорости септальной части митрального кольца, e' sept < 7 см/с, %/Reduction in early diastolic velocity of the septal mitral annulus e' sept < 7 cm/s, %	46,0	42,7	53,2	0,133
Глобальная продольная деформация левого желудочка (n = 86) Global longitudinal strain of the left ventricle (n = 86)	-19,2 ± 2,3	-19,3 ± 2,6**	-19,8 ± 2,2	0,034
Снижение глобальной продольной деформации левого желудочка, % (n = 86) Reduction in global longitudinal strain of the left ventricle, % (n = 86)	26,7	34,9**	17,4	0,003

времени ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ на 3-м визите свидетельствует об увеличении легочно-сосудистого сопротивления к конечной точке исследования. Снижение максимальной диастолической скорости трикуспидального кольца говорит об ухудшении диастолической функции ПЖ. На это же могут указывать значимо увеличившиеся на 2-м визите объем правого предсердия

(ПП), базальный поперечный размер ПЖ и базальный индекс сферичности ПЖ. То есть, несмотря на сохраненную систолическую функцию ПЖ, обнаружена отрицательная динамика диастолической функции ПЖ. Ранее через год после пневмонии COVID-19 были выявлены увеличившиеся в динамике и большие в сравнении с полученными нами значения максимальной диастолической скорости

Таблица 3. Динамика показателей правых отделов сердца при эхокардиографии больных ССЗ через 3, 12 и 24 мес. после пневмонии COVID-19 (n = 130)**Table 3. Dynamics of parameters of the right heart during echocardiography of patients with CVD after 3, 12 and 24 months after COVID-19 pneumonia (n = 130)**

Параметр/Parameter	1-й визит/1 st visit	2-й визит/2 nd visit	3-й визит/3 rd visit	p
Максимальный объем ПП, мл/Maximum LA volume, ml	30,0 [22,8; 42,0]*	34,0 [28,0; 42,3]	34,5 [27,0; 43,0]***	< 0,001
Индекс максимального объема ПП, мл/м ² LA maximum volume index, ml/m ²	16,8 ± 6,3*	17,9 ± 4,7	18,0 ± 5,7***	< 0,001
Базальный поперечный размер ПЖ, мм/LV basal dimension, mm	21 [19; 23]	21 [19; 23]**	23 [21; 25]***	< 0,001
Базальный индекс сферичности ПЖ/RV basal sphericity index	0,48 ± 0,08*	0,51 ± 0,07	0,53 ± 0,37	< 0,001
Диастолическая площадь ПЖ, см ² /RV diastolic area, cm ²	16,0 ± 4,0*	15,0 ± 3,1	14,6 ± 3,1***	< 0,001
Индекс диастолической площади ПЖ, см ² /м ² RV diastolic area index, cm ² /m ²	8,1 ± 1,7*	7,6 ± 1,4	7,3 ± 1,3***	< 0,001
Фракция изменения площади ПЖ/LV ejection fraction, %	51,9 ± 8,5	53,4 ± 8,0**	51,6 ± 8,9	0,022
TAPSE, мм	22,8 ± 2,8	22,4 ± 2,4	22,5 ± 2,7	0,260
Время ускорения кровотока в выводном тракте ПЖ, мс RV outflow tract acceleration time, ms	108,4 ± 22,4	105,5 ± 18,2**	111,7 ± 17,9	0,007
Время замедления кровотока в выводном тракте ПЖ, мс RV outflow tract deceleration time, ms	195,5 ± 35,1	203,8 ± 31,9**	189,1 ± 25,9	0,001
Пиковая скорость TR, м/с/TR peak velocity, m/s	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,1 ± 0,4	0,858
s', см/с/cm/s	9,0 [7,0; 11,0]	8,0 [7,0; 10,0]**	11,0 [10,0; 12,0]***	< 0,001
e', см/с/cm/s	12,5 [11,0; 14,0]	12,0 [11,0; 14,0]**	8,0 [6,0; 9,0]***	< 0,001

Примечание. ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; TAPSE — амплитуда смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; TR — трикуспидальная регургитация; s' — систолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана; e' — максимальная диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

Note. RA — right atrium; LV — right ventricle; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; TR — tricuspid regurgitation; s' — systolic velocity of lateral tricuspid annulus movement; e' — maximum diastolic velocity of lateral tricuspid annulus movement.

движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана [15], однако в исследование коллег были включены только пациенты без ССЗ.

Таким образом, наша гипотеза не подтвердилась: статистически значимого утяжеления уже имеющихся и развития новых ССЗ в восстановительном периоде после пневмонии COVID-19 у больных ССЗ не отмечалось. Вероятно, свою роль в этом сыграло систематическое кардиологическое наблюдение. Клиническая значимость исследования заключается в выявленном в отдаленном восстановительном периоде пневмонии COVID-19 у больных с ССЗ росте ИМТ и степени ожирения, ухудшении параметров диастолической функции желудочков сердца. Увеличение в динамике уровня интерлейкина-6 говорит о сохраняющемся провоспалительном сосудистом статусе.

Ограничением исследования является отсутствие данных о диастолической функции ЛЖ и ПЖ в остром периоде COVID-19 и до него.

Заключение

У больных ССЗ в отдаленные сроки после пневмонии COVID-19 отмечается увеличение ИМТ, сопровождающееся ухудшением параметров диастолической функции желудочков при отсутствии значимого прогрессирования частоты и тяжести ССЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Вайсберг А.Р., Григорьева Н.Ю., Огурлиева Б.Б., Фомин И.В., Фролова И.А., Бадина О.Ю., Вилкова О.Е., Заречнова Н.В., Камардина Н.А., Королева Е.В., Мазалов К.В., Соловьева Д.В. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2»). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4855. [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu. M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Vaisberg A.R., Grigorieva N.Yu., Ogurliева B.B., Fomin I.V., Frolova I.A., Badina O.Yu., Vilkova O.E., Zarechnova N.V., Kamardina N.A., Koroleva E.V., Mazalov K.V., Solovieva D.V. Comparative analysis of echocardiographic and electrocardiographic data of survivors and deceased patients with COVID-19 (sub-analysis of the international register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors"). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4855. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4855
- Идрисова Г.Б., Галикеева А.Ш., Шарафутдинов М.А., Зиннурова А.Р., Валиев А.Ш. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(3):15–20. [Idrisova G.B., Galikeeva A.Sh., Sharafutdinov M.A., Zinnurova A.R., Valiev A.Sh. Peculiarities of manifestations of chronic diseases after a COVID-19 coronavirus infection. *Ural medical journal*. 2022;21(3):15–20. (In Russian)]. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20
- Вахненко Ю.В., Доровских И.Е., Домке А.П. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома. *Тихоокеан*

- ский медицинский журнал. 2022;(1):56–64. [Vakhnenko Y.V., Dorovskikh I.E., Domke A.P. Cardiovascular component of post-COVID-19-syndrome. *Pacific Medical Journal*. 2022;1:56–64. (In Russian)]. DOI: 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64
4. Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е., Горбатенко Е.А., Криночкина И.Р., Гульяева Е.П., Коровина И.О., Осокина Н.А., Гаранина В.Д., Мельников Н.Н., Помогайбо Ю.И., Петелина Т.И. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология*. 2022;62(1):13–23. [Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Shirokov N.E., Gorbatenko E.A., Krinochkina I.R., Gulyaeva E.P., Korovina I.O., Osokina N.A., Garanina V.D., Melnikov N.N., Pomogaybo Yu.I., Petelina T.I. Comparison of clinical and echocardiographic parameters of patients with COVID-19 pneumonia three months and one year after discharge. *Kardiologiia*. 2022;62(1):13–23. (In Russian)]. DOI: 10.18087/kardiolog.2022.1.n1859
5. Мирзоев Н.Т., Кутелев Г.Г., Пугачев М.И., Киреева Е.Б. Сердечно-сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2022;24:199–208. [Mirzoev N.T., Pugachev M.I., Kireeva E.B. Cardiovascular complications in patients with COVID-19. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):199–208. (In Russian)]. DOI: 10.17816/brmma90733
6. Чистякова М.В., Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Медведева Н.А., Курохтина А.А. «Постковидный» синдром: морфофункциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4485. [Chistyakova M.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V., Medvedeva N.A., Kurokhina A.A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4485. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4485
7. Pieske B., Tscho C., de Boer R.A., Fraser A.G., Anker S.D., Dona E., Edelmann F., Fu M., Guazzi M., Lam C.P.S., Lancellotti P., Melonovsk V., Morris D.A., Nagel E., Pieske-Kraigher E., Ponikowski P., Solomon S.D., Vasan R.S., Rutten F.H., Voors A.A., Ruschitzka F., Paulus W.J., Seferovic P., Filippatos G. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J*. 2019;40(40):3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
8. Alcidì G.M., Esposito R., Evola V., Santoro C., Lembo M., Sorrentino R., Lo Iudice F., Borgia F., Novo G., Trimarco B., Lancellotti P., Galderisi M. Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: A single-centre experience. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(12):1390–1396. DOI: 10.1093/ehjci/jex306
9. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
10. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M., Gottdiener J., Haluska B., Ofil E., Segers P., Senior R., Tapp R.J., Zamorano J.L. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2015;16 (6): 577–605. DOI: 10.1093/ehjci/jev076
11. Дзюева О.Н., Максимова О.А., Рогожкина Е.А., Драпкина О.М. Особенности протокола трансэхокардиографического исследования у пациентов с ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(12):5243. [Dzhioeva O.N., Maksimova O.A., Rogozhkina E.A., Drapkina O.M. Aspects of transthoracic echocardiography protocol in obese patients. *Russian Journal of Cardiology* 2022;27(12):5243. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5243
12. de Simone G., Devereux R.B., Roman M.J., Alderman M.H., Laragh J.H. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23:600–606.
13. Badano L.P., Koliás T.J., Muraru D., Abraham T.P., Aurigemma G., Edvardsen T., D’Hooge J., Donal E., Fraser A.G., Marwick T., Mertens L., Popescu B.A., Sengupta P.P., Lancellotti P., Thomas J.D., Voigt J. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042
14. Федосеева Д.О., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Гипертоническая болезнь после среднетяжелой новой коронавирусной инфекции. Результаты шестимесячного наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2S):5357. [Fedoseeva D.O., Sokolov I.M., Shvarts Yu.G. Hypertensive disease after moderate coronavirus infection. The results of six-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2S):5357. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5357
15. Чистякова М.В., Говорин А.В., Мудров В.А., Калинин Т.В., Медведева Н.А., Кудрявцева Я.В. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(6):5300. [Chistyakova M.V., Govorin A.V., Mudrov V.A., Kalinkina T.V., Medvedeva N.A., Kudryavtseva Y.V. Changes in cardiac hemodynamic parameters in patients after COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(6):5300. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5300

Поступила 24.08.2023
Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Ярославская Елена Ильинична — д-р мед. наук, заведующая лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

Гаранина Валерия Дмитриевна — врач-кардиолог консультативного отделения, младший научный сотрудник лаборатории клинко-диагностических и молекулярно-генетических исследований, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0002-9232-5034>

Широков Никита Евгеньевич — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Криночкин Дмитрий Владиславович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0003-4993-056X>

Осокина Надежда Александровна — младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0002-8146-459X>

Коровина Ирина Олеговна — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0002-8146-459X>

Мигаева Анастасия Викторовна — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0002-0793-2703>

Сапожникова Анастасия Дмитриевна — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0003-0961-2348>

Петелина Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр, <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Information about the authors

Elena I. Yaroslavskaya — MD, PhD, Head of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0003-1436-8853>

Valeria D. Garanina — consultative cardiologist, junior researcher of Laboratory of Clinical Diagnostic and Molecular Genetic Research, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0002-9232-5034>

Nikita E. Shirokov — MD, PhD, scientific researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Dmitry V. Krinochkin — MD, PhD, senior scientific researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0003-4993-056X>

Nadezhda A. Osokina — junior researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0002-3928-8238>

Irina O. Korovina — laboratory researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0002-8146-459X>

Anastasia V. Migacheva — laboratory researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0002-0793-2703>

Anastasia D. Sapozhnikova — laboratory researcher of Instrumental Diagnostics Laboratory, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0003-0961-2348>

Tatyana I. Petelina — MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center, <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Зайцев А.Е.¹, Асанов О.Н.¹, Сандалов Е.Ж.², Зайцева А.В.³

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЭРБИЕВОГО ЛАЗЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

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

²ФГКУ «354-й Военно-клинический госпиталь» Минобороны России, Екатеринбург, Россия

³ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, Россия

*Хронические раны являются весьма распространенной хирургической патологией. Некоторые виды лазерного излучения позволяют эффективно санировать раны и стимулировать процессы заживления. Высокоинтенсивный эрбиевый лазер способен комплексно воздействовать на ткани во всех фазах раневого процесса, вызывая ускоренное заживление хронических ран. **Цель работы.** Оценить эффективность применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения пациентов с хроническими ранами различного генеза по сравнению с традиционным лечением. **Материал и методы.** Проведен анализ лечения 144 пациентов с хроническими ранами, которые были разделены на две группы. В 1-й группе (n = 71) применялся высокоинтенсивный эрбиевый лазер и перевязки с водорастворимыми мазями. Во 2-й группе (n = 73) проводилась стандартная хирургическая обработка с аналогичными перевязками. Результаты оценивали с помощью визуальной оценки раневых дефектов, планиметрии, бактериологического, цитологического исследований, оценки переносимости процедуры и выраженности болевого синдрома до и после лечения. **Результаты.** У пациентов 1-й группы достоверно раньше выявляли признаки заживления, а также чаще фиксировали случаи полной эпителизации ран. Лазерная обработка способствовала более эффективной деконтаминации раневых дефектов, а в цитологической картине чаще наблюдали признаки регенерации тканей. Пациенты лучше переносили применение эрбиевого лазера, чем хирургическую обработку, однако выраженность болевого синдрома после лечения не отличалась в группах. **Заключение.** Исследование подтвердило эффективность применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран. Данный способ может быть рекомендован для использования в хирургической практике наряду с другими техническими и медикаментозными средствами.*

Ключевые слова: эрбиевый лазер; хронические раны; трофические язвы; сахарный диабет; диабетическая стопа; атеросклероз; венозные язвы.

Для цитирования: Зайцев А.Е., Асанов О.Н., Сандалов Е.Ж., Зайцева А.В. Клинический опыт применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран. *Клиническая медицина.* 2024;102(2):147–151.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-147-151>

Для корреспонденции: Зайцев Александр Евгеньевич — e-mail: doc.zaitsev@yandex.ru

Alexander E. Zaitsev¹, Oleg N. Asanov¹, Evgeny Zh. Sandalov², Anastasia V. Zaitseva³

CLINICAL EXPERIENCE OF USING HIGH-INTENSITY ERBIUM LASER FOR THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

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

²354 Military Hospital, Ekaterinburg, Russia

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

*Chronic wounds are a common surgical pathology. Some types of laser radiation allow for effective debridement of wounds and stimulation of healing processes. High-intensity erbium laser can comprehensively affect tissues in all phases of the wound process, leading to accelerated healing of chronic wounds. **The aim of the study** was to evaluate the effectiveness of using high-intensity erbium laser for treating patients with chronic wounds of various origins compared to traditional treatment. **Material and methods:** An analysis of the treatment of 144 patients with chronic wounds was conducted in two groups. In the 1st group (n = 71), a high-intensity erbium laser and dressings with water-soluble ointments were used. In the 2nd group (n = 73), standard surgical treatment with similar dressings was performed. Results were evaluated using visual assessment of wound defects, planimetry, bacteriological and cytological studies, assessment of procedure tolerability, and pain intensity before and after treatment. **Results:** patients in the 1st group showed signs of healing significantly earlier and more frequently achieved complete epithelialization of wounds. Laser treatment contributed to more effective decontamination of wound defects, and signs of tissue regeneration were more frequently observed in cytological images. Patients tolerated erbium laser treatment better than surgical treatment, although pain intensity after treatment did not differ between groups. **Conclusion:** The study confirmed the effectiveness of using high-intensity erbium laser for treating chronic wounds. This method can be recommended for use in surgical practice alongside other technical and pharmacological tools.*

Key words: erbium laser; chronic wounds; trophic ulcers; diabetes; diabetic foot; atherosclerosis; venous ulcers.

For citation: Zaitsev A.E., Asanov O.N., Sandalov E.Zh., Zaitseva A.V. Clinical experience of using a high-intensity erbium laser for the treatment of chronic wounds. *Klinicheskaya meditsina.* 2024;102(2):147–151.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-147-151>

For correspondence: Alexander E. Zaitsev — e-mail: doc.zaitsev@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей традиционно занимают лидирующие позиции в структуре общехирургической патологии [1–3]. Увеличение доли сосудистых и эндокринных заболеваний, а также повышение среднего возраста населения приводит к росту количества пациентов с хроническими ранами и трофическими язвами различного генеза [4–6]. Кuration таких больных, как правило, требует длительного времени и значительных экономических затрат [7].

В ряде различных методов лечения хронических ран определенное место занимает лазерное излучение, при определенных параметрах которого можно эффективно санировать раны и стимулировать процессы заживления [8–10]. Некоторые виды лазерных аппаратов способны комплексно воздействовать на ткани и применимы во всех фазах раневого процесса [11, 12].

Высокоинтенсивный эрбиевый лазер с длиной волны 2,94 мкм и плотностью энергии до 20 Дж/см² в режиме ультракоротких (около 300 с) импульсов позволяет производить контролируруемую некрэктомию и санацию раны путем выпаривания (абляции). При этом нет термического повреждения подлежащих тканей, что выгодно отличает данный тип лазеров от остальных. Следствием такого воздействия является эффективное удаление раневого детрита, нежизнеспособных тканей и микробных биопленок. Также в эрбиевом лазере имеется режим пространственно-модулированной абляции, или SMA-режим, суть которого заключается в преобразовании лазерного излучения в механические волны, распространяющиеся вглубь тканей. Интерференция таких волн вызывает эффект резонанса на глубине до 6 мм и создает участки микротравматизации в дерме, благодаря чему инициируются механизмы ускоренной регенерации. Работа лазера в SMA-режиме позволяет стимулировать заживление во второй и третьей фазах раневого процесса [13–15].

Эффективность метода в отношении влияния его на раневую процесс была подтверждена авторами ранее в рамках экспериментального исследования, проведенного на модели трофической гнойной раны у крыс (Патент РФ № 2753955 от 24.08.2021). Результаты визуальной оценки, планиметрии, бактериологического и цитологического исследований позволили судить об успешной элиминации возбудителя и ускоренном заживлении раневых дефектов. Важнейшей частью эксперимента было морфологическое исследование, в котором при помощи световой и электронной микроскопии была доказана способность эрбиевого лазера разрушать биопленочные структуры микроорганизмов, не вызывая при этом повреждения окружающих тканей.

Цель исследования — оценить эффективность применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения пациентов с хроническими ранами по сравнению с традиционными методами лечения.

Материал и методы

В исследовании проведен анализ обследования, лечения и наблюдения 144 пациентов с длительно незажи-

вающими раневыми дефектами, возникшими на фоне синдрома диабетической стопы, венозной недостаточности и облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Больные проходили стационарное и амбулаторное лечение на базе отделения гнойной хирургии НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого (г. Красногорск), клиники «Линлайн» (г. Екатеринбург) с 2018 по 2021 г.

Среди пациентов было 94 (65,3%) мужчины и 50 (34,7%) женщин от 27 до 84 лет. Средний возраст составил $55,8 \pm 13,3$ года. Количество больных с различными формами синдрома диабетической стопы составило 75 (52,1%) человек, с венозными язвами 45 (31,3%) человек и с язвами на фоне облитерирующего атеросклероза 24 (16,7%) человека. У всех пациентов были одиночные, сливные или множественные раневые дефекты нижних конечностей площадью от 3 до 65 см², длительность которых была в диапазоне от 3 до 54 мес. Перед началом местного лечения у пациентов устраняли или минимизировали факторы, влияющие на формирование хронических ран (обеспечивали нормализацию уровня глюкозы, снижение степени венозного застоя, улучшение артериального кровотока в нижних конечностях, в т.ч. и оперативным путем).

В соответствии с дизайном исследования все пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, диагнозу, сопутствующим заболеваниям, а также длительности и размерам раневых дефектов. В 1-й (основной) группе ($n = 71$) раны обрабатывались высокоинтенсивным эрбиевым лазером в двух режимах в соответствии с фазой раневого процесса совместно с применением водорастворимых мазей (левомеколь). Во 2-й (контрольной) группе ($n = 73$) раневые дефекты изначально подвергались традиционной хирургической обработке (удаление фибрина и некротических тканей острым путем) и далее перевязывались с использованием водорастворимых мазей, как в основной группе. Период наблюдения составил 30 сут, а лазерная обработка ран и перевязки осуществлялись через день. Незажившие к концу периода наблюдения раны с большой площадью подготавливали к дермопластике свободным аутоотрансплантатом.

Критериями исключения служили: острые инфекционные заболевания, активный гнойный процесс, тяжелое состояние и вынужденное положение больного, декомпенсация хронических заболеваний, онкологический диагноз, иммунодефицит, беременность, а также глубокие раны с труднодоступными для лазерной обработки зонами.

Сравнительный анализ эффективности лечения хронических ран в группах проводили с помощью визуальной оценки динамики раневого процесса (определение сроков очищения ран, появления зрелых грануляций и начала краевой эпителизации), планиметрии (по цифровым фотографиям с помощью компьютерной программы *ImageJ*), определения размеров (малые — до 5 см², средние — от 5 до 20 см², крупные — от 20 до 50 см² и обширные — более 50 см²) и средней глубины ран, бактериологического исследования (уровень обсеме-

ненности анализировали полуколичественным методом с диапазонами: 0 — нет роста; + — до 10^3 КОЕ; ++ — от 10^3 до 10^5 КОЕ; +++ — более 10^5 КОЕ с видовым определением раневой микрофлоры), цитологического исследования мазков-отпечатков раневой поверхности по методу М.П. Покровской и М.С. Макарова (с определением типа цитограммы) на 1-е, 15-е и 30-е сутки наблюдения. Субъективную оценку проводили с помощью опросника 10-балльной вербальной шкалы оценки боли (*Verbal Descriptor Scale*, 1990) до и после проведенного лечения, а также оценивали переносимость процедуры применения лазера и традиционной хирургической обработки с помощью специальной 4-балльной шкалы (1 — безболезненно, 2 — легкая болезненность, 3 — умеренная болезненность, 4 — выраженная болезненность).

Все изложенные клинические и демографические показатели представляли в виде количественных распределений и простых процентных соотношений. Для определения нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилка. При сравнении двух независимых групп с ненормальным распределением использовали: для количественных признаков — U-критерий Манна–Уитни, для качественных признаков — χ^2 (с поправкой Йетса при менее 10 единиц наблюдения и двусторонний критерий Фишера при менее 5). Статистически достоверными различия считали при уровне $p < 0,05$. Для обработки данных и проведения методов статистического анализа было использовано программное обеспечение *Statistica 10.0*.

Результаты

По результатам визуальной оценки раневого процесса очищение от детрита наступало достоверно раньше ($p < 0,05$) в 1-й группе (на $3,93 \pm 1,35$ сут) по сравнению со 2-й (на $5,44 \pm 2,19$ сут). Возникновение свежих грануляций (на $6,24 \pm 1,5$ сут) и начальные признаки краевой эпителизации (на $8,52 \pm 1,9$ сут) также происходило быстрее ($p < 0,05$) в группе применения лазера, чем аналогичные показатели ($7,71 \pm 2,22$ сут и $10,4 \pm 3,05$ сут) в контрольной группе.

Изначально размеры ран у пациентов обеих групп были сопоставимы между собой ($p > 0,05$). В конце периода лечения и наблюдения, на 30-е сутки, в 1-й группе полное заживление раневых дефектов наблюдалось в 56% случаев, в то время как во 2-й группе полная эпителизация наблюдалась у 26% больных ($p < 0,05$). Одна-

ко такие результаты не означали двукратное преимущество лазерной обработки по сравнению с традиционным лечением, о чем свидетельствовало соотношение размеров незаживших ран. На 30-е сутки у пациентов среди незаживших дефектов преобладали малые, при этом значительно чаще они встречались во 2-й группе ($p < 0,05$). Соотношение других размеров ран оставалось сопоставимым в группах ($p > 0,05$), а среди обширных дефектов сохранялся лишь один, который наблюдали в группе традиционного лечения (табл. 1).

К концу периода наблюдения показатели средней площади и средней глубины среди незаживших ран в 1-й группе несколько превосходили аналогичные показатели во 2-й группе, однако достоверно значимых различий между ними выявлено не было ($p > 0,05$).

Совокупность данных, полученных в ходе визуальной оценки и планиметрии, указывала на то, что процессы заживления происходили в обеих группах на фоне лечения, однако применение высокоинтенсивного эрбиевого лазера ускоряло смену физиологических этапов регенерации хронических ран.

Анализ микрофлоры, полученный из ран обеих групп, позволил судить об изначально схожем качественном и количественном составе микроорганизмов, представленных преимущественно монокультурами *St. aureus*, *St. epidermidis*, *E. coli*, *En. faecalis*, *Pr. mirabilis*, *Acinetobacter* spp. ($p > 0,05$). На 15-е сутки в группе лазерной обработки около 66% ран становились стерильными, в то время как в группе традиционного лечения отрицательные посевы наблюдались только в 47% случаев ($p < 0,05$). На 30-е сутки отсутствие флоры наблюдалось в 74% случаев в 1-й группе и в 61% во 2-й группе ($p > 0,05$). Стоит отметить, что в конце периода наблюдения посевы выполняли только у пациентов с незажившими ранами, т.е. у 31 человека в опытной группе и у 54 человек в группе традиционного лечения (табл. 2).

Цитологическое исследование ран в 1-е сутки наблюдения показало схожую картину раневого процесса в обеих группах с преобладанием дегенеративно-воспалительного типа цитограмм ($p > 0,05$). На 15-е сутки этот тип цитограмм в 3 раза реже встречали в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,05$), при этом наиболее часто наблюдали воспалительно-регенераторный тип, особенно в группе лазерного лечения ($p < 0,05$). На 30-е сутки среди всех пациентов с незажившими ранами, преимущественно

Таблица 1. Сравнение групп по количеству заживших и размерам незаживших ран

Table 1. Comparison of groups by the number of healed wounds and the size of unhealed ones

Показатели/Indicators	Общая группа Total group (n = 144)	1-я группа Group 1 (n = 71)	2-я группа Group 2 (n = 73)	p	
Зажившие раны/Healed wounds, n (%)	59 (41,0)	40 (56,3)	19 (26,0)	< 0,001	
Размеры незаживших Sizes of unhealed Wounds, n (%)	Малые, до 5 см ² /Small, up to 5 cm ²	41 (28,4)	13 (18,3)	28 (38,4)	0,01
	Средние, от 5 до 20 см ² /Medium, from 5 to 20 cm ²	35 (24,3)	15 (21,1)	20 (27,4)	0,38
	Крупные, от 20 до 50 см ² /Large, from 20 to 50 cm ²	8 (5,5)	3 (4,2)	5 (6,8)	0,49
	Обширные, более 50 см ² /Vast, over 50 cm ²	1 (0,7)	–	1 (1,4)	0,32

Таблица 2. Сравнение групп по степени обсемененности ран в динамике
Table 2. Comparison of groups according to wound infection rate over time

Сроки наблюдения Observation period	Группа Group	Обсемененность ран/Wound infection rate, <i>n</i> (%)			
		высокая/high	средняя/moderate	низкая/low	отсутствие роста/no growth
1-е сутки/1 st day	1-я (<i>n</i> = 71)	51 (71,8)	14 (19,7)	4 (5,6)	2 (2,8)
	2-я (<i>n</i> = 73)	44 (60,3)	20 (27,4)	8 (11,0)	1 (1,4)
	<i>p</i>	0,14	0,28	0,25	0,54
15-е сутки/15 th day	1-я (<i>n</i> = 71)	0	4 (5,6)	20 (28,2)	47 (66,2)
	2-я (<i>n</i> = 73)	2 (2,7)	17 (23,3)	21 (28,8)	34 (46,6)
	<i>p</i>	0,16	< 0,001	0,94	0,02
30-е сутки/30 th day	1-я (<i>n</i> = 31)		0	8 (25,8)	23 (74,2)
	2-я (<i>n</i> = 54)	0	4 (7,4)	17 (31,5)	33 (61,1)
	<i>p</i>	–	0,12	0,58	0,22

Таблица 3. Сравнение групп по типу цитогрaмм в динамике
Table 3. Comparison of groups by cytogram type over time

Сроки наблюдения Observation period	Группа Group	Тип цитогрaммы/Cytogram type, <i>n</i> (%)				
		НТ/NT	ДВТ/DIT	ВТ/IT	ВРТ/IRT	РТ/RT
1-е сутки/1 st day	1-я (<i>n</i> = 71)	5 (7,1)	53 (74,6)	13 (18,3)	0	0
	2-я (<i>n</i> = 73)	7 (9,6)	59 (80,8)	7 (9,6)	0	0
	<i>p</i>	0,58	0,37	0,13	–	–
15-е сутки/15 th day	1-я (<i>n</i> = 71)	0	5 (7,1)	21 (29,6)	41 (57,8)	4 (5,6)
	2-я (<i>n</i> = 73)	0	16 (21,9)	27 (37,0)	29 (39,7)	1 (1,4)
	<i>p</i>	–	0,01	0,35	0,03	0,18
30-е сутки/30 th day	1-я (<i>n</i> = 31)	0	0	3 (9,7)	16 (51,2)	12 (38,7)
	2-я (<i>n</i> = 54)	0	0	16 (29,6)	30 (55,5)	8 (14,8)
	<i>p</i>	–	–	0,03	0,73	0,01

Примечание. НТ — некротический тип; ДВТ — дегенеративно-воспалительный тип; ВТ — воспалительный тип; ВРТ — воспалительно-регенераторный тип; РТ — регенераторный тип.
Note. NT — necrotic type; DIT — degenerative-inflammatory type; IT — inflammatory type; IRT — inflammatory-regenerative type; RT — regenerative type.

встречались воспалительно-регенераторный и регенераторный типы мазков, последний из которых наблюдался чаще в основной группе ($p < 0,05$) (табл. 3).

Субъективная оценка переносимости процедуры показала, что лазерная санация ран в режиме абляции проходила безболезненно для 69% пациентов, тогда как традиционная хирургическая обработка не вызывала болевых ощущений лишь у трети пациентов, а в ряде случаев требовала дополнительного обезболивания ($p < 0,05$).

Выраженность болевого синдрома у пациентов обеих групп до лечения значимо не отличалась ($p > 0,05$). Наиболее часто имела место отвлекающая боль (5 из 10), о которой заявили 24 человека в 1-й группе и 30 человек во 2-й группе до начала лечения. В конце периода наблюдения пациенты уже чаще характеризовали боль как легкую (3 из 10), примерно в 40% случаев, без достоверных признаков различия в обеих группах ($p > 0,05$).

Заключение

Полученные в ходе исследования данные подтвердили эффективность применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронических ран различ-

ного происхождения. По сравнению с традиционной хирургической обработкой и стандартными перевязками у пациентов после лазерной обработки достоверно раньше происходил сдвиг раневого процесса с «мертвой точки»: раны быстрее очищались от детрита и фибринозного налета, начинали гранулировать и раньше возникали признаки краевой эпителизации. Полное заживление в течение периода наблюдения происходило только у пациентов с небольшими по площади дефектами, однако в опытной группе эпителизация ран наблюдалась практически вдвое чаще, чем в группе традиционного лечения. При этом усредненные размеры незаживших раневых дефектов были примерно одинаковыми в обеих группах. Переносимость процедуры лазерной обработки была значительно лучше, чем традиционная хирургическая обработка ран острым путем, но выраженность болевого синдрома в конце периода наблюдения не отличалась в группах. Результаты бактериологического и цитологического исследований подтвердили изначально схожую картину по степени обсемененности ран и характеру раневого процесса в обеих группах. Дальнейшие результаты на 15-е и 30-е сутки подтвердили эффективность лечения па-

циентов, однако достоверно более высокие показатели наблюдались в группе применения лазера.

В целом, полученные данные оказались сопоставимы с результатами экспериментального исследования, ранее проведенного авторами. Излучение эрбиевого лазера эффективно разрушало микробные биопленки в экспериментальных ранах и позитивно влияло на раневой процесс, применяясь с современными антисептиками и водорастворимыми мазями. Совокупный опыт, полученный в ходе использования эрбиевого лазера на модели трофической гнойной раны у животных и в клинической работе, подтверждает более высокую эффективность метода по сравнению с традиционным лечением. Предложенный способ лечения ран различного генеза может быть рекомендован для использования в хирургической практике наряду с другими техническими и медикаментозными средствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Соблюдение прав человека и животных. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г., а также этическим стандартам Локального этического комитета ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» (протокол № 247).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jones R.E., Foster D.S., Longaker M.T. Chronic wounds: innovations in diagnostics and therapeutics. *JAMA*. 2018;320(14):1481–1482. DOI: 10.1001/jama.2018.12426. PMID: 30326512
2. Atkin L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management. *Br. J. Community Nurs*. 2019;24(9):26–32. DOI: 10.12968/bjcn.2019.24.Sup9.S26. PMID: 31479336
3. Binder B. Behandlung chronischer Wunden [Treatment of chronic wounds]. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2023;148(4):183–192. DOI: 10.1055/a-1932-8006
4. Haalboom M. Chronic wounds: innovations in diagnostics and therapeutics. *Curr. Med. Chem*. 2018;25(41):5772–5781. DOI: 10.2174/0929867324666170710120556. PMID: 28699502
5. Стяжкина С.Н., Кирьянов Н.А., Байрамкулов Э.Д. и др. Особенности лечения язвенного с синдромом диабетической стопы с учетом изменений в мягких тканях. *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(4):55–58. [Stjzhkina S.N., Kir'janov N.A., Bajramkulov Je.D., et al. Features of treatment of a patient with diabetic foot syndrome taking into account changes in soft tissues. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018.11(4):55–58. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(2).55-58
6. Изосимов В.В., Умеров Э.Э., Грищенко С.Г. Клинико-биохимические аспекты комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2017;(4):52–56. [Izosimov V.V., Umerov E.E., Grivenko S.G. Clinical and biochemical aspects of complex therapy of complicated forms of chronic venous insufficiency of lower extremities. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2017;(4):52–56. (In Russian)]. DOI: 10.21626/vestnik/2017-4/10
7. Olsson M., Järbrink K., Divakar U., Bajpai R., Upton Z., Schmidtchen A., Car J. The humanistic and economic burden of chronic wounds: A systematic review. *Wound Repair. Regen*. 2019;27(1):114–125. DOI: 10.1111/wrr.12683. PMID: 30362646
8. Santana C., Fatima D., Silva T. et al. Tissue Responses to Post-operative Laser Therapy in Diabetic Rats Submitted to Excisional Wounds. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122042. DOI: 10.1371/journal.pone.0122042
9. Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский совет*. 2016;(10):148–154. [Obolenskij V.N. Modern methods of treatment of chronic wounds. *Medicinskij sovet*. 2016;(10):148–154. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
10. Насыров М.В., Лукьянчиков В.Н. Фотодинамическая терапия при лечении венозных трофических язв. *Интерактивная наука*. 2016;(10):45–47. [Nasyrov M.V., Luk'yanchikov V.N. Photodynamic therapy in the treatment of venous trophic ulcers. *Interaktivnaya nauka*. 2016;(10):44–47. (In Russian)]. DOI: 10.21661/i-115076
11. Milne T.J., Coates D.E., Leichter J.W., Soo L., Williams S.M., Seymour G.J., Cullinanet M.P. Periodontopathogen levels following the use of an Er:YAG laser in the treatment of chronic periodontitis. *Aust. Dent. J*. 2016;61(1):35–44. DOI: 10.1111/adj.12306
12. Luis R.M., Stephen S., Davis B.S. et al. Assessment of ablative fractional CO₂ laser and Er:YAG laser to treat hypertrophic scars in a red duroc pig model. *Journal of Burn Care & Research*. 2018;39(6):954–962. DOI: 10.1093/jbcr/iry012
13. Пикерия И.И., Земляник А.Н., Хомченко В.В. Возможность регенерации печени у экспериментальных животных с индуцированным циррозом при воздействии пространственно модулированного излучения эрбиевого лазера. *Новости хирургии*. 2015;23(2):131–137. [Pikirenia I.I., Zemlyanik A.N., Khomchenko V.V. The Ability to Regenerate the liver in experimental animals with induced cirrhosis under the influence of the spatially modulated erbium laser. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(2):131–137. (In Russian)].
14. Alcolea J.M., Hernández E., Martínez-Carpio P.A., Vélez M., Khomchenko V., Sola A., Trelles M.A. Treatment of chronic lower extremity ulcers with A New Er: yag laser technology. *JMLL*. 2017;26(3):211–222. DOI: 10.5978/islsm.17-OR-17
15. Зайцев А.Е., Асанов О.Н. Перспективы применения высокоинтенсивного эрбиевого лазера для лечения хронического раневого процесса. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2021;2(16):128–131. [Zajcev A.E., Asanov O.N. The perspectives for of applications of the high-intensity erbium laser for treatment of chronic wounds. *Vestnik NMHC im. N.I. Pirogova*. 2021;2(16):128–131. (In Russian)]. DOI: 10.25881/20728255_2021_16_2_128

Поступила 29.09.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Зайцев Александр Евгеньевич — начальник хирургического отделения филиала №1 ФГКУ «419 ВГ» Минобороны России (г. Ейск), внешний соискатель кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России (филиал, г. Москва), <http://orcid.org/0000-0001-8728-6870>, SPIN: 4831-3770

Асанов Олег Николаевич — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры хирургии с курсом онкологии и лучевой диагностики ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России (филиал, г. Москва), <http://orcid.org/0000-0002-4741-3932>, SPIN: 5873-2280

Сандалов Евгений Жоржович — врач-хирург ФГКУ «354 ВКГ» Минобороны России, SPIN: 6536-8211

Зайцева Анастасия Валерьевна — студент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-9805-3543>

Information about the authors

Alexander E. Zaitsev — Head of the Surgical Department of the branch No. 1 of the “419 Military Hospital” of the Ministry of Defense of Russia (Yeysk); external candidate of the Department of Surgery with a course of Oncology and Radiation Diagnostics of the Military Medical Academy (Moscow branch), <http://orcid.org/0000-0001-8728-6870>, SPIN: 4831-3770

Oleg N. Asanov — PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgery with the course of Oncology and Radiation Diagnostics of the Military Medical Academy (Moscow branch), <http://orcid.org/0000-0002-4741-3932>, SPIN: 5873-2280

Evgeny Zh. Sandalov — surgeon of 2354 Military Hospital, (Yekaterinburg), SPIN: 6536-8211

Anastasia V. Zaitseva — student of Astrakhan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <http://orcid.org/0000-0002-9805-3543>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Обоснование. Знание отличий ответа на терапию фенотипов обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) необходимо для улучшения результатов лечения. **Цель работы:** определить наиболее эффективные дополнительные фармакологические методы при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ. **Материал и методы.** В наблюдательное исследование включены больные, госпитализированные с обострением ХОБЛ с вирусной ($n = 60$) и вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, и группа сравнения — с обострением ХОБЛ с бактериальной инфекцией ($n = 60$). Диагноз ХОБЛ основывался на спирографических критериях, вирусной инфекции — по результатам ПЦР-РВ мокроты на РНК респираторных вирусов. Лечение проводилось в реальной клинической практике. Группы сопоставимы по применению системных глюкокортикоидов, короткодействующих бронхолитиков. Оценивали одышку по индексу TDI (первичная точка), функцию легких (спирография, диффузионная способность по монооксиду углерода), толерантность к нагрузке (тест 6-минутной ходьбы), продолжительность госпитализации (вторичные точки). Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса. **Результаты.** В группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений, в отличие от бактериальных, с достижением TDI +1 были связаны (отношение шансов — ОШ, 95% доверительный интервал — ДИ) следующие виды лечения: фиксированная тройная комбинация (ОШ 2,69; 95% ДИ 1,48–4,90; $p = 0,010$ и ОШ 2,74; 95% ДИ 1,29–3,8; $p = 0,031$), ингаляции 3% раствора натрия хлорида (ОШ 3,64; 95% ДИ 1,45–5,42; $p = 0,001$ и ОШ 3,23; 95% ДИ 2,15–5,43; $p = 0,042$), противовирусные препараты (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,15–3,62; $p = 0,009$ и ОШ 2,76; 95% ДИ 1,31–3,90; $p = 0,008$). В результате лечения наблюдали увеличение DLco/Va, SpO₂ после 6-минутной ходьбы, уменьшение продолжительности госпитализации. **Заключение.** Определение вирус-ассоциированных инфекций — перспективный маркер для определения показаний к назначению длительнодействующих антихолинергических препаратов и бета-адреномиметиков, ингаляционных кортикостероидов, ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида и противовирусных препаратов при обострении ХОБЛ.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких; респираторная вирусная инфекция; тройная терапия в едином ингаляторе; ингаляции гипертонического раствора; противовирусные препараты.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кармановская С.А., Паначева Л.А., Аникина Е.В. Оценка эффективности фармакотерапии обострений хронической обструктивной болезни легких, ассоциированных с вирусной инфекцией. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):152–162.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-152-162>

Для корреспонденции: Котова Ольга Сергеевна — e-mail: ok526@yandex.ru

Lyubov A. Shpagina, Olga S. Kotova, Ilya S. Shpagin, Galina V. Kuznetsova, Evgeny M. Loktin, Anastasia A. Rukavitsyna, Svetlana A. Karmanovskaya, Lyudmila A. Panacheva, Ekaterina V. Anikina

ASSESSMENT OF PHARMACOTHERAPY EFFICACY FOR THE TREATMENT OF EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH VIRAL INFECTION

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Justification. Knowledge of the differences in response to therapy between phenotypes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is necessary to improve treatment outcomes. **Objective:** to determine the most effective additional pharmacological methods for virus-associated exacerbations of COPD. **Material and methods.** The study included patients hospitalized with exacerbations of COPD with viral ($n = 60$) and viral-bacterial ($n = 60$) infections, and a comparison group with exacerbations of COPD with bacterial infection ($n = 60$). The diagnosis of COPD was based on spirometric criteria, viral infection — according to the results of PCR-RV of sputum for RNA of respiratory viruses. Treatment was carried out in real clinical practice. The groups were comparable in the use of systemic glucocorticoids, short-acting bronchodilators. Dyspnea was assessed using the TDI index (primary endpoint), lung function (spirometry, diffusion capacity for carbon monoxide), exercise tolerance (6-minute walk test), length of hospital stay (secondary endpoints). The correlations were determined with the use of Cox proportional hazards model. **Results.** In the groups with virus-associated and viral-bacterial exacerbations, unlike bacterial exacerbations, the following types of treatment were associated with achieving TDI +1 (odds ratio — OR, 95% confidence interval — CI): fixed triple combination (OR 2.69; 95% CI 1.48–4.90; $p = 0.010$ and OR 2.74; 95% CI 1.29–3.80; $p = 0.031$), inhalation of 3% sodium chloride solution (OR 3.64; 95% CI 1.45–5.42; $p = 0.001$ and OR 3.23; 95% CI 2.15–5.43; $p = 0.042$), antiviral drugs (OR 2.91; 95% CI 1.15–3.62; $p = 0.009$ and OR 2.76; 95% CI 1.31–3.90; $p = 0.008$). As a result of treatment, an increase in DLco/Va, SpO₂ after a 6-minute walk, and a decrease in the length of hospital stay were observed. **Conclusion.** Detection of virus-associated infections is a promising marker for determining indications for prescribing long-acting anticholinergic drugs and beta-adrenomimetics, inhaled corticosteroids, inhalations of hypertonic sodium chloride solution, and antiviral drugs for exacerbations of COPD.

Key words: exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; respiratory viral infection; triple therapy in a single inhaler; inhalation of hypertonic solution; antiviral drugs.

For citation: Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Karmanovskaya S.A., Panacheva L.A., Anikina E.V. Assessment of pharmacotherapy efficacy for the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease associated with viral infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):152–162.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-152-162>

For correspondence: Olga S. Kotova — e-mail: ok526@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.09.2023
Accepted 24.10.2023

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — неотложное, потенциально жизнеугрожающее состояние [1]. Несмотря на большой интерес к проблеме со стороны исследователей и практикующих врачей, результаты лечения остаются неудовлетворительными. Смертность составляет 9% [2] (до 18% в группе больных, госпитализированных в отделение реанимации [3]). Так как обострение — гетерогенное состояние [1], индивидуализация терапии на основании фенотипирования представляет возможность улучшить исходы.

В 48,8% случаев триггером обострения ХОБЛ является респираторная вирусная инфекция [4]. Вирусы влияют на биомеханизмы воспаления и фенотип обострения [4, 5]. Патогенетической основой обострения ХОБЛ является внезапное повышение активности воспаления дыхательных путей, приводящее к увеличению степени бронхообструкции и «воздушных ловушек» из-за отека слизистой, продукции мокроты, бронхоспазма [6]. В соответствии с биомеханизмами развития основными лекарственными средствами для лечения обострений ХОБЛ являются короткодействующие бронхолитики, антибактериальные препараты и глюкокортикоиды [1]. Клиническими рекомендациями установлено, что терапию длительнодействующими бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) в период обострения необходимо продолжить [1]. Влияние препаратов для длительной терапии ХОБЛ на результат лечения непосредственно обострений изучено недостаточно. Исходя из механизма действия указанных лекарственных средств, можно предположить, что их назначение при обострении способствует достижению положительного результата.

Обострение ХОБЛ характеризуется усилением кашля и продукции мокроты. Решение о применении препаратов, влияющих на секрецию и реологические свойства мокроты, принимается индивидуально [1]. При этом фенотипы с наибольшей пользой от применения муколитических средств четко не определены, нет данных сравнительной эффективности различных препаратов этой группы.

Несмотря на значимость вирусной инфекции для развития обострений, все еще неясной остается применимость противовирусной терапии [7].

Цель исследования: определить наиболее эффективные дополнительные фармакологические методы при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ.

Материал и методы

Проведен анализ эффективности терапии, назначенной в реальной клинической практике, в трех группах больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ. В зависимости от этиологии обострения сформированы 2 основные исследуемые страты — обострение ХОБЛ

с вирусной ($n = 60$) и вирусно-бактериальной ($n = 60$) инфекцией, группа сравнения — обострение ХОБЛ с бактериальной ($n = 60$) инфекцией.

Критерии включения в исследования: информированное согласие больного на участие; ранее установленный диагноз ХОБЛ, соответствующий спирографическому критерию — отношение постбронходилаторных объемов форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) равно или меньше 0,7 [1]; госпитализация в стационар в связи с обострением ХОБЛ не позднее 3 сут от начала явного ухудшения респираторных симптомов, наличие данных спирографического исследования, выполненного в рамках диспансерного наблюдения больного ХОБЛ не ранее чем за 52 нед. до визита; до обострения значения постбронходилаторного ОФВ1 30–79%.

Критерии невключения: потребность в длительной кислородотерапии или домашней неинвазивной вентиляции легких до обострения; другие, кроме ХОБЛ, хронические заболевания бронхолегочной системы; пневмония в день госпитализации; злокачественные новообразования; сердечная недостаточность III стадии; хроническая болезнь почек С5; цирроз печени, класс В и С по Чайлду–Пью.

Обострением ХОБЛ считали острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии [1].

Пациента распределяли в страту обострений с вирусной инфекцией при наличии положительного результата исследования мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на РНК вирусов гриппа А и В, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса SARS-CoV-2, в страту с бактериальной инфекцией — при преобладании нейтрофилов при цитологическом исследовании ЖБАЛ или мокроты, положительном результате теста на прокальцитонин иммунохроматографическим методом, при выявлении бактериального агента стандартным культуральным методом, в страту с вирусно-бактериальной инфекцией — при наличии одновременно маркеров и вирусной, и бактериальной инфекции.

Анализируемый период наблюдения составил 10 дней от момента поступления (начала терапии). Всем больным исходно оценивали тяжесть одышки по индексу BDI, далее ежедневно — по индексу TDI [8], в день 1-й и 10-й выполнены спирография с пробой с бронхолитиком [9] (спирограф MAC2-C, «Белинтелмед», Республика Беларусь), исследование диффузионной способности лег-

ких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (DLco/Va) (бодиплетизмограф PowerCube Body, Shiller, Германия) [10], тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) [11], оценка газового состава артериальной крови (анализатор ОПТИ (ОПТИ Medical Systems, США)), пульсоксиметрия в покое при дыхании атмосферным воздухом, исследование общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, фибриногена методом Клаусса, С-реактивного белка методом твердофазного иммуноферментного метода.

Первичная конечная точка исследования — время до достижения значения TDI минимум +1 балл. Вторичные конечные точки — динамика TDI, ОФВ1, DLco/Va, дистанции ТШХ, сатурации и одышки по шкале Борга после ТШХ, изменение числа эозинофилов крови, фибриногена, СРБ, парциальное напряжение кислорода артериальной крови через 10 дней от начала лечения, продолжительность госпитализации.

Статистический анализ. Программное обеспечение статистического анализа — Statistica 9 и SPSS 24. Уровень значимости для отклонения нулевой гипотезы $p < 0,01$ при сравнении трех групп с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений, $p < 0,05$ при сравнении двух групп. Нормальность распределения данных оценивали методом Колмогорова–Смирнова. Выполнены следующие описательные статистические методы: расчет медианы и межквартильного интервала, данные представлены в виде Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), определение долей для ординальных и номинальных переменных, результат представлен в процентах. Независимые группы по непрерывным переменным сравнивали методом Крускала–Уоллиса, по качественным — при помощи критерия χ^2 . Взаимосвязи определяли методом пропорциональных рисков Кокса, многофакторные модели построены методом последовательного включения переменных, начиная с переменной с наибольшим значением коэффициента регрессии в однофакторном анализе. При корреляции переменных между собой в расчете регрессионных моделей учитывали только одну из них. Для исключения вмешивающихся факторов в модели включали параметры: суммарная доза системных глюкокортикоидов, ОФВ1 до обострения. Медиану времени до первичной конечной точки определяли методом Каплана–Майера, различия между группами устанавливали при помощи критерия Гехана.

Этическая экспертиза. При проведении исследования следовали этическим принципам, изложенным в Бюллетене высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека», в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

В группе вирус-ассоциированных обострений из мокроты/ЖБАЛ 45 (75%) больных была выделена РНК риновируса, 15 (25%) — SARS-CoV-2, 12 (20%) — респираторно-синцитиального вируса, 3 (5%) — вирусов гриппа.

В группе вирусно-бактериальных обострений вирусная инфекция была представлена риновирусом в 43 (72%) случаях, респираторно-синцитиальным вирусом в 15 (25%), SARS-CoV-2 в 14 (23,3%), вирусами гриппа в 2 (3%) случаях. Несколько респираторных вирусных агентов было выделено у 25% больных группы обострений с вирусной и 23,3% — с вирусно-бактериальной инфекцией.

У больных группы бактериальных обострений выявляли инфекцию *Str. pneumoniae* у 16 (26,7%) больных, *Staphylococcus aureus* MRSA у 15 (25,0%), *Haemophilus influenzae* у 13 (21,7%), *Staphylococcus aureus* MRSS у 12 (20,0%), *Pseudomonas aeruginosa* у 11 (18,3%), *Moraxella catarrhalis* у 8 (13,3%), *Klebsiella pneumoniae* у 8 (13,3%). В страте вирусно-бактериальных обострений по результатам бактериологического исследования выявляли *Str. pneumoniae* у 19 (31,7%) человек, *Staphylococcus aureus* MRSA у 18 (30,0%), *Haemophilus influenzae* у 16 (26,7%), *Pseudomonas aeruginosa* у 15 (25,0%), *Staphylococcus aureus* MRSS у 9 (15,0%), *Klebsiella pneumoniae* у 9 (15,0%), *Moraxella catarrhalis* у 8 (13,3%). Два и более бактериальных агентов выделено у 36 участников.

Лечение больных соответствовало требованиям Федеральных клинических рекомендаций. Курс короткодействующих бронхолитиков (ипратропия бромид/фенотерол), системные глюкокортикоиды (преднизолон или дексаметазон) получали все исследуемые больные. Суммарная доза системных глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон в исследуемых группах равнялась 210 (180; 280) мг, 200 (180; 240) мг и 210 (200; 240) мг, $p = 0,349$. В группах обострений бактериальной и вирусно-бактериальной природы пациенты получали антибактериальные препараты (амоксциллин — 25 больных, цефтриаксон — 33, амоксициллин/клавулановая кислота — 18, цефотаксим/сульбактам — 17, пиперациллин/тазобактам — 17, лев офлоксацин — 10 человек). Респираторную поддержку (ингаляцию кислорода или неинвазивную вентиляцию легких) проводили 51 (85%) больному с вирус-ассоциированными, 41 (68,3%) с бактериальными и 53 (88,3%) больным с вирусно-бактериальными обострениями.

В группе обострений с вирусной инфекцией фиксированную тройную комбинацию длительнодействующими антихолинергическими (ДДАХЭ)/длительнодействующими бета-2 агонистами (ДДБА)/ингаляционными глюкокортикоидами (ИГКС) назначили 25 (41,7%) больным, из них 3 больных получали терапию в едином ингаляторе до обострения, 8 — ранее получали свободные комбинации трех препаратов, 14 — до обострения принимали ДДАХЭ/ДДБА. В группе бактериальных обострений фиксированную тройную комбинацию назначили 21 (35,0%) больному, из них до обострения данный вид лечения получали 4 человека, свободную тройную комбинацию — 5, ДДАХЭ/ДДБА — 12. В группе вирусно-бактериальных обострений ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе назначены 23 (38,3%) больным, из них до индексного события фиксированную тройную комбинацию принимали 2, свободную тройную

комбинацию — 9, ДДАХЭ/ДДБА — 12 человек. Применяемые препараты тройной терапии в едином ингалято-ре — гликопиррония бромид/формотерол/будесонид — у 11 и умеклидиния бромид/вилантерол/флутиказона фураат — у 58 человек.

Свободную тройную комбинацию назначи-ли 20 (33,3%) больным с вирус-ассоциированными обо-стрениями (до индексного события 7 получали тройную терапию, 13 — двойную бронходилатацию), 22 (36,7%) больным с бактериальными обострениями (до ин-дексного события 5 человек принимали тройную тера-пию, 17 — ДДАХЭ/ДДБА), 19 (31,7%) участникам груп-пы вирусно-бактериальных обострений (до индексного события 8 получали тройную терапию, 11 — двойную бронходилатацию). Применяемые схемы: будесонид/

формотерол плюс тиотропия бромид у 18, будесонид плюс тиотропия бромид/олодатерол у 13 и будесонид плюс умеклидиний/индакатерол у 30 больных.

Двойную бронхолитическую терапию продол-жали 15 (25%) больных с вирус-ассоциированны-ми обострениями, 17 (28,3%) — с бактериальны-ми, 18 (30,0%) — с вирусно-бактериальными. Применяли препараты тиотропия бромид/олодатерол у 17 и умекли-диний/индакатерол — у 33 больных.

Муколитическая терапия была назначена 58 (96,7%) больным группы обострений с вирусной инфек-цией, 60 (100%) — группы с бактериальной и 57 (95%) — группы с вирусно-бактериальной инфекцией. Приме-няли ингаляции 3% раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом у 23 (38,3%) больных вирус-ассоцииро-

Таблица 1. Исходная характеристика больных
Table 1. Initial characteristics of patients

Параметр/Parameter	Обострения ХОБЛ/Exacerbations of COPD			p
	с вирусной инфекцией with a viral infection, n = 60	с бактериальной инфекцией with a bacterial infection, n = 60	с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection, n = 60	
Пол/Gender				
Мужчины/man, n (%)	57 (95)	55 (91,7)	56 (93,3)	0,405
Женщины/woman, n (%)	3 (5)	5 (8,3)	4 (6,7)	n/n
Возраст, годы/Age, years	52 (48; 55)	56 (52; 58)	51 (48; 56)	0,139
Доля курящих/Proportion of smokers, n (%)	41 (68,3%)	38 (63,3%)	38 (63,3%)	0,749
ОФВ1 до индексного обострения, % FEV1 before index exacerbation, %	59 (57; 62)	58 (56; 62)	58 (55; 62)	0,512
ОФВ1/ФЖЕЛ до индексного обострения, % FEV1/FVC before index exacerbation, %	0,59 (0,55; 0,64)	0,58 (0,56; 0,63)	0,58 (0,55; 0,63)	0,420
BDI, баллы	2 (1; 3)	3 (3; 4)	2 (1; 2)	0,009*
ОФВ1 до начала лечения/FEV1 before treatment, %	49,0 (45,4; 53,9)	42,5 (36,5; 48,2)	38,2 (30,4; 40,6)	0,003*
DLco/Va до начала лечения/DLco/Va before treatment, %	45,2 (40,0; 50,3)	55,8 (47,2; 60,5)	42,7 (38,8; 49,6)	0,009*
SpO ₂ до начала лечения/SpO ₂ before treatment, %	93 (93; 95)	97 (94; 98)	92 (91; 94)	0,002*
PaO ₂ до начала лечения, мм рт. ст. PaO ₂ before treatment, mm Hg	65 (58; 71)	83 (78; 87)	57 (51; 63)	0,002
Частота обострений в предыдущий год Frequency of exacerbations in the previous year	0,90	1,02	0,95	0,248
Индекс массы тела, кг/м ² /Body mass index, kg/m ²	24 (22; 28)	25 (24; 31)	25 (23; 29)	0,163
Коморбидность/Comorbidity, n (%)				
Гипертоническая болезнь/Hypertonic diseases	13 (21,7)	14 (23,3)	15 (25,0)	0,184
Сахарный диабет 2-го типа/Diabetes mellitus type 2	7 (11,7)	10 (16,7)	7 (11,7)	0,092
Хроническая болезнь почек С1–С4 Chronic kidney disease C1–C4	15 (25,0)	17 (28,3)	15 (25,0)	0,596
Сердечная недостаточность/Heart failure	26 (43,3)	25 (41,7)	29 (48,3)	0,340
Ишемическая болезнь сердца — стенокардия напряжения/Coronary heart disease — exertional angina	5 (8,3)	6 (10,0)	4 (6,7)	0,159
Ишемическая болезнь сердца — перенесенная ЧКВ без истории острого инфаркта миокарда и стенокардии на момент исследования/Coronary heart disease — undergone PCI without a history of acute myocardial infarction and angina at the time of the study	9 (15,0)	10 (16,7)	11 (18,3)	0,298
Ишемическая болезнь сердца — перенесенный в прошлом инфаркт миокарда/Coronary heart disease — previous myocardial infarction	7 (11,7)	5 (8,3)	9 (15,0)	0,205

Примечание. * — различия достоверны между всеми группами.
Note. * — differences are significant between all groups.

ванными обострениями, у 25 (41,6%) — с бактериальными, у 24 (40,0%) — с вирусно-бактериальными обострениями, ингаляции амброксола — у 13 (21,7%), 19 (31,7%) и 16 (26,7%), амброксол внутрь — у 22 (36,7%), 16 (26,7%) и 17 (28,3%) больных исследуемых групп.

Противовирусные препараты применяли у 16 (26,7%) наблюдаемых группы обострений с вирусной и у 14 (23,3%) с вирусно-бактериальной инфекцией, умифеновир у 11 и фавипиравир у 19 исследуемых.

Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

В течение 10 дней наблюдения значение индекса TDI +1 балл и более достигнуто у 31 (51,7%) больного группы обострений с вирусной инфекцией, 29 (48,3%) с бактериальной и 35 (58,3%) — с вирусно-бактериальной. Медиана времени до достижения первичной конечной точки, определенная методом Каплана–Майера, составила

в группах обострений с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией 7 сут, в группе бактериальных инфекций — 9 сут, различия статистически незначимы, $p = 0,086$.

По результатам анализа эффективности применявшейся фармакотерапии методом пропорциональных рисков Кокса выявлены различия ответа на терапию обострений ХОБЛ в зависимости от этиологического фактора (вирусная инфекция или бактериальная).

В группе обострений с вирусной инфекцией вероятность достижения первичной конечной точки в течение 10 дней увеличивали фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС, смена терапии на тройную комбинацию во время обострения, ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида/натрия гиалуроната, противовирусные препараты (табл. 2). Прием ингаляционных глюкокортикоидов без учета лекарственной фор-

Таблица 2. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 2. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral infection (univariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,97	2,63	1,42–6,13	6,95	0,008
Свободная тройная комбинация ДДАХЭ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,55	0,58	0,32–2,09	1,81	0,179
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,69	0,50	0,28–2,86	1,97	0,161
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения/Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,77	2,15	1,26–4,89	4,39	0,036
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации ICS as part of a fixed or triple combination	0,69	1,99	1,03–3,44	1,97	0,161
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,82	2,26	1,08–6,96	5,12	0,024
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	-0,153	0,86	0,52–4,95	0,11	0,736
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,55	0,58	0,32–1,84	1,95	0,163
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	0,90	2,47	1,29–3,96	5,94	0,015

Таблица 3. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусной инфекцией (многофакторный анализ)

Table 3. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral infection (multivariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,99	2,69	1,48–4,90	6,57	0,010
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	1,29	3,64	1,45–5,42	11,41	0,001
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	1,07	2,91	1,15–3,62	6,78	0,009

Таблица 4. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с бактериальной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 4. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with bacterial infection (univariate analysis)

Лечение/Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,64	1,89	1,15–2,08	2,84	0,092
Свободная тройная комбинация ДДАХ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ/Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,37	0,69	0,42–1,29	0,91	0,340
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА/Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,27	0,76	0,15–1,65	0,39	0,531
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения/Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,80	2,23	1,08–5,22	3,37	0,066
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации/ICS as part of a fixed or triple combination	0,27	1,31	0,96–1,67	0,39	0,531
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,70	2,02	1,05–3,14	3,51	0,061
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	-0,15	0,86	0,62–1,59	0,15	0,700
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,73	0,48	1,25–3,49	2,21	0,136

Таблица 5. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией (однофакторный анализ)

Table 5. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral-bacterial infection (univariate analysis)

Лечение/ Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	0,74	2,09	1,32–5,03	4,67	0,031
Свободная тройная комбинация ДДАХ/ДББА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ/Free triple combination of LAMA/DBBA and ICS or ICS/LABA and DDACE	-0,51	0,60	0,49–1,27	1,72	0,190
ИГКС в составе фиксированной или тройной комбинации/ICS as part of a fixed or triple combination	0,31	1,37	0,59–2,73	0,66	0,418
Двойная бронходилатация ДДАХЭ/ДДБА Dual bronchodilation LAACE/LABA	-0,31	0,73	0,50–2,14	0,66	0,418
Смена терапии на тройную комбинацию у ранее не получавших ИГКС во время обострения Changing therapy to a triple combination in those who have not previously received ICS during an exacerbation	0,70	2,02	1,18–3,62	4,28	0,039
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	0,69	2,00	1,12–4,82	4,14	0,042
Амброксол ингаляционно/Ambroxol inhalation	0,12	1,12	1,02–4,28	0,10	0,757
Амброксол внутрь/Ambroxol inside	-0,70	0,50	0,18–0,79	2,45	0,118
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	0,82	2,24	1,46–3,94	5,00	0,025

мы (фиксированная или свободная комбинация) не влиял на вероятность увеличения TDI на 1 балл через 10 дней лечения.

По данным многофакторного анализа, фиксированная тройная комбинация, ингаляции 3% натрия хлорида/натрия гиалуроната, противовирусная терапия были независимо ассоциированы с первичной точкой (табл. 3).

В группе бактериальных обострений ни один из анализируемых вариантов лечения не показал преимущества перед другими, все влияли на TDI одинаково (табл. 4).

У больных с вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ наблюдали такие же закономерности ответа на терапию, что и в группе с вирус-ассоциированными (табл. 5 и 6). Также дополнительный эффект обеспечива-

Таблица 6. Взаимосвязь лечения и увеличения TDI минимум на 1 балл через 10 дней терапии обострения ХОБЛ в группе обострений с вирусно-бактериальной инфекцией (многофакторный анализ)**Table 6. Correlation between treatment and increase of TDI by at least 1 point after 10 days of COPD exacerbation therapy in the group with viral-bacterial infection (multivariate analysis)**

Лечение/ Treatment	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Отношение рисков Risk ratio	95% ДИ отношения рисков 95% CI of risk ratio	Статистика Вальда Wald Statistics	p
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС/ Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS	1,01	2,74	1,29–3,86	7,38	0,007
Натрия хлорид 3%/натрия гиалуронат Sodium chloride 3%/sodium hyaluronate	1,17	3,23	2,15–5,43	9,16	0,002
Противовирусная терапия/Antiviral therapy	1,02	2,76	1,31–3,90	7,06	0,008

ли назначение фиксированной тройной комбинации, смена терапии на тройную комбинацию, если до обострения больной не принимал ИГКС, применение в качестве муколитического препарата гипертонического раствора натрия хлорида с гиалуронатом натрия и назначение анти-вирусных средств.

Проанализировано изменение одышки, функции легких, толерантности к нагрузке на фоне лечения фиксированной тройной комбинацией в сравнении с сочетанием ДДАХЭ/ДДБА и ИГКС или ИГКС/ДДБА и ДДАХЭ; у получавших ингаляции натрия хлорида в сравнении с другими вариантами муколитической терапии (табл. 7).

Уменьшение одышки наблюдали на фоне всех вариантов исследуемой терапии. Выраженность эффекта фиксированной тройной комбинации была максимальной в группах вирус-ассоциированных и вирусно-бактериальных обострений, эффекта ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида — в группе вирусно-бактериальных обострений.

На фоне фиксированной тройной комбинации изменение ОФВ₁ было сопоставимым в подгруппах вирусно-бактериальных и бактериальных инфекций и меньше — при вирус-ассоциированных обострениях. Вероятно, это связано с исходно меньшей бронхообструкцией в группе вирусных обострений. При этом были увеличены значения DLco/Va, SpO₂ покоя и после нагрузки, парциального напряжения кислорода артериальной крови, уменьшена одышка после ТШХ при обострениях, связанных с вирусной инфекцией, преимущественно в подгруппе сочетания вирусной и бактериальной инфекции. Максимальное увеличение дистанции ТШХ — у больных с обострениями ХОБЛ бактериальной этиологии, но без различий между подгруппами изучаемой терапии и сравнения. Кроме того, при обострениях с участием вирусной инфекции в подгруппах лечения ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС наблюдали снижение эозинофилии и фибриногена крови.

При стратификации по назначению ингаляций гипертонического раствора натрия хлорида для больных с вирусными обострениями ХОБЛ получен дополнительный положительный результат относительно диффузионной способности легких, SpO₂ покоя, PaO₂, тяжести одышки и SpO₂ после 6-минутной ходьбы, преимущественно в подгруппе вирусно-бактериальных обострений.

Изменения показателей в зависимости от лечения противовирусными препаратами не оценивали в связи с тем, что в большинстве случаев они были назначены одновременно с другой исследуемой терапией.

Применение фиксированной тройной комбинации позволило снизить общую продолжительность госпитализации у больных с вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями. Значения показателя составили соответственно 8 (8; 9) дней в сравнении с 15 (14; 16) днями при лечении тройной терапией в свободных комбинациях и 8 (7; 10) дней в сравнении с 16 (15; 16) днями. Стратификация по виду муколитической терапии или по наличию противовирусной терапии значимых различий не выявила. При бактериальных обострениях исследуемая терапия на продолжительность госпитализации существенно не влияла.

Обсуждение

Клиническая и патогенетическая гетерогенность обострений ХОБЛ [12] требует поиска стратифицирующих признаков, позволяющих выделить более однородные группы больных и увеличить эффективность терапии за счет индивидуализации, повышения точности воздействия на клеточно-молекулярные механизмы. В настоящее время разработаны маркеры, используемые для дифференцированного назначения антибактериальных препаратов, известны принципы формирования подгрупп, нуждающихся в респираторной поддержке. В остальном рекомендации общие для всей популяции больных [1].

В данном исследовании по результатам наблюдения реальной клинической практики определены фармакотерапевтические подходы, позволяющие увеличить вероятность эффективности терапии, оцененной по индексу TDI, уменьшить время до достижения TDI +1: тройная терапия ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе, ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом, противовирусные препараты.

Вирусная инфекция известна как этиологический фактор обострений, формирующий отдельный фенотип [12]. Иммуный ответ на вирус видоизменяет хроническое воспаление, составляющее основу ХОБЛ [13]. В результате происходит изменение клеточно-молекулярных механизмов, определяющее особенности клинических проявлений и ответа на терапию. В том числе

Таблица 7. Изменение симптомов ХОБЛ, функции легких, активности воспаления через 10 дней лечения
Table 7. Changes in symptoms of COPD, lung function, and inflammation activity after 10 days of treatment

Параметр/Parameter	Этиология обострения ХОБЛ/Etiology of exacerbation of COPD								
	с вирусной инфекцией with a viral infection			с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection			с вирусно-бактериальной инфекцией with viral-bacterial infection		
	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>	исследуемая терапия investigational therapy	сравнение comparison	<i>p</i>
Фиксированная тройная комбинация ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в сравнении с применением свободной комбинации Fixed triple combination of DDACE/LABA/ICS versus free combination									
TDI, баллы/points	3 (0; 3) ²	0 (0; 2)	0,008	1 (0; 2) ^{1,3}	1 (0; 1)	0,049	3 (0; 3) ²	1 (0; 2)	0,001
ОФВ1, мл FEV1, ml	172 (152; 184) ^{2,3}	117 (101; 140)	0,001	306 (294; 347) ¹	109 (95; 136)	0,001	310 (286; 342) ¹	118 (103; 127)	0,001
DLco/Va, %	6,3 (5,7; 7,6) ^{2,3}	4,9 (4,6; 5,1)	0,018	2,5 (2,1; 3,0) ^{1,3}	2,0 (1,9; 3,0)	0,132	7,0 (6,1; 8,3) ^{1,2}	5,1 (4,2; 6,3)	0,009
SpO ₂ в покое/SpO ₂ at rest, %	2 (1; 3) ^{2,3}	1 (1; 2)	0,035	1 (1; 2) ^{1,3}	1 (1; 1)	0,214	3 (3; 4) ^{1,2}	2 (2; 3)	0,009
PaO ₂ , мм рт. ст./PaO ₂ , mm Hg	17 (15; 23) ^{2,3}	10 (8; 15)	0,001	10 (5; 12) ^{1,3}	9 (5; 13)	0,306	25 (20; 27) ^{1,2}	19 (17; 23)	0,001
Дистанция ТШХ, м Distance TSH, m	159 (137; 171) ^{2,3}	121 (110; 131)	0,008	175 (151; 192) ^{1,3}	171 (159; 193)	0,006	168 (132; 184) ^{1,2}	125 (105; 138)	0,001
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after TSH, %	5 (2; 5) ^{2,3}	3 (2; 3)	0,009	1 (1; 1) ^{1,3}	0 (0; 1)	0,008	6 (5; 7) ^{1,2}	5 (3; 5)	0,009
Тяжесть одышки по шкале Борга после ТШХ, баллы Severity of shortness of breath according to the Borg scale after TSH, points	-2 (-2; -3) ^{2,3}	-1 (-1; -1)	0,001	-1 (-1; -1) ^{1,2}	-1 (-1; 0)	0,009	-3 (-3; -3) ^{1,2}	-1 (-1; -1)	0,001
Эозинофилия крови, клеток/мкл Blood eosinophilia, cells/μl	-152 (-162; -139) ²	-73 (-86; -52)	0,001	-45 (-32; -61) ^{1,3}	-48 (-39; -60)	0,483	-149 (-165; -128) ²	-78 (-85; -49)	0,001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	-5,2 (-5,8; -4,0)	-3,1 (-3,9; -2,5)	0,001	-2,1 (-3,0; -1,5)	-1,8 (-2,9; -1,5)	0,612	-5,5 (-6,0; -4,2)	-2,8 (-4,0; -2,3)	0,001
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/ml	-3,2 (-3,9; -2,0)	-2,8 (-3,7; -2,0)	0,647	-3,0 (-4,0; -2,5)	-2,8 (-3,7; -2,3)	0,520	-3,3 (-3,5; -2,1)	-3,0 (-4,0; -1,9)	0,841
Ингаляции 3% натрия хлорида/натрия гиалуроната в сравнении с амброксолом или отсутствием муколитической терапии Inhalation 3% sodium chloride/sodium hyaluronate compared with ambroxol or no mucolytic therapy									
TDI, баллы/TDI, points	2 (0; 3) ^{2,3}	0 (0; 2)	0,040	1 (0; 2) ^{1,3}	1 (0; 1)	0,046	2 (2; 3,5) ^{1,2}	0 (0; 1)	0,001
ОФВ1, мл FEV1, ml	110 (90; 182) ^{2,3}	92 (86; 116)	0,022	155 (104; 168) ¹	125 (93; 137)	0,031	162 (98; 101) ¹	102 (95; 130)	0,011
DLco/Va, %	4,5 (4,0; 7,3) ^{2,3}	3,8 (3,1; 4,9)	0,013	2,0 (1,5; 2,6) ^{1,3}	2,0 (1,7; 2,8)	0,144	5,1 (3,7; 5,5) ^{1,2}	3,5 (3,0; 3,8)	0,009
SpO ₂ в покое/SpO ₂ at rest, %	2 (1; 2) ^{2,3}	1 (1; 1)	0,031	1 (1; 2) ^{1,3}	1 (1; 1)	0,074	2 (2; 2) ^{1,2}	1,0 (1; 1)	0,015
PaO ₂ , мм рт. ст./PaO ₂ , mm Hg	10 (10; 12) ^{2,3}	5 (5; 10)	0,029	5 (0; 5) ^{1,3}	5 (0; 5)	0,136	12 (10; 15) ^{1,2}	8 (5; 13)	0,020
Дистанция ТШХ, м Distance TSH, m	127 (113; 145) ^{2,3}	113 (104; 120)	0,005	134 (130; 141) ^{1,3}	131 (125; 140)	0,229	145 (119; 156) ^{1,2}	115 (110; 122)	0,009
SpO ₂ после ТШХ, % SpO ₂ after TSH, %	3 (2; 3) ^{2,3}	1 (1; 2)	0,010	1 (0; 1) ^{1,3}	0 (0; 1)	0,025	3 (3; 4) ^{1,2}	2 (2; 3)	0,025
Тяжесть одышки по шкале Борга после ТШХ, баллы Severity of shortness of breath according to the Borg scale after TSH, points	-2 (-2; -1)	-1 (-1; 0)	0,020	-1 (-1; -1)	-1 (-1; 0)	0,032	-2 (-1; -2)	-1 (-1; 0)	0,009
Эозинофилия крови, клеток/мкл Blood eosinophilia, cells/μl	-68 (-82; -40)	-62 (-85; -51)	0,112	-70 (-85; -42)	-65 (-90; -50)	0,128	-75 (-86; -70)	-69 (-82; -65)	0,098
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	-2,3 (-3,0; -1,8)	-2,2 (-3,0; -1,7)	0,714	-2,0 (-2,8; -1,4)	-1,9 (-2,9; -1,3)	0,685	-2,5 (-3,0; -1,9)	-2,3 (-3,0; -3,0)	0,705
С-реактивный белок, мкг/мл C-reactive protein, μg/ml	-2,5 (-3,1; -1,5)	-2,0 (-2,5; -1,4)	0,131	-1,9 (-2,7; -1,5)	-2,0 (-2,5; -1,3)	0,916	-2,9 (-3,2; -1,7)	-2,0 (-2,8; -1,4)	0,105

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me (Q1; Q3). Сравнение подгрупп исследуемой терапии: ¹ — достоверность отличий от обострений с вирусной инфекцией; ² — достоверность отличий от обострений с бактериальной инфекцией; ³ — достоверность отличий от обострений с вирусно-бактериальной инфекцией, *p* < 0,01.

Note. Data are presented as median and interquartile range – Me (Q1; Q3). Comparison of subgroups of the study therapy: ¹ — reliability of differences from exacerbations with a viral infection; ² — reliability of differences from exacerbations with a bacterial infection; ³ — reliability of differences from exacerbations with a viral-bacterial infection, *p* < 0.01.

для большинства респираторных вирусных инфекций характерно воспаление с эозинофилией [13]. Этот паттерн воспаления чувствителен к глюкокортикоидам [14], эозинофилия крови/мокроты используется в качестве маркера для определения показаний к назначению ИГКС для длительного лечения [1]. Однако данный показатель характеризуется значительной вариабельностью [15], что затрудняет практическое применение в условиях острого состояния. В настоящее время системные глюкокортикоиды составляют основу лечения обострения ХОБЛ и назначаются при всех фенотипах. Доказанные эффекты системных стероидов — уменьшение времени госпитализации и разрешения обострения, уменьшение бронхообструкции и дыхательной недостаточности [16]. В качестве дополнения к системным глюкокортикоидам широко используют ингаляционные формы [1]. В исследуемой когорте больных при обострениях с вирусной инфекцией, в отличие от бактериальных, наблюдали дополнительную эффективность назначения тройной терапии у пациентов, ранее не принимавших ИГКС, а также тройной терапии ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе. Ранее доказано преимущество фиксированной комбинации в том числе для улучшения функции легких при лечении стабильной фазы ХОБЛ [17]. Увеличение эффекта при обострениях, связанных с вирусной инфекцией, в сравнении с результатами лечения бактериальных можно объяснить особенностями биомеханизмов воспаления в ответ на вирус (вероятно, чувствительность к глюкокортикоидам). Лучшая динамика диффузионной способности легких, толерантности к нагрузке и дыхательной недостаточности может быть следствием воздействия ИГКС на интерстициальный компонент воспаления при вирусной инфекции.

По данным литературы, применение муколитиков при обострении ХОБЛ позволяет увеличить вероятность положительного результата лечения, улучшает функцию легких, уменьшает кашель [18]. Назначение в стабильную фазу заболевания ацетилцистеина, карбоцистеина, эрдостеина и амброксола уменьшают риск обострений [19], ингаляции гипертонического раствора натрия хлорида с натрия гиалуронатом улучшают функцию легких [20]. Данное исследование показало возможные преимущества гипертонического раствора натрия хлорида при вирусных обострениях ХОБЛ, особенно при сочетании с бактериальной инфекцией. Влияние на одышку и функцию легких может быть результатом улучшения дренажной функции бронхов.

Также дополнительная эффективность может быть получена при применении противовирусных препаратов. У наблюдаемых больных противовирусная терапия была назначена не позднее 3 сут от появления респираторных симптомов. В целом применение этиотропной терапии при вирус-ассоциированных обострениях ХОБЛ ограничено поздней обращаемостью больных. Действие противовирусных препаратов, предположительно, может быть связано со снижением активности локального и системного воспаления вследствие уменьшения антигенной нагрузки.

Обострения, обусловленные сочетанием вирусной и бактериальной инфекции, продемонстрировали те же закономерности, что и вирус-ассоциированные, за исключением динамики ОФВ1 и дистанции ТШХ, одинаковых с бактериальными обострениями.

Обострение — острое неблагоприятное событие в течение ХОБЛ, признак отсутствия контроля над заболеванием и показание к пересмотру длительной терапии ХОБЛ в сторону усиления активности [1–2]. Полученные данные показывают, что пересмотр целесообразно провести уже в период обострения. Назначение тройной терапии, особенно в едином ингаляторе, позволит не только достигнуть контроля ХОБЛ в отдаленный период, но и увеличить эффективность терапии обострения.

Заключение

При обострениях ХОБЛ с вирусной и вирусно-бактериальной инфекцией применение тройной терапии ДДАХЭ/ДДБА/ИГКС в едином ингаляторе, а также муколитическая терапия гипертоническим раствором хлорида натрия с гиалуроновой кислотой, противовирусные препараты в дополнение к стандартной терапии обострения независимо увеличивают вероятность клинически значимого уменьшения одышки в течение 10 дней.

Назначение «базисной» тройной терапии больным указанных групп, ранее не получавшим ИГКС, уже в период обострения ХОБЛ увеличивает вероятность эффективности лечения.

У больных вирус-ассоциированными и вирусно-бактериальными обострениями ХОБЛ тройная терапия в едином ингаляторе эффективнее свободной комбинации для увеличения DLco/Va, SpO₂ в покое, PaO₂, дистанции ТШХ, SpO₂ после 6-минутной ходьбы, уменьшения одышки после ТШХ, эозинофилии крови, концентрации фибриногена крови, уменьшения времени госпитализации. Применение гипертонического раствора натрия хлорида дополнительно улучшает функцию легких, толерантность к физической нагрузке.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
2. Luo Z., Zhang W., Chen L., Xu N. Prognostic value of neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios for 28-day mortality of patients with AECOPD. *Int. J. Gen. Med.* 2021;14:2839–2848. DOI: 10.2147/IJGM.S312045
3. Brown H., Dodic S., Goh S.S., Green C., Wang W.C., Kaul S., Tiruvoipati R. Factors associated with hospital mortality in critically ill patients with exacerbation of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:2361–2366. DOI: 10.2147/COPD.S168983
4. Choi J., Oh J.Y., Lee Y.S., Hur G.Y., Lee S.Y., Shim J.J., Kang K.H., Min K.H. Bacterial and viral identification rate in acute exacerbation

- of chronic obstructive pulmonary disease in Korea. *Yonsei Med. J.* 2019;60(2):216–222. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.2.216
5. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Герасименко Д.А., Кузнецова Г.В., Кармановская С.А. и др. Клинико-молекулярные особенности вирус-ассоциированных обострений хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский совет*. 2022;16(18):30–39. [Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Gerasimenko D.A., Kuznetsova G.V., Karmanovskaya S.A. et al. Clinical and molecular features of virus-induced acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(18):30–39. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-30-39
 6. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé V., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532–551. DOI: 10.1111/resp.14041
 7. Cafferkey J., Coultas J.A., Mallia P. Human rhinovirus infection and COPD: role in exacerbations and potential for therapeutic targets. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020;14(8):777–789. DOI: 10.1080/17476348.2020.1764354
 8. Mahler D.A., Witek T.J. Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. *COPD*. 2005;2(1):99–103. DOI: 10.1081/copd-200050666
 9. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов». *Пульмонология*. 2023;33(3):307–340. [Kameneva M.Yu., Cherniakov A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S. et al. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society” All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics” All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”. *Pulmonologiya*. 2023;33(3):307–340. (In Russian)]. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340
 10. Graham B.L., Brusasco V, Burgos F, Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
 11. ATS Committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 12. MacDonald M.I., Osadnik C.R., Bulfin L., Leahy E., Leong P., Shafuddin E. et al. MULTI-PHACET: multidimensional clinical phenotyping of hospitalised acute COPD exacerbations. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00198–2021. DOI: 10.1183/23120541.00198-2021
 13. Geo-Parke H., Linden D., Weldon S., Kidney J.C., Taggart C.C. Mechanisms of virus-induced airway immunity dysfunction in the pathogenesis of COPD disease, progression, and exacerbation. *Front Immunol.* 2020;11:1205. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01205
 14. Sivapalan P., Lapperre T.S., Janner J. et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir. Med.* 2019;7:699–709. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30176-6
 15. Abe Y., Suzuki M., Kimura H., Shimizu K., Takei N., Oguma A. et al. Blood eosinophil count variability in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma. *Allergol. Int.* 2023;72(3):402–410. DOI: 10.1016/j.ait.2022.11.012
 16. Walters J.A., Tan D.J., White C.J., Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;3(3):CD006897. DOI: 10.1002/14651858.CD006897.pub4
 17. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J., Fabbri L.M., Wang C., Ichinose M. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018;6(10):747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8
 18. Papadopoulou E., Hansel J., Lazar Z., Kostikas K., Tryfon S., Vestbo J., Mathioudakis A.G. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2023;32(167):220141. DOI: 10.1183/16000617.0141-2022
 19. Poole P., Sathanathan K., Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;5(5):CD001287. DOI: 10.1002/14651858.CD001287.pub6
 20. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности контроля над обострениями хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018;28(3):318–324. [Ignatova G.L., Antonov V.N. New possibilities to control acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2018;28(3):318–324. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-318-324

Поступила 12.09.2023

Принята в печать 24.10.2023

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0871-7551>

Котова Ольга Сергеевна — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-0724-1539>

Шпагин Илья Семенович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-3109-9811>

Кузнецова Галина Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-7428-9159>

Локтин Евгений Михайлович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-7370-6958>

Рукавицына Анастасия Александровна — ассистент кафедры сестринского дела лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-9342-4416>

Кармановская Светлана Александровна — д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0003-3446-8018>

Паначева Людмила Алексеевна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-8230-8141>

Аникина Екатерина Валентиновна — ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-6047-1707>

Information about the authors

Lyubov A. Shpagina — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-0871-7551

Olga S. Kotova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-0724-1539

Ilya S. Shpagin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-3109-9811

Galina V. Kuznetsova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0001-7428-9159

Evgeny M. Loktin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Anaesthesiology and CCM of the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID 0000-0002-7370-6958

Anastasiya A. Rukavitsyna — Assistant at the Department of Nursing, Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID 0000-0001-9342-4416

Svetlana A. Karmanovskaya — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0003-3446-8018

Lyudmila A. Panacheva — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical

Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-8230-8141

Ekaterina V. Anikina — Assistant at the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, ORCID: 0000-0002-6047-1707

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Богомолова Е.А.

ДИСТАНЦИОННОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

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

Цель — оценить эффективность и удовлетворенность пациентов с бронхиальной астмой (БА) работой программного продукта дистанционного мониторинга «АСТМАТЕСТ». **Материал и методы.** Разработан специализированный веб-сайт «АСТМАТЕСТ» — www.asthmatest.ru, предназначенный для проведения дистанционного и своевременного телемониторинга состояния здоровья пациентов с уже верифицированной БА. Проведено открытое проспективное сравнительное исследование на базе педиатрического отделения Городской детской клинической больницы г. Уфа с ноября 2022 г. по апрель 2023 г. В исследование были включены 2 группы пациентов, схожие по возрастным-демографическим показателям: основную группу составили 38 (57,8%) детей, родители которых согласились использовать информационную систему веб-сайта «АСТМАТЕСТ» в сочетании с традиционными его методами, в контрольную группу вошли 34 (43,2%) ребенка, родители которых отказались от применения программного продукта в силу разных причин. Анализ эффективности удаленного мониторинга проводился по сравнению показателей утренней и вечерней пикфлоуметрии, данных отчетов о контроле симптомов. Удовлетворенность работой и использованием технологии дистанционного мониторинга веб-сайта «АСТМАТЕСТ» пациентами с БА и их родителями оценивалась путем социологического опроса методом анкетирования. **Результаты.** В основной группе исследования уменьшилась доля пациентов с тяжелым течением БА до 18,42% за счет увеличения доли пациентов с легкой (до 34,21%) и средней (47,37%) степенью тяжести БА. В контрольной группе уменьшилась доля пациентов с легкой БА до 40,74% за счет увеличения доли пациентов со средней (до 44,44%) и тяжелой (14,82%) степенью тяжести. **Заключение.** В ходе анкетирования пациентов основной группы с помощью специально составленного опросника было выявлено, что большинство пациентов и их родителей/законных представителей готовы в дальнейшем использовать разработанный программный продукт для оценки уровня контроля заболевания и приверженности к рекомендациям и назначениям врача.

Ключевые слова: бронхиальная астма; контроль; дети; астматест; мониторинг.

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Богомолова Е.А. Дистанционное мониторирование течения бронхиальной астмы у детей. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):163–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-163-171>

Для корреспонденции: Гафурова Рита Ринатовна — e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

Rezeda M. Fayzullina, Rita R. Gafurova, Ekaterina A. Bogomolova

REMOTE MONITORING OF THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Ufa, Russia

Aim: to evaluate the effectiveness and satisfaction of patients with bronchial asthma (BA) using the remote monitoring software product “ASTMATEST”. **Materials and methods.** A specialized website “ASTMATEST” — www.asthmatest.ru was developed for conducting remote and timely telemonitoring of the health status of patients with verified BA. An open prospective comparative study was conducted at the pediatric department of the City Children’s Clinical Hospital in Ufa from November 2022 till April 2023. The study included 2 groups of patients, similar in age and demographic indicators: the main group consisted of 38 (57.8%) children whose parents agreed to use the information system of the website “ASTMATEST” in combination with its traditional methods, the control group included 34 (43.2%) children whose parents refused to use the software product due to various reasons. The effectiveness of remote monitoring was analyzed by comparing the morning and evening peak flow meter readings, symptom control report data. Satisfaction with the work and use of the remote monitoring technology of the website “ASTMATEST” by patients with BA and their parents was assessed through a sociological survey using questionnaires. **Results.** In the main study group, the proportion of patients with severe BA decreased to 18.42% due to an increase in the proportion of patients with mild (up to 34.21%) and moderate (47.37%) severity of BA. In the control group, the proportion of patients with mild BA decreased to 40.74%, due to an increase in the proportion of patients with moderate (up to 44.44%) and severe (14.82%) severity. **Conclusion.** During the survey of patients in the main group using a specially designed questionnaire, it was found that the majority of patients and their parents/legal representatives are willing to continue using the developed software product to assess the level of disease control and adherence to doctor’s recommendations and prescriptions.

Key words: bronchial asthma; control; children; Astmatest; monitoring.

For citation: Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Bogomolova E.A. Remote monitoring of the course of bronchial asthma in children. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):163–171. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-163-171>

For correspondence: Rita R. Gafurova — e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Современные возможности медицины, благодаря инновационным технологическим разработкам, позволяют в настоящее время дистанционно предоставлять медицинские услуги пациентам при различных социально-значимых патологиях, включая бронхиальную астму (БА). БА продолжает занимать одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний органов дыхания. Установлено, что ранняя манифестация БА в 71% случаев сохраняется у пациентов и в зрелом возрасте. Согласно эпидемиологическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире БА страдает 360 млн человек, а к 2025 г. количество больных может возрасти до 400 млн. По данным Министерства здравоохранения, в структуре общей заболеваемости населения РФ в 2019 г. на БА приходится 2,7% (1 592 596 человек) от всех болезней органов дыхания (59 731 931 человек); показатель общего уровня заболеваемости детей в 2019 г. составил 971,2 на 100 тыс. детского населения [1, 2].

Несмотря на значительные успехи в повышении эффективности ведения пациентов с БА, внедрение в реальную клиническую практику национальных рекомендаций, стандартов по диагностике и терапии заболевания на амбулаторном и стационарном этапах медицинской помощи, сохраняется большая доля пациентов с недостаточным контролем болезни, и этот показатель в различных странах колеблется от 40 до 67% [3].

Сегодня ключевыми направлениями терапии БА являются достижение и поддержание контроля симптомов заболевания в течение длительного времени, а также уменьшение числа и тяжести обострений. Это может быть достигнуто благодаря назначению корректной и адекватной поддерживающей базисной противовоспалительной терапии, высокой приверженности пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, а также регулярному и длительному мониторингу астмы как самим пациентом, так и его лечащим врачом.

Парадигма контроля астмы была впервые сформирована около 20 лет назад и в настоящее время занимает центральное место во всех программных руководствах по БА [4]. Отсутствие контроля симптомов БА является серьезным фактором риска развития обострения, которое в свою очередь рассматривается как негативное событие в течение заболевания, ассоциированное с неблагоприятным его исходом [5]. Поиск причин и факторов неудовлетворительного контроля БА, методов его улучшения и оптимизации на сегодняшний день продолжает быть предметом многих современных научных исследований.

Среди ключевых причин отсутствия контроля БА важно выделить недостаточную приверженность пациентов к медицинским назначениям и рекомендациям от 30 до 70% случаев. Таким образом, перед пересмотром диагноза и коррекцией фармакотерапии у пациентов с неконтролируемым течением БА рекомендуется проведение оценки и регулярного мониторинга его приверженности.

Согласно определению ВОЗ, приверженность в медицине означает показатель, отражающий насколько па-

циент соблюдает и выполняет все назначенные медицинские рекомендации в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни. Отсутствие приверженности терапии может носить преднамеренный и непреднамеренный характер, каждый из которых приводит к формированию у пациентов различных барьеров в лечении, снижает показатели внешнего дыхания, качество жизни. Помимо отрицательного влияния на течение и исход заболевания, отсутствие приверженности является причиной роста дополнительных расходов в системе здравоохранения. Так, в США финансовые потери, связанные с неприверженностью пациентов, составляют от 3 до 10% общих расходов на здравоохранение (от 100 до 300 млрд долларов США) [6–9].

На сегодняшний день продолжается поиск и разработка современных инструментов регулярного и длительного мониторинга БА, которые должны соответствовать всем инновационным технологическим трендам и требованиям, способствовать достижению контроля заболевания, повышая тем самым качество жизни пациента. Существующие традиционные методы и программы мониторинга БА, например бумажные дневники самоконтроля, в реальной клинической практике на сегодняшний день применяются недостаточно часто, и даже при его ведении пациенты быстро теряют приверженность к их заполнению. В настоящее время современные информационные и коммуникационные технологии и широкое распространение гаджетов среди населения позволяют обеспечить внедрение инструментов дистанционного динамического мониторинга за состоянием здоровья пациентов с БА.

Применение дистанционного мониторинга за пациентами с БА потенциально позволит повысить качество терапии и контроля заболевания за счет удаленного диагностического и лечебного контроля, уменьшить нагрузки на медицинский персонал, снизить риск неблагоприятного течения, улучшить качество пациентов [10].

Цель исследования. Разработать программный продукт дистанционного мониторинга «АСТМАТЕСТ» и проанализировать удовлетворенность пациентов с БА и их родителей при работе с ним.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели разработан специализированный web-сайт «АСТМАТЕСТ» — www.asthmatest.ru, предназначенный для проведения дистанционного и своевременного телемониторинга состояния здоровья пациентов с уже верифицированной БА. Получено свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 022682894 от 29.11.2022. Программный продукт «АСТМАТЕСТ» адаптирован ко всем электронным устройствам, имеющим доступ в интернет, независимо от их операционной системы. На платформе сайта созданы два функциональных модуля для пациентов с БА и их родителей — клиентский (пользовательский) и серверный. Клиентский модуль включает в себя информационную часть, которая призвана обе-

спечить доступ пациента к медицинской информации о БА и аллергии, а также часть для проведения быстрой и регулярной оценки течения заболевания с помощью инструментов самоконтроля (оценка контроля заболевания в зависимости от возраста пациента, приверженности к рекомендациям и назначениям врача, а также ежедневной пикфлоуметрии). Серверный модуль web-сайта «АСТМАТЕСТ» предназначен для сбора и хранения сформированной базы данных о пациентах. Полученные в ходе мониторинга данные могут быть использованы для динамической оценки течения БА врачом — аллергологом-иммунологом как в дистанционном формате, так и при очном диспансерном наблюдении в плановом порядке. При отклонении параметров, ухудшении самочувствия или наличии вопросов к специалисту система позволяет связаться с лечащим врачом во внеплановом режиме. Контакт между пациентом и его лечащим врачом в зависимости от ситуации, а также предпочтений пользователя осуществлялся с помощью мобильной связи (СМС-сообщений) или интернета (электронной почты, мгновенных сообщений через мессенджеры Telegram, WhatsApp), с предварительно согласованными частотой регистраций и временем передачи данных.

Для оценки целесообразности и эффективности применения программного продукта дистанционного мониторинга БА, анализа удовлетворенности от его использования пациентами и их родителями на базе педиатрического отделения Городской детской клинической больницы г. Уфа (далее клиника) проведено открытое проспективное сравнительное исследование. Под наблюдением находились дети с установленным диагнозом «бронхиальная астма» с подтверждением в амбулаторной карте различной степени тяжести и уровня контроля, поступившие на стационарное лечение и обследование в клинику в период с ноября 2022 г. по апрель 2023 г. (в течение 6 мес.) и состоящие на диспансерном наблюдении у врача — аллерголога-иммунолога. До включения в исследование родители пациентов подписали информированное добровольное согласие на участие в наблюдении и готовность проведения дистанционного мониторинга.

В соответствии с целью и задачами исследования были определены критерии включения и исключения/невключения. *Критерии включения* под наблюдение были следующие: 1) возраст детей от 6 до 18 лет; 2) подтвержденный клинический диагноз «бронхиальная астма»; 3) отсутствие хронических заболеваний органов дыхания или иной сопутствующей патологии, течение которой могло повлиять на исход БА; 4) согласие родителей на обследование, лечение и использование дистанционного мониторинга.

Критерии исключения/невключения: 1) возраст пациенты младше 6 и старше 18 лет; 2) отсутствие подтвержденного клинического диагноза «бронхиальная астма»; 3) наличие хронических заболеваний органов дыхания или иной сопутствующей патологии, течение которой могло повлиять на исход БА; 4) отсутствие согласия родителей на обследование, лечение и использование дистанционного мониторинга.

Все дети, включенные в исследование, были проконсультированы врачом — аллергологом-иммунологом. Верификация диагноза, фенотип, тяжесть течения заболевания, а также соответствующая ей ступень терапии и контроль проводились в соответствии с критериями GINA-2021/2022, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2021) и клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» (2021). Были проведены общеклинические, лабораторно-инструментальные методы исследования с последующим анализом полученных данных. Проведена оценка и анализ медицинской документации: выкопировка данных медицинской карты стационарного больного (форма 003/у), истории развития ребенка (форма №112/у); сведений, полученных при устном опросе родителей. Детям с БА и их родителям, включенным в исследование, было предложено ежедневное использование системы дистанционного мониторинга заболевания с использованием информационной системы web-сайта «АСТМАТЕСТ» в сочетании с традиционной методикой самоконтроля. Пациентам и их родителям, отказавшимся от использования программного продукта, было рекомендовано рутинное ведение дневника самонаблюдения на бумажных носителях с оценкой и внесением показателей функции внешнего дыхания методом пикфлоуметрии, контроля симптомов заболевания, приверженности к рекомендациям и назначениям врача. Перед включением в исследование все пациенты, а также их официальные представители были информированы о методологии дистанционного мониторинга состояния здоровья, его целях и задачах, определен порядок действий пациента согласно потребностям наблюдения, проведено обучение навыкам ведения дневника самоконтроля. Контроль пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводился с использованием пикфлоуметра дважды в день (утром и вечером) с трехкратным измерением и фиксированием лучшего показателя на графике, что позволяло проследить изменения показателя в динамике. Для каждого пациента были подобраны целевые значения ПСВ (л/мин) с учетом его роста, возраста и пола.

Сравнительное исследование в динамике проведено у 72 детей. В зависимости от применения системы дистанционного мониторинга наблюдаемые пациенты были разделены на 2 сходные по возрастному-демографическим показателям группы. Основную группу исследования составили 38 (57,8%) детей, родители которых согласились использовать информационную систему web-сайта «АСТМАТЕСТ» для дистанционного контроля болезни и приверженности в сочетании с традиционными его методами (группа активного дистанционного контроля). Контрольную группу исследования составили 34 (43,2%) ребенка, родители которых отказались от применения программного продукта в силу разных причин (неспособность овладения интернет-технологией удаленного мониторинга, отсутствие желания, времени) и использовали традиционный бумажный дневник самонаблюдения. Сведения от пациентов о ежедневных результатах проведенного наблюдения (двукратной

пикфлоуметрии — утро/вечер) в течение всего периода исследования экспортировались на электронную почту лечащему врачу в соответствии с его рекомендациями в конце календарной недели, а отчет о контроле симптомов заболевания, приверженности к рекомендациям и назначениям врача по истечении 4-й недели наблюдения.

Анализ эффективности удаленного мониторинга проводился сравнением полученных данных от пациентов разных групп наблюдения. Удовлетворенность работой и использованием технологии дистанционного мониторинга web-сайта «АСТМАТЕСТ» пациентами с БА и их родителями оценивалась путем социологического опроса методом анкетирования с использованием специально разработанного опросника.

В ходе выполнения работы с целью дистанционного мониторинга БА, оценки эффективности и возможности применения web-сайт «АСТМАТЕСТ» на базе статистического пакета Microsoft Office Excel был создан электронный архив персональных данных пациентов ($n = 72$) с возможностью их динамического наблюдения, анализа и статистической обработки исходных результатов. Персональные данные о пациентах при использовании web-сайта «АСТМАТЕСТ» были деперсонализованы, безопасность их использования обеспечивалась секретными логином и паролем, необходимыми для входа в систему дистанционного мониторинга.

При описании выборочных количественных показателей (при нормальном распределении признаков) использовались среднее арифметическое значение, приведено в тексте как среднее выборочное M и стандартное отклонение s в виде $M \pm s$. Оценка бинарных значений проводилась представлением качественных показателей в виде численных значений долей в процентах. Сравнительная обработка по качественным показателям основной и контрольной группы исследования реализовалась по точному критерию Фишера. Для каждого изучаемого показателя определялся уровень его значимости (p). Различия между переменными считались достоверными при $p < 0,05$ (при статистической мощности более 80%).

Исследование проводилось в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Научно-исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом в рамках утвержденного плана научных работ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол исследования предусматривал конфиденциальность и защиту персональных данных пациентов.

Результаты

Статистический анализ демографических данных выявил, что средний возраст пациентов основной группы составил $8,2 \pm 2,1$ года, контрольной — $11,3 \pm 3,9$ года ($p > 0,05$). По гендерному признаку пациенты были распределены следующим образом: в основной группу вошли 23 (60,52%) мальчика и 15 (39,48%) девочек,

в контрольную — 19 (55,88%) мальчиков и 15 (44,12%) девочек ($p > 0,05$). Группы исследования были сопоставимы по возрасту и полу, статистически значимых различий по данным признакам выявлено не было. В основной группе количество детей, проживающих в городской местности, составило 31 (81,59%), проживающих в сельской местности — 7 (18,41%), в контрольной группе 24 (70,59%) ребенка проживали в городской местности и 10 (29,41%) — в сельской ($p > 0,05$).

Сегодня БА включена в группу мультифакториальных патологий, на формирование которой существенное влияние оказывают наследственные факторы в сочетании с экзогенными. В ходе изучения анамнеза заболевания было выявлено, что у детей основной группы наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечалась у 29 (76,32%) пациентов, у детей контрольной группы — 13 (38,24%), по данному признаку были выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$). Количество пациентов с сопутствующей аллергической патологией в основной группе составило 31 (81,58%), в контрольной группе — 19 (55,88%) ($p > 0,05$). При этом в основной группе количество пациентов с верифицированной аллергической патологией на первом году жизни составило 27 (71,05%), в контрольной — 9 (26,47%), что выявило статистически значимые отличия по данному признаку ($p < 0,05$).

Все пациенты наблюдались у врача — аллерголога-иммунолога по месту жительства, однако 31 (43,06%) нерегулярно проходили диспансерных осмотров. Анализ наиболее частых причин непосещения пациентами запланированных профилактических осмотров выявил, что основными причинами чаще всего выступали нехватка времени на посещение лечебного учреждения — 19 (61,29%), отсутствие понимания важности проведения диспансеризации — 8 (25,81%), отсутствие специалиста — 3 (9,68%), нежелание посещать поликлинику — 1 (3,22%). Все выявленные факторы еще раз обосновывают целесообразность внедрения дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе как элемента диспансерного наблюдения пациентов с БА наряду с традиционными визитами в медицинское учреждение.

Все пациенты для терапии БА использовали различные варианты и комбинации противовоспалительных (базисных) лекарственных препаратов. В основной группе исследования 30 (78,95%) пациентов в качестве базисной терапии получали фиксированную комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) с длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) в дозах, рекомендуемых с учетом степени тяжести заболевания: 17 (44,74%) использовали низкие дозы иГКС + ДДБА, 9 (23,68%) — средние дозы иГКС + ДДБА и 4 (10,53%) — высокие дозы иГКС + ДДБА; монотерапия низкими дозами иГКС проводилась у 4 (10,53%) детей, антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) — у 2 (5,26%) и комбинацией низких доз иГКС и АЛТР — у 2 (5,26%) пациентов. В контрольной группе также преобладали пациенты, получавшие фиксированную ком-

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов с БА на момент включения ($n = 72$)
Table 1. Clinical characteristics of the patients with BA at the time of inclusion in the study ($n = 72$)

Показатель/Indication	Основная группа Main group ($n = 38$)		Контрольная группа Control group ($n = 34$)		p
	абс./abs.	%	абс./abs.	%	
Пациенты с легкой степенью тяжести БА Patients with mild BA	6	15,79	14	41,18	< 0,05
Пациенты со средней степенью тяжести БА Patients with moderate BA	19	50	8	23,53	> 0,05
Пациенты с тяжелой степенью тяжести БА Patients with severe BA	13	34,21	12	35,29	> 0,05
Пациенты с контролируемым течением БА Patients with controlled course of BA	0	0	0	0	–
Пациенты с частично контролируемым течением БА Patients with partially controlled course of BA	29	75,32	27	79,41	> 0,05
Пациенты с неконтролируемым течением БА Patients with uncontrolled course of BA	9	24,68	7	20,59	> 0,05

бинацию иГКС + ДДБА — 20 детей (58,82%), из них низкие дозы иГКС + ДДБА использовали 8 (33,33%), средние дозы иГКС + ДДБА — 7 (20,59%) и высокие дозы иГКС + ДДБА — 5 (14,71%); монотерапия низкими дозами иГКС проводилась у 9 (26,47%) и АЛТР — у 5 (4,9%) пациентов.

Клиническая характеристика БА проводилась в соответствии с критериями согласительных документов и показала, что на момент включения в исследование все пациенты были с разным течением патологии. По фенотипу и периоду заболевания у всех 72 (100%) детей была верифицирована аллергическая БА (код по МКБ-10 J45.0), период обострения. БА с аллергическим компонентом является самым распространенным фенотипом, и в детском возрасте ее диагностируют наиболее часто. Распределение пациентов по степени тяжести БА было основано на показателях уровня контроля симптомов заболевания и ступени фармакотерапии (объема получаемого лечения). Оценка уровня контроля симптомов заболевания проводилась на основании клинических признаков БА за последние 4 нед.

В основной группе у большинства пациентов была диагностирована БА средней степени тяжести, в контрольной группе — легкой степени. По уровню контроля в обеих группах чаще всего был верифицирован частичный уровень контроля симптомов заболевания (табл. 1).

Обсуждение

Для достижения контроля БА необходимо соблюдение приверженности к рекомендациям и назначениям врача не менее чем 80%. На формирование приверженности влияют факторы, связанные непосредственно с самим пациентом, с медицинскими работниками, а также с воздействием внешней среды. Помимо первичного сбора анамнестических данных на начальных этапах исследования были проведены беседы с респондентами. Так, в ходе детального опроса было выявлено, что изначальные утверждения всех респондентов о соблюдении рекомендаций и назначений лечащего врача в полном

объеме, применении базисных (противовоспалительных) препаратов не являются действительными, также лишь 12 (16,6%) пациентов владели информацией о приверженности к терапии и необходимости повышения ее уровня для достижения контроля симптомов заболевания и стойкой ремиссии. По итогам подробной беседы с респондентами, направленной на оценку уровня приверженности, было установлено: полная приверженность наблюдалась у 11 (28,95%) пациентов из основной группы и 9 (26,47%) пациентов из контрольной группы; частичная приверженность — у 5 (13,16%) пациентов из основной группы и 2 (5,88%) из контрольной группы; отсутствие приверженности к врачебным рекомендациям и назначениям — у 22 (42,11%) пациентов основной группы и 23 (67,65%) пациентов контрольной группы ($p > 0,05$). Анализ неприверженности пациентов, направленный на оценку характера ее преднамеренности и непреднамеренности, выявил, что в обеих группах чаще определялась преднамеренная неприверженность, которая формировалась за счет того, что пациенты пропускали проведение ингаляции из-за собственной забывчивости (15 (71,43%) случаев в основной группе и 13 (76,47%) случаев в контрольной), самостоятельно прекращали проведение терапии на фоне улучшения самочувствия (в основной группе в 4 (19,05%) случаях, в контрольной — в 1 (5,88%) случае), а также на фоне неэффективности лечения (2 (9,52%) случая в основной группе и 3 (17,65%) случая в контрольной группе). Непреднамеренная неприверженность была определена у 6 (22,22%) пациентов основной группы, у 8 (32%) пациентов контрольной группы и была связана с неправильной техникой проведения ингаляции в обеих группах исследования.

У всех 72 (100%) пациентов на момент включения в исследование был в наличии индивидуальный портативный прибор пикфлоуметр, предназначенный для измерения ПСВ, при этом 9 (23,68%) пациентов основной группы и 15 (44,12%) контрольной испытывали различного рода технические трудности при выполнении процедуры ($p > 0,05$). При оценке данных пикфлоуметрии было вы-

явлено, что среднее значение ПСВ у пациентов основной группы составило $252,384 \pm 79,228$ л/мин, в контрольной группе — $221,384 \pm 68,198$ л/мин ($p > 0,05$).

Динамическая оценка дистанционного мониторинга состояния здоровья включенных в исследование детей с БА в зависимости от вида его проведения проводилась через 3 мес. путем анализа регулярности предоставления отчетов показателей самоконтроля, отправка которых осуществлялась на адрес электронной почты лечащего врача. В первый месяц наблюдения все 38 (100%) пациентов основной группы и 27 (79,41%) пациентов контрольной группы проводили оценку показателей, самостоятельно и своевременно высылали данные дневника самонаблюдения и прохождения дистанционного мониторинга уровня контроля симптомов заболевания и приверженности к рекомендациям и назначениям врача. 7 (20,59%) пациентов (4 со среднетяжелым и 3 с тяжелым течением заболевания) контрольной группы не предоставили данные самонаблюдений в срок, после связи с их официальными представителями через телефон отказались от дальнейшего участия в исследовании, что было связано с нехваткой времени, нежеланием ведения бумажного дневника, а также пропуском его заполнения из-за собственной забывчивости.

Клиническая характеристика исследуемых пациентов с БА в динамике через 3 мес. после включения в исследование выявила, что у детей обеих групп наблюдения структура заболевания изменилась разнонаправлено. В основной группе уменьшилась доля пациентов с тяжелым течением БА до 18,42% за счет увеличения доли пациентов с легкой (до 34,21%) и средней (47,37%) степенью тяжести БА. В контрольной группе детей наблюдалась тенденция «утяжеления» течения заболевания: уменьшалась доля пациентов с легкой БА до 40,74% за счет увеличения доли пациентов со средней (до 44,44%) и тяжелой (14,82%) степенью тяжести. Показатели уровня контроля симптомов заболевания через 3 мес. достоверно повысились в обеих группах исследования за счет увеличения количества пациентов достигших полного и частичного контроля над течением заболевания ($p < 0,05$) (табл. 2).

При динамической оценке показателей ПСВ через 3 мес. наблюдения было выявлено, что данные в дневник пикфлоуметрии регулярно в соответствии с рекомендациями вносили 33 (86,84%) пациента основной группы и 22 (81,48%) пациента контрольной группы. В результате забывчивости пропустили заполнение дневника 5 (13,16%) пациентов основной группы и 4 (14,81%) пациента контрольной группы, также 1 (3,71%) пациент контрольной группы отказался от внесения данных из-за нежелания. При анализе полученных данных было выявлено, что среднее значение ПСВ у пациентов основной группы составило $311,196 \pm 17,536$ л/мин, у пациентов контрольной группы — $267,384 \pm 22,115$ л/мин ($p > 0,05$).

Динамическая оценка уровня приверженности к рекомендациям и назначениям врача выявила, что его показатели в обеих группах исследования улучшились за счет увеличения количества пациентов с полной и частичной приверженностью. Так, в основной группе исследования полная приверженность была достигнута у 23 (60,53%) пациентов и в контрольной группе — у 15 (55,56%) пациентов, частичная приверженность — у 9 (23,68%) пациентов основной группы и у 4 (14,81%) пациентов контрольной группы. Однако в обеих группах исследования сохранялись пациенты с отсутствием приверженности к врачебным рекомендациям и назначениям — 6 (15,79%) пациентов из основной группы и 8 (29,63%) из контрольной группы. Анализ неприверженности выявил, что у всех пациентов обеих групп ее характер был преднамеренный и сформирован за счет того, что пациенты пропускали проведение ингаляции из-за собственной забывчивости.

Дополнительно у всех пациентов, включенных в основную группу исследования ($n = 38$), было проведено анкетирование, направленное на анализ удовлетворенности применения технологий дистанционного мониторинга web-сайта «АСТМАТЕСТ» (оценка контроля заболевания в зависимости от возраста пациента и приверженности к рекомендациям и назначениям врача). Большая доля пациентов, участвующих в опросе, отметила эффективность работы web-сайта «АСТМАТЕСТ»

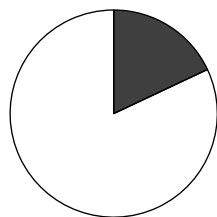
Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемых пациентов с БА через 3 мес. наблюдения ($n = 65$)

Table 2. Clinical characteristics of the patients with BA after 3 months of follow-up ($n = 65$)

Показатель/Indication	Основная группа/Main group ($n = 38$)		Контрольная группа/Control group ($n = 27$)	
	абс./abs.	%	абс./abs.	%
Пациенты с легкой степенью тяжести БА Patients with mild BA	13	34,21	11	40,74
Пациенты со средней степенью тяжести БА Patients with moderate BA	18	47,37	12	44,44
Пациенты с тяжелой степенью тяжести БА Patients with severe BA	7	18,42	4	14,82
Пациенты с контролируемым течением БА Patients with controlled course of BA	19	50	12	44,44
Пациенты с частично контролируемым течением БА Patients with partially controlled course of BA	12	31,58	11	40,74
Пациенты с неконтролируемым течением БА Patients with uncontrolled course of BA	7	18,42	4	14,82

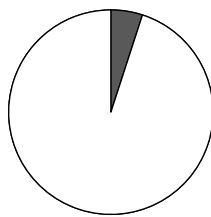
В помощь практическому врачу

«Будете ли вы в дальнейшем использовать web-сайт «АСТМАТЕСТ» для оценки контроля над БА и приверженности к рекомендациям и назначениям врача?»



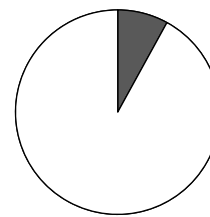
■ нет □ да

«Было ли вам удобно использовать web-сайт «АСТМАТЕСТ» для оценки контроля над БА и приверженности к рекомендациям и назначениям врача?»



■ нет □ да

«Помог ли вам web-сайт «АСТМАТЕСТ» лучше контролировать БА и приверженность к рекомендациям и назначениям врача?»



■ нет □ да

Анализ удовлетворенности применения технологий дистанционного мониторинга web-сайта «АСТМАТЕСТ» пациентов основной группы исследования (n = 38)

Analysis of satisfaction with the use of technologies for remote monitoring of the ASTMATEST website among patients in the main study group (n = 38)

и продолжила бы его дальнейшее использование для динамического проведения мониторинга.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного наблюдения были достигнуты поставленные первичные задачи и цели исследования. При оценке эффективности и анализе работы веб-сайта «АСТМАТЕСТ» — www.asthmatest.ru, предназначенного для проведения дистанционного и своевременного телемониторинга состояния здоровья пациентов с уже верифицированной БА у детей основной и контрольной группы исследования, были получены следующие результаты.

1. Все 72 (100%) пациента, включенные в исследование, состояли на диспансерном наблюдении у врача — аллерголога-иммунолога по месту жительства, однако 31 (43,06%) пациент нерегулярно проходил профилактические осмотры, в 61,29% случаев это было связано с нехваткой времени на посещение лечебного учреждения, что обуславливает целесообразность использования дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе как элемента диспансерного наблюдения пациентов с БА наряду с традиционными визитами в медицинское учреждение.

2. Изменения клинической характеристики БА в динамике через 3 мес. наблюдения показали, что:

- в основной группе исследования по сравнению с контрольной группой уменьшилась доля пациентов с тяжелым течением БА до 18,42% за счет увеличения доли пациентов с легкой (до 34,21%) и средней (47,37%) степенью тяжести БА;
- в контрольной группе отмечена тенденция «утяжеления» течения заболевания: уменьшалась доля пациентов с легкой БА до 40,74% за счет увеличения доли пациентов со средней (до 44,44%) и тяжелой (14,82%) степенью тяжести;
- достоверное повышение показателей уровня контроля симптомов заболевания в обеих исследуемых

группах отмечается за счет увеличения количества пациентов, достигших полного и частичного контроля над течением заболевания ($p < 0,05$).

3. При динамической оценке и контроле дневника пикфлоуметрии через 3 мес. в обеих группах отмечалось улучшение среднего значения показателя ПСВ, что составило у пациентов основной группы $311,196 \pm 17,536$ л/мин (при исходном показателе ПСВ $252,384 \pm 79,228$ л/мин), у контрольной группы — $267,384 \pm 22,115$ л/мин (при исходном показателе ПСВ $221,384 \pm 68,198$ л/мин).

4. При динамической оценке уровня приверженности к медицинским назначениям и рекомендациям пациентами основной и контрольной группы как ключевого фактора отсутствия контроля БА было выявлено, что его показатели в обеих группах улучшились за счет увеличения количества пациентов с полной и частичной приверженностью.

Данные, полученные в ходе анкетирования пациентов основной группы исследования с помощью специально составленного опросника, направленного на анализ удовлетворенности применения технологий дистанционного мониторинга web-сайта «АСТМАТЕСТ», выявили, что большинство пациентов и их родителей/законных представителей готовы в дальнейшей использовать разработанный авторами программный продукт для оценки уровня контроля заболевания и приверженности к рекомендациям и назначениям врача, участники исследования отметили его удобство и эффективность.

На настоящий момент современные информационно-коммуникационные технологии удаленного отслеживания показателей здоровья являются крайне перспективным и востребованным направлением в медицине и все более активно используются в клинической практике как источник вторичной диагностической информации. Данный вид медицинских услуг может быть использован в качестве эффективного дополнительного инструмента дистанционного мониторинга и контроля за состоянием здоровья пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, включая бронхиальную астму.

Нынешнее время диктует свои тенденции, и сегодня современный человек ежедневно уделяет много внимания интернету и мобильным технологиям, в том числе чтобы облегчить управление течением своего заболевания. Отличительной чертой и одновременно преимуществом технологий дистанционного мониторинга является круглосуточный мгновенный доступ пользователей к собственным диагностическим данным, возможность контроля в подобном формате положительно влияет на уровень вовлеченности и ответственности пациентов по отношению к собственному лечению. Так, дистанционный мониторинг показателей состояния здоровья оказывает положительное влияние в аспекте сохранения приверженности к терапии на высоком уровне. Данному фактору способствуют большая доступность врачебных консультаций, нежели в очном формате посещения, выявление критических отклонений изучаемых показателей от нормы на наиболее ранних этапах, удобный формат заполнения диагностических показателей. Более подробное изучение влияния дистанционного мониторинга на клинические исходы хронических патологий в педиатрической и взрослой практике является одним из наиболее перспективных направлений обширных медицинских исследований. В качестве завершения необходимо отметить, что для распространения использования технологий телемониторинга в ежедневной работе и повышения интереса к ним как работников здравоохранения, так и пациентов необходимо провести комплекс мероприятий по теоретическому просвещению, основанному на данных качественных клинических исследований.

Разработанная модель дистанционного мониторинга, на наш взгляд, позволит обеспечить персонализированный подход к ведению пациентов с БА с направленностью на углубленное индивидуальное консультирование, поможет выявлению факторов риска плохого контроля и приверженности рекомендациям у каждого конкретного больного с последующей их оценкой и коррекцией с учетом его предпочтений и возможностей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Members of GINA Committees. 2021. Accessed December 24, 2021. [Electronic resource]. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд., перераб. и доп. М.; 2021. [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention." 6th ed., revised. and additional M., 2021. (In Russian)].
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С. и др. Российское Респираторное общество. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. М., 2021:114. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Vasil'eva O.S. et al. Russian Respiratory Society. Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. M., 2021:114. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447
- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–660. [Bystrickaya E.V., Bilichenko T.N. Review of the general incidence of bronchial asthma in the population of the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2022;32(5):651–660. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660
- Аримова П.С., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Харитоновна Е.Ю. Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):214–220. [Arimova P.S., Namazova-Baranova L.S., Levina YU.G., Kalugina V.G., Vishneva E.A., Haritonova E.Yu. Mobile technologies in achieving and maintaining asthma control in children: first results of the MedQuizBot chatbot. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2021;18(3):214–220. (In Russian)]. DOI: 10.15690/pf.v18i3.2279
- Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):180–185. [Leont'eva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ishchenko O.P. Level of control of bronchial asthma and adherence to therapy in young patients. *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. 2020;4(4):180–185. (In Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185
- Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой (обзор данных научной литературы). *Профилактическая медицина*. 2019;22(6): Вып. 1:125–132. [Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. Remote technologies for managing patients with bronchial asthma (review of scientific literature data). *Profilakticheskaya medicina*. 2019;22(6): Vyp. 1:125–132. (In Russian)]. DOI: 10.17116/profmed201922061125
- Lycett H., Wildman E., Raebel E.M., Sherlock J.-P., Kenny T., Chan A.H.Y. Treatment perceptions in patients with asthma: Synthesis of factors influencing adherence. *Respiratory Medicine*. 2018;141:180–189. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.032
- Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C., Sturkenboom M.C.J.M., Verhamme K.M.C. *European Respiratory Journal*. 2015;45(2):396–407. DOI: 10.1183/09031936.00075614
- Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2019;11:160–165. [Zastrozhina A.K., Zaharova I.N., Sychev D.A. The influence of adherence to medical recommendations on the control of symptoms of bronchial asthma in children. *Medicinskij sovet*. 2019;11:160–165. (In Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-11-160-165
- Ненашева Н.М. Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или Невозможное возможно. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(15):18–23. [Nenasheva N.M. How to increase treatment adherence and improve control in bronchial asthma, or the impossible is possible. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(15):18–23. (In Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-15-18-23
- Кобякова О.С., Деев И.А., Тюфилин Д.С., Александров Г.О., Куликов Е.С. Удаленный мониторинг хронических неинфекционных заболеваний: потенциал в условиях пандемии COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):109–120. [Kobyakova O.S., Deev I.A., Tyufilin D.S., Aleksandrov G.O., Kulikov E.S. Remote monitoring of chronic noncommunicable diseases: potential in the context of the COVID-19 pandemic. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2022;21(1):109–120. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-109-120

Поступила 22.08.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Файзуллина Резеда Мансафовна — д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0002-9001-1437>

Гафурова Рита Ринатовна — аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <http://orcid.org/0000-0001-9077-9780>

В помощь практическому врачу

Богомолова Екатерина Александровна — студентка 5-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1764-6599>

Information about the authors

Rezeda M. Fayzullina — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, Neonatology, and Simulation Center at the Institute for Advanced Studies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University (BSMU) of the Ministry of Healthcare of Russia

Rita R. Gafurova — graduate student, assistant at the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, Neonatology, and Simulation Center at the Institute for Advanced Studies of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University (BSMU) of the Ministry of Healthcare of Russia

Ekaterina A. Bogomolova — five year student, Pediatric Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Bashkir State Medical University (BSMU) of the Ministry of Healthcare of Russia

Заметки и наблюдения из практики

© ЯКУШИН С.С., 2024

Якушин С.С.

КЛИНИЧЕСКОЕ МЫШЛЕНИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПОЗДНЕЙ СТАДИИ ГИПЕРСЕНСИТИВНОГО ПНЕВМОНИТА

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

В современной медицине закономерно нарастает частота использования высокоинформативных методов инструментальной диагностики. С учетом этого клиническим аспектам в постановке окончательного диагноза отводится все меньше время и значимость. Существующая инертность клинического мышления при установлении диагноза даже при наличии инструментальных и валидных диагностических критериев не всегда позволяет пересмотреть диагноз, выставленный пациенту, особенно несколько лет назад. Имеющиеся клинические рекомендации по отдельным нозологическим формам, которым в настоящее время отдается решающее значение в диагностике, лечении, экспертизе качества медицинских услуг, не могут в полной мере быть применимы ко всем пациентам с конкретной болезнью. В качестве иллюстрации вышесказанного приводится клинический пример пациентки с установленным около 15 лет назад диагнозом «бронхиальная астма» без диагностических критериев данного заболевания. На выполненной 3 года назад до описываемой в статье госпитализации рентгеновской компьютерной томографии легких были обнаружены типичные признаки распространенного легочного пневмонита. Но даже это не позволило изменить стереотипного диагностического взгляда и поставить правильный диагноз и назначить соответствующее лечение, в том числе в специализированном пульмонологическом отделении. В результате чего болезнь имела прогрессирующее течение с развитием осложнений в виде выраженной дыхательной и сердечной недостаточности. Только повторная оценка клинических симптомов, включая инспираторные крепитации, компьютерную томографию легких (диффузное снижение прозрачности по типу матового стекла) и рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания без обструктивного компонента, позволили пересмотреть диагноз и назначить в соответствии с клиническими рекомендациями патогенетическую терапию глюкокортикоидами в сочетании с лечением дыхательной и сердечной недостаточности, что и привело к быстрому клиническому улучшению.

Ключевые слова: инертность диагностики; клиническое мышление; клинические рекомендации; пневмонит.

Для цитирования: Якушин С.С. Клиническое мышление и инструментальная диагностика в поздней стадии гиперсенситивного пневмонита. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):172–177.

DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-172-177>

Для корреспонденции: Якушин Сергей Степанович — e-mail: ssyakushin@yandex.ru

Sergey S. Yakushin

CLINICAL THINKING AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS IN THE LATE STAGE OF HYPERSENSITIVE PNEUMONITIS

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Healthcare of Russia, Ryazan, Russia

The frequency of using highly informative instrumental diagnostic methods is increasing in modern medicine. Taking this into account, less time and significance are given to clinical aspects in making a final diagnosis. The existing inertia of clinical thinking in establishing a diagnosis, even in the presence of instrumental and valid diagnostic criteria, does not always allow for a reconsideration of the diagnosis given to the patient, especially several years ago. Existing clinical recommendations for certain nosological forms, which currently play a decisive role in diagnostics, treatment, and quality assessment of medical services, may not be fully applicable to all patients with a specific disease. As an illustration of the above, a clinical example of a patient diagnosed with “bronchial asthma” about 15 years ago without diagnostic criteria for this condition is provided. Three years ago, on a hospitalization described in the article, a chest computed tomography scan revealed typical signs of diffuse pulmonary pneumonia. However, this did not allow for a change in the stereotypical diagnostic view and the correct diagnosis and appropriate treatment, including in a specialized pulmonology department. As a result, the disease progressed with the development of complications in the form of severe respiratory and heart failure. Only a reassessment of clinical symptoms, including inspiratory crackles, chest CT scan (diffuse opacity reduction resembling ground glass), and restrictive abnormalities in external respiration function without obstructive components, allowed for a reevaluation of the diagnosis and the prescription of pathogenetic therapy with glucocorticoids in combination with treatment for respiratory and heart failure, leading to rapid clinical improvement.

Key words: diagnostic inertia; clinical thinking; clinical recommendations; pneumonitis.

For citation: Yakushin S.S. Clinical thinking and instrumental diagnostics in the late stage of hypersensitive pneumonitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):172–177. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-172-177>

For correspondence: Sergey S. Yakushin — e-mail: ssyakushin@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Современный этап развития медицины характеризуется нарастанием диагностической инструментализации и уменьшением объема клинического подхода, в том числе клинического мышления, в диагностической концепции ведения пациентов. Вопросы клинического мышления всегда были, есть и должны быть основополагающими как при правильной постановке диагноза, так и при подборе правильного и эффективного лечения. Одним из многочисленных определений клинического мышления может быть следующее: это профессиональные знания, клинический опыт и клиническая логика в диагностике, дифференциальной диагностике, установлении и формулировке правильного диагноза для последующего аргументированного и эффективного лечения.

Выдающиеся клиницисты XIX–XX вв. — Г.А. Захарьин, М.Я. Мудров, С.П. Боткин, Г.Ф. Ланг, М.П. Кончаловский, А.Л. Мясников, Е.М. Тареев, Е.И. Чазов и многие другие — отдавали предпочтение клиническому подходу при постановке диагноза.

Прогрессивное развитие современной медицины в последние десятилетия характеризуется появлением методов лабораторного, генетического, иммунологического, инструментального обследования, использованием технологий искусственного интеллекта, которые являются высокоэффективными методами «дополнительной» или «параклинической» диагностики, позволяющими в отдельных случаях поставить даже доклинический диагноз или карциному *in situ*, а также — персонализированный диагноз.

Нельзя не отметить прогрессирующее увеличение объема медицинских знаний, которые необходимо применять и использовать в своей практике врачам, вопросов специфичности этих знаний, что способствует и обосновывает появление многих новых медицинских специальностей. В ряде ситуаций от врача требуются быстрота, оперативность диагностики и принятия клинического решения, особенно в неотложных ситуациях, когда результаты методов лабораторной диагностики еще в работе, а некоторые методы инструментального обследования не могут быть выполнены в связи с тяжелым состоянием пациента, что определяет выбор тактики ведения пациента.

С 1990-х годов разрабатываются принципы доказательной медицины, десятилетием позже на их основе в Российской Федерации (РФ) начинают создаваться клинические рекомендации (КР), использование которых становится приоритетным при постановке диагноза и назначении лечения. Например, значимость первых КР по артериальной гипертензии (2001 г.), подготовленных комитетом экспертов, подчеркивает тот факт, что уже в 2003 г. они вошли в Приказ Минздрава РФ от 24.01.2003 № 4с «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в РФ» [1]. С 25 декабря 2018 г. КР становятся Федеральным законом РФ № 489 [2], который определяет их статус как основу для оказания медицинской помощи и делает обязательными к применению. С этого времени создаются комитеты по подготовке КР, включая рабочие

группы и комитеты экспертов по отдельным нозологическим формам, устанавливаются правила по подготовке КР с указанием классов эффективности и уровней доказательности, с утверждением последних на научно-практическом совете Минздрава РФ. Кроме того, пересматриваются новые правила формирования КР. Так совещанием комитета по подготовке КР Российского кардиологического общества (2023 г., протокол № 3/23) было решено, что КР должны в полном объеме включать все прописанное в стандартах оказания медицинской помощи, а также все виды обязательного медицинского страхования, отмеченные экспертами при анализе текущих КР. Данные вопросы усовершенствования новых проектов КР представляются чрезвычайно важными, так как направлены на устранение некоторых клинико-экономических несогласований предыдущих КР.

Также следует отметить, что КР становятся одними из главных опорных документов при взаимодействии со страховыми компаниями, которые нередко дискуссионные вопросы назначения лекарственных препаратов оформляют в виде заключений с указанием штрафных экономических санкций. Тем не менее клинический опыт работы свидетельствует о том, что в ряде очевидных ситуаций аргументированное коллегиальное обоснование по вынесенному необоснованному решению страховой компании может привести к пересмотру заключения в пользу лечебно-профилактического учреждения, и решение страховой компании может быть аннулировано.

При всей практической и юридической значимости КР нельзя не привести мнение академика В.И. Петрова о том, что последние охватывают только около 80% всего пула пациентов с конкретной патологией, которой они посвящены, а 20% остаются за рамками КР [3].

Важными аспектами развития современной медицины являются морально-этические проблемы современного общества и медицины, в частности вопросы дегуманизации медицины, юридической ответственности врача, которая неуклонно возрастает. Все более широкое применение методов трансплантации, желание пациента лечиться у самого опытного врача и многое другое также вносят свои коррективы в изменение стиля клинического мышления.

Предшествующие 3 года и пандемия COVID-19 наложили отпечаток на стратегию ведения пациентов. Стали появляться возможности для дистанционного консультирования и наблюдения пациентов. Конечно, в ряде случаев это возможно, например, для повторного динамического наблюдения, однако в полной мере данные методы не могут быть использованы для постановки достоверного и полноценного диагноза. Ковидная пандемия привела к изменению процесса обучения студентов, ординаторов, слушателей постдипломного образования, значительно расширилось применение онлайн-методов обучения, однако накопление клинического опыта и формирование клинического мышления все же происходит непосредственно у постели больного. Симуляционные центры, которые в настоящее время активно используются в образовательном процессе при подготовке

студентов и врачей, при аккредитации и являются безусловно важным элементом современного медицинского образования, тем не менее не могут полностью заменить клиническую подготовку врача [4, 5].

Чрезвычайно важной является малообсуждаемая в российской литературе тема инертности или стереотипизма в подходах врача как в установлении клинического диагноза, так и назначении лечения. В ряде публикаций указывается, что наличие у врача клинической инертности не позволяет изменить диагноз и терапию, даже при недостижении терапевтического эффекта, что определяет неполноценность, даже неадекватность оказания помощи [6–9]. Одним из частных примеров вышесказанного является публикация в 2020 г. согласительного экспертного документа, посвященного факторам клинической инертности в снижении кардиоренального риска при сахарном диабете [10]. Авторы этого документа указывают на отсутствие у врача возможности переоценки диагностических критериев заболевания и подходов к лечению по причинам недостаточного междисциплинарного взаимодействия и количества знаний у врача по КР, неоптимальной доступности лекарственного обеспечения.

Клиническая инертность может быть обусловлена рядом факторов, которые могут быть связаны как с самим пациентом вследствие отрицания им своего заболевания, тяжести состояния, недостаточного взаимодействия с врачом, боязни осложнений или появления побочных эффектов от лекарственной терапии, так и с непосредственным оказанием медицинской помощи по объективным причинам, связанным с недостаточной современной доказательной базой (отсутствие проспективных регистровых исследований, КР, протоколов ведения пациентов) [10], а также с недостатком времени на прием пациентов, недостаточным оснащением диагностической аппаратурой и др.

К факторам субъективного характера, связанным с клиницистом, можно отнести переоценку методов инструментальной диагностики, следствием чего является ошибочное установление диагноза, а также стереотипизм его установления и особенно пересмотра, когда диагноз уже установлен, особенно в «авторитетном» лечебно-профилактическом учреждении. Стереотипизм может проявляться в отношении пациента, который долгое время наблюдается с одним и тем же диагнозом, приходит на прием к врачу с огромной амбулаторной картой и большим количеством выписных эпикризов, где и фигурирует этот диагноз на первом месте. Это приводит к тому, что у врача отпадает необходимость в диагностическом поиске, даже несмотря на недостаточную эффективность проводимой терапии или изменение клинической симптоматики у пациента, что и является динамическим продолжением диагностической ошибки, совершенной иногда годами ранее.

Вышесказанное хотелось бы подтвердить клиническим примером из нашей практики. Речь идет о больной С., женщине пожилого возраста, 68 лет, которая находилась на стационарном лечении в терапевтическом

отделении областного кардиологического диспансера в течение 10 дней.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, сердцебиение, отеки ног, синюшность рук, выраженную общую слабость.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 15 лет назад, когда стала замечать одышку при физической нагрузке. За медицинской помощью обратилась спустя несколько лет, когда одышка стала прогрессировать. Был установлен диагноз бронхиальной астмы (БА), в связи с чем пациентка регулярно принимала беклометазон по 2 ингаляции 2 раза в день и сальбутамол (по потребности). Относительно стабильное состояние сохранялось до 2020 г., когда стала отмечать нарастание одышки, при этом жалобы на кашель с выделением мокроты практически отсутствовали. Перенесенную инфекцию COVID-19 отрицает. Дважды находилась на стационарном лечении в пульмонологическом отделении клинической больницы с 27.02.20 по 12.03.2020 с основным диагнозом: «Внебольничная двусторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени» и с 17.03.20 по 24.03.2020 с основным диагнозом: «БА, смешанная форма, средней степени тяжести, частично контролируемая, ДН 2-й степени». При этом обращало на себя внимание то, что при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) легких с обеих сторон отмечались как зоны уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, так и зоны обычной пневматизации. В заключении было указано, что РКТ-картина в большей степени соответствует интерстициальным изменениям легких. Тем не менее больная была выписана с диагнозом БА, без существенного улучшения, вместе с тем в лечении при выписке из стационара кроме вышеназванных препаратов был добавлен монтелукаст 10 мг вечером.

С начала мая пациентка отметила значительное ухудшение своего состояния: нарастание одышки до наличия ее в состоянии покоя, впервые — появление отеков нижних конечностей и выраженную синюшность рук до нижней трети предплечий. 15.05.2023 госпитализирована в терапевтическое отделение.

Из анамнеза жизни: жительница Рязанской области. Условия труда и быта удовлетворительные. Работала до 60 лет дояркой. Сопутствующие заболевания: более 20 лет страдает гипертонической болезнью, принимает длительно лозартан 50 мг 1–2 раза в день в зависимости от уровня артериального давления (АД); поясничный остеохондроз, грыжевая форма, 20.02.2020 интерламинэктомия L4–L5 слева; цереброваскулярная болезнь. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает: не курит, алкоголем не злоупотребляет. Гинекологический анамнез: дети — 1, беременности — 1, роды — 1, аборт — 0, менопауза с 48 лет.

Объективно при поступлении 15.05.2023: общее состояние средней степени тяжести, повышенного питания. Кожные покровы обычной влажности, выражен-

ный акроцианоз на кистях и нижней трети предплечий. В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижнебоковых отделах с обеих сторон. Частоты дыхательных движений в покое 22 в минуту, парциальное напряжение кислорода (PO_2) 78%. Перкуторно отмечается расширение левой границы сердца на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 100 ударов в минуту. АД справа и слева 160/100 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеки голеней, стоп.

Результаты обследования в стационаре. Общий анализ крови (16.05.2023): эритроциты — $5,64 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 163 г/л, тромбоциты — $303 \times 10^9/л$, лейкоциты — $10,10 \times 10^9/л$, эозинофилы — 3,2%, сегментоядерные — 55,8%, лимфоциты — 35,0%, моноциты — 5,0%, СОЭ — 7 мм/ч.

Общий анализ мочи (16.05.2023): удельный вес — 1030, белок — 0, pH — 5,0, лейкоциты 1–2 в поле зрения, эпителий плоский — единичные в поле зрения.

При биохимическом исследовании крови (15.05.2023) существенных отклонений от нормы не выявлено, за исключением гиперурикемии: креатинин — 76 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД–ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) — 70 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Голта — 89 мл/мин; электролиты крови: калий — 4,69 ммоль/л, натрий — 145,9 ммоль/л, глюкоза — 5,45 ммоль/л, общий холестерин — 4,4 ммоль/л, ЛПНП — 2,74 ммоль/л, ЛПВП — 1,13 ммоль/л, триглицериды — 1,15 ммоль/л, билирубин общий — 40,79 мкмоль/л, АСТ — 20,9 ЕД/л, АЛТ — 24,5 ЕД/л, мочевины — 3,95 ммоль/л, общий белок — 77,9 г/л, альбумины — 42,6 г/л, мочевая кислота — 415,8 ммоль/л, КФК–МВ — 7,2 ЕД/л, КФК общая — 80,2 ЕД/л, ЛДГ — 307,0 ЕД/л, протромбиновый индекс — 0,93.

Анализ на ИФА ВИЧ (18.05.2023) и RW (19.05.2023) — отрицательные.

На рентгенограмме органов грудной клетки (15.05.2023, № 1317) картина умеренных застойных изменений. Легочный рисунок фиброзно перестроен. Участки пневмосклероза. Корни легких полнокровны. Диафрагма расположена обычно. Синусы свободны. Сердце увеличено за счет ЛЖ.

Результаты эхокардиографии (16.05.2023.): дилатация полости левого предсердия, правого желудочка, правого предсердия (4,7 × 5,0 см). Гипертрофия межжелудочковой перегородки. Небольшой стеноз аортального клапана. Недостаточность митрального (регургитация 2-й степени), трикуспидального (2–3-й степени) и аортального клапанов (1-й степени). Легочная гипертензия (систолический градиент давления на трикуспидальном клапане — 50 мм рт. ст.). Нарушение диастолической функции ЛЖ. Атеросклероз аорты.

Консультация пульмонолога (16.05.2023). Диагноз: БА смешанного генеза, легкой степени тяжести, неконтролируемая. Кандидоз ротовой полости. Осложнения: ДН 2–3-й степени. Рекомендовано: будесонид + формо-

рол (160/4,5 мкг) по 1 ингаляции 2 раза в день постоянно, ипратропия бромид + формотерол 20/50 мкг по 2 ингаляции в сутки, амброксол 30 мг 3 раза в день 7 дней, полоскание ротовой полости раствором кандиды 15 капель на 1/2 стакана воды 3 раза 10 дней, флуконазол 150 мг утром 3 дня, далее 50 мг утром 7 дней; анализ мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, РКТ легких, пульсоксиметрия, респираторная поддержка увлажненным O_2 3–5 л/мин.

17.05.2023 при первом консультационном осмотре впервые была установлена взаимосвязь появления одышки с обработкой химическими реагентами помещения коровника, где находилась и работала больная около 15 лет назад. Средства индивидуальной защиты работникам не представлялись, а запах реагентов, со слов больной, «чувствовался несколько дней». Также при объективном обследовании больной было установлено отсутствие эмфизематозности грудной клетки, перкуторно — коробочного звука, аускультативно — сухих хрипов и удлиненного выдоха и были обнаружены инспираторные (пневмосклеротические) крепитации в базальных отделах легких. С учетом данных фактов, а также отсутствия у пациентки наследственности по атопии и БА, клинических данных, свидетельствующих об obstructивном синдроме, впервые предположительным диагностическим заключением становится хронический гиперсенситивный пневмонит, осложненный ДН 3-й степени, легочной гипертензией и правожелудочковой хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Диагноз БА представляется маловероятным. *Рекомендовано:* РКТ легких; спирография с бронходилататором; постоянная поточная оксигенация; лекарственная терапия: до результатов дополнительного обследования продолжать в прежней дозе будесонид + формотерол, назначены валсартан 51,4 мг + сакубитрил 48,6 мг по 1 таблетке 2 раза в день под контролем АД, эплеренон 25 мг утром, тора-семид 5 мг утром под контролем диуреза и натрийуреза, аллопуринол 100 мг вечером.

КТ легких (19.05.2023) № 904, 4,3 мзв. *Заключение:* в легочной ткани с обеих сторон определяется диффузное снижение прозрачности по типу матового стекла. Рисунок паренхимы мозаичный: на фоне однородного уплотнения легочной ткани прослеживаются немногочисленные участки обычной воздушности в пределах вторичных легочных долек. По протяжению субсегментарных бронхов S3 сегмента верхней доли справа определяются небольшие участки фиброзной деформации легочной ткани. КТ-картина может соответствовать хроническому течению гиперчувствительного пневмонита. Очаговый пневмофиброз в S3.

На приведенных ниже КТ легких (рис. 1, а, б) наиболее демонстративно выглядит диффузный легочный фиброз в срезах аксиальной проекции.

При выполнении спирометрии от 19.05.2023 (рис. 2) установлен рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания при отсутствии выраженной бронходилатации при проведении пробы с салбутамолом.

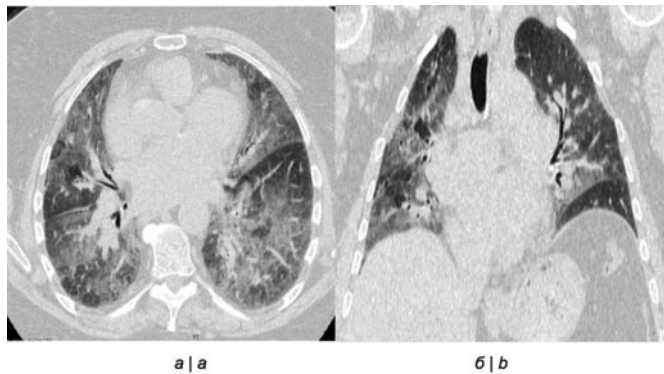


Рис. 1. Срезы КТ-томографии легких больной С: а — аксиальный; б — фронтальный

Fig. 1. CT tomography of the lungs of patient S: a — axial sections; b — frontal sections

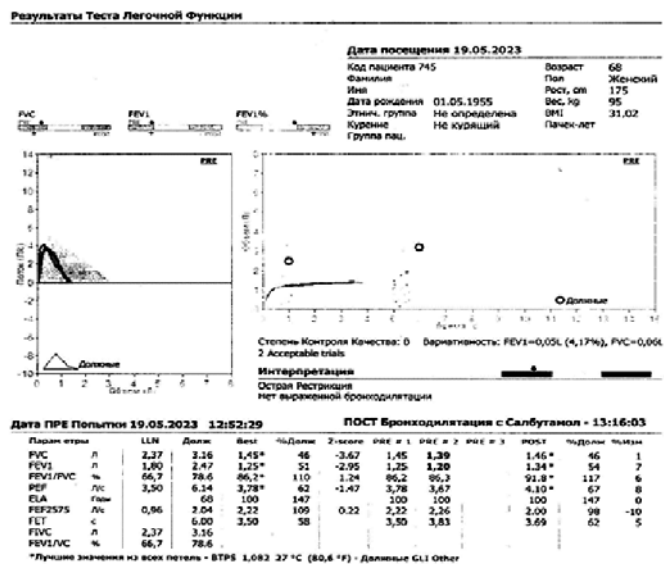


Рис. 2. Спирометрия больной С. от 19.05.2023

Fig. 2. Spirometry of patient S. dated May 19, 2023

При повторном консультационном осмотре (19.05.2023) установлен основной диагноз: хронический гиперчувствительный пневмонит, фибротическая форма, прогрессирующее течение. Осложнение основного заболевания: ДН 3-й степени. Легочная гипертензия (систолический градиент давления на ТК 50 мм рт. ст.). Правожелудочковая ХСН, 4-й ФК.

С учетом прогрессирующего течения основного заболевания и исключения диагноза БА в лечение на 14 дней добавлен метилпреднизолон 24 мг/сут: 12 мг утром, 8 мг в обед и 4 мг вечером с повторной консультацией пульмонолога для решения вопроса о продлении приема системных глюкокортикостероидов (ГКС) и назначения нинтеданиба (антифибротический препарат), цитостатиков; рекомендовано продолжить лечение дыхательной и сердечной недостаточности, гиперурикемии (длительная оксигенотерапия, эплеренон, торасемид, сакубитрил + валсартан, аллопуринол в прежних дозах).

Следует напомнить, что гиперчувствительный пневмонит (ГП) — воспалительное и/или фиброзирующее за-

болевание легочной паренхимы и мелких дыхательных путей, возникающее у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены [11]. Ранее это заболевание называлось экзогенным аллергическим альвеолитом.

В настоящее время рекомендуется классифицировать хронический ГП на фибротический и нефибротический в зависимости от преобладающих патологических изменений на высокоразрешающей РКТ легких и/или при гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани. Для фибротического ГП рекомендуется указывать наличие или отсутствие прогрессирования, что определяет тактику лечения. Однако до настоящего времени диагностика интерстициальных поражений легких представляет значительные трудности [12], тем более в постковидное время, когда интерстициальный пневмонит нередко является рентгенологическим остаточным признаком перенесенного поражения легких. Так, по данным С.А. Гаман и соавт. [13], в отсроченном периоде (через 6 мес.) после перенесенной вирусной COVID-19-инфекции остаточные изменения легких были выявлены в 84,6% случаев.

В нашем случае диагноз ГП был подтвержден на основании анамнеза (экзогенный ингаляционный агент, отсутствие других бронхолегочных заболеваний и инфекции COVID-19), клинических симптомов (инспираторная одышка, классические пневмосклеротические крепитации на вдохе, нарастающая симптоматика ДН с тахипное, значительное снижение сатурации O₂ крови), данных РКТ легких

За время стационарного лечения, начиная с момента приема метилпреднизолона, пациентка отмечает улучшение состояния: одышка, слабость значительно уменьшились, отеки полностью исчезли. На 25.05.2023 общее состояние больной удовлетворительное. Цианоз значительно уменьшился. В легких дыхание везикулярное, инспираторные (пневмосклеротические) крепитации без динамики. Частота дыхательных движений 17 в минуту. PO₂ без кислорода значительно выросло — до 92%, на увлажненном кислороде — 96%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Тахикардия уменьшилась до 80 ударов в минуту, АД достигло целевых уровней: 120–125/80–85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона 4 мг/таб.: в 7.30 — 12 мг, в 11.30 — 8 мг, в 14.30 — 4 мг по 03.06.2023, далее уменьшать дозу по 1/2 таб. (2 мг) каждые 10 дней, начиная с 16.05.2023; в прежних дозах валсартан + сакубитрил под контролем АД, эплеренон, омепразол, аллопуринол, торасемид уменьшить до 2,5 мг утром; постоянная поточная оксигенация; диспансерное наблюдение участкового терапевта, пульмонолога с динамическим контролем лабораторных и инструментальных данных.

Заключение

Данный клинический пример наглядно демонстрирует наличие врачебной инертности диагностического

поиска при значительном прогрессировании основного заболевания и неэффективности проводимой терапии и необходимость пересмотра клинического диагноза, установленного около 15 лет назад и подтвержденного в специализированном пульмонологическом отделении. При этом в истории болезни отсутствовала информация о весьма вероятном этиологическом факторе, отягощенной наследственности, аллергологическом анамнезе, а также перенесенной COVID-19-инфекции. К сожалению, за рамками диагностического поиска осталась классическая пневмосклеротическая крепитация, давность которой с большой вероятностью составляет около 3 лет с момента получения при РКТ легких типичной картины пневмонита. Установленный к этому моменту времени (2020 г.) уже более 10 лет назад диагноз БА даже при получении данных РКТ легких не привел к пересмотру основного пульмонологического диагноза, и даже в специализированном учреждении был стереотипно подтвержден диагноз БА. Наконец, не представляется возможным объяснить в полной мере прогрессирующее и выраженное нарастание ДН, легочной гипертензии и появление симптоматики правожелудочковой сердечной недостаточности, установленной ранее в диагнозе БА. Также ошибочно установленные диагнозы полисегментарной пневмонии и БА в середине марта 2023 г. объясняют прогрессирующее ухудшение самочувствия больной, и, наоборот, решающее значение в улучшении сыграло назначение ГКС и лечение ДН и ХСН.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Приказ Минздрава РФ от 24.01.2003 N 4с «О мерах по совершенствованию организации медицинской помощи больным с артериальной гипертензией в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 24.01.2003 No. 4 "On Measures to Improve the Organization of Medical Care for Patients with Arterial Hypertension in the Russian Federation. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://base.garant.ru/4179098/>
2. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». Номер опубликования: 0001201812250098. [Federal Law "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" on Clinical Guidelines"(In Russian)]. Dated 25.12.2018 N 489-FZ. [Electronic resource]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269/
3. Петров В.И. Клиническое мышление и доказательная медицина. *Медицинское образование и профессиональное развитие*. 2012;1(7):15–32. [Petrov V.I. Clinical thought and evidence-based medicine. *Medical education and professional development*. 2012;1(7):15–32. (In Russian)].
4. Ягода А.В. Руководство по клиническому мышлению. Для начинающих. А. В. Ягода. Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017:261.

- ISBN 978-5-89822-514-8. [Yagoda A.V. Guide to clinical thinking. For beginners. Yagoda A.V. Stavropol: Publishing house of StSMU, 2017:261. (In Russian)]. ISBN 978-5-89822-514-8.
5. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Калинина О.В. Формирование и развитие клинического мышления – важнейшая задача медицинского образования. *Успехи современного естествознания*. 2008;4:63–65. [Tetenev F.F., Bodrova T.N., Kalinina O.V. Formation and development of clinical thinking is the most important task of medical education. *Successes of modern natural science*. 2008;4:63–65. (In Russian).]
 6. Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A., Rehman S.U., Durkalski V.L., Egan B.M. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;47(3):345–51. DOI: 10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b. Epub 2006 Jan 23. PMID: 16432045
 7. Phillips L.S., Branch W.T., Cook C.B., Doyle J.P., El-Kebbi I.M., Gallina D.L., Miller C.D., Ziemer D.C., Barnes C.S. Clinical inertia. *Ann. Intern. Med.* 2001;135(9):825–34. DOI: 10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00012. PMID: 11694107
 8. Lebeau J.P., Cadwallader J.S., Aubin-Auger I., Mercier A., Pasquet T., Rusch E., Hendrickx K., Vermeire E. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam. Pract.* 2014;15:130. DOI: 10.1186/1471-2296-15-130. PMID: 24989986; PMCID: PMC4094689
 9. Van Bruggen R., Gorter K., Stolk R., Klungel O., Rutten G. Clinical inertia in general practice: widespread and related to the outcome of diabetes care. *Fam. Pract.* 2009;26(6):428–36. DOI: 10.1093/fampra/cmp053. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729401
 10. Scherthane, G., Shehadeh N., Ametov A.S. et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol* 2020;19:185. DOI: 10.1186/s12933-020-01154-w
 11. Milani R.V., Lavie C.J., Wilt J.K., Bober R.M., Ventura H.O. New Concepts in Hypertension Management: A Population-Based Perspective. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;59(3):289–294. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.09.005. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27693860
 12. Клинические рекомендации. Гиперчувствительный пневмонит. Год утверждения: 2022. Разработчик клинической рекомендации: Российское Респираторное Общество. 56 с. [Clinical recommendations. Hypersensitive pneumonitis. Year of approval: 2022. Developer of the clinical recommendation: Russian Respiratory Society. 56 p.(In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/GP_2022.pdf
 13. Бородулина Е.А., Яковлева Е.В., Бородулина Э.В. Характеристика пациентов с диссеминированными заболеваниями легких в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):252–258. DOI:10.23888/HMJ201862252-258. [Borodulina EA, Yakovleva EV, Borodulina EV. Characteristics of patients with disseminated lung diseases in the intensive therapy unit. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(2):252–58. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ
 14. Гаман С.А., Терновой С.К., Погосова Н.В., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б. Отсроченная КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию. *REJR*, 2021;11(1):8–14. [Gaman S.A., Ternovoy S.K., Pogosova N.V., Veselova T.N., Belkind M.B. Delayed CT of the lungs in patients with COVID-19 pneumonia. *REJR*. 2021;11(1):8–14. (In Russian)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-8-14

Поступила 21.07.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторе/Information about author

Якушин Сергей Степанович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

Sergey S. Yakushin — Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Department of hospital therapy with a course of medical and social expertise, Ryazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Федорченко В.Е.¹, Ивченко Д.Р.^{1,2}, Николаев К.Н.¹, Родина Н.В.¹**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОМ РАНЕНИИ**¹ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», Балашиха, Россия²Департамент медицинского обеспечения Росгвардии, Москва, Россия

Лечение огнестрельных торакоабдоминальных ранений является актуальным вопросом современной медицины. Высокая летальность, достигающая 28,6%, показывает необходимость совершенствования существующих лечебно-диагностических подходов при оказании медицинской помощи таким раненым на этапах эвакуации. Представленный клинический случай демонстрирует эффективность применения тактики этапного оказания медицинской помощи при торакоабдоминальном ранении.

Ключевые слова: торакоабдоминальное ранение; огнестрельное ранение; раненый; damage control surgery.

Для цитирования: Федорченко В.Е., Ивченко Д.Р., Николаев К.Н., Родина Н.В. Хирургическая тактика при торакоабдоминальном ранении. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):178–182.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-178-182>

Для корреспонденции: Федорченко Виктор Евгеньевич — e-mail: puzir-boss@mail.ru

Viktor E. Fedorchenko¹, Dmitry R. Ivchenko^{1,2}, Konstantin N. Nikolayev¹, Nadezhda V. Rodina¹**SURGICAL TACTICS FOR THORACOABDOMINAL INJURY**¹The Main Military Clinical Hospital of the National Guard of Russia, Balashikha, Russia²Department of Medical Support of the National Guard of Russia, Moscow, Russia

The treatment of gunshot thoracoabdominal injuries is a relevant issue in modern medicine. The high mortality rate, reaching 28.6%, indicates the need to improve existing diagnostic and treatment approaches in providing medical care to such injured individuals during evacuation stages. The presented clinical case demonstrates the effectiveness of applying a staged approach to providing medical care for thoracoabdominal trauma.

Keywords: thoracoabdominal trauma; gunshot injury; injured; damage control surgery.

For citation: Fedorchenko V.E., Ivchenko D.R., Nikolayev K.N., Rodina N.V. Surgical tactics for thoracoabdominal injury. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):178–182. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-178-182>

For correspondence: Victor E. Fedorchenko — e-mail: puzir-boss@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

Торакоабдоминальные ранения представляют сложную хирургическую проблему, заключающуюся не только в определении локализации наиболее значимых повреждений — органов брюшной полости либо грудной клетки, но и выработки оптимальной для каждого раненого тактики их устранения. Комбинация и характер повреждений внутренних органов прежде всего зависят от локализации входного отверстия и траектории ранящего снаряда. Эти факторы легли в основу анатомической классификации торакоабдоминальных ранений, предложенную в 1920 г. С.Г. Нейд, в которую вошли 6 типов повреждений [1]. На основании обширных материалов Великой Отечественной войны профессором А.Ю. Созон-Ярошевичем была предложена классификация торакоабдоминальных ранений, включавшая описание характера ранения, стороны повреждения, числа вскрытых полостей и характера повреждений органов в каждой полости [2]. Эту классификацию военные хирурги применяли во время боевых действий в Республике Афганистан [3] и считают наиболее целесообразной для применения при описании огнестрельной травмы [4]. Основываясь на опыте лечения раненых в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессор М.М. Аба-

кумов разработал классификацию и конкретизировал понятия торакоабдоминального и абдоминоторакального ранений [5].

Огнестрельные торакоабдоминальные ранения достаточно редко встречаются в мирное время, но их частота значительно возрастает во время ведения боевых действий и составляет 2,1% в общей структуре ранений [6]. Частота торакоабдоминальных ранений во время II Мировой войны колебалась от 10 до 28%, во время войны США в Корее и Вьетнаме — от 27 до 35% [7]. Частота ранений груди и/или живота среди американских военнослужащих во время войны США в Афганистане и Ираке составила 17,7% [8].

Одновременное повреждение органов грудной клетки и брюшной полости, диафрагмы приводит к высокому уровню летальности. По данным С.Г. Нейд, в начале XX века летальность при торакоабдоминальных ранениях составляла 60%, во время Великой Отечественной войны достигала 70%, а во время боевых действий в Республике Афганистан — 37,2% [2, 3]. Летальность при расположении раневого канала во фронтальной плоскости, когда поражаются обе плевральные и брюшная полости, достигает 80% [9].

По данным английских врачей во время боевых действий в Афганистане в начале XXI в. послеоперационная летальность при торакоабдоминальных ранениях в течение 16 дней после получения ранения составила 30% [10].

Частота летальных исходов вследствие огнестрельных торакоабдоминальных ранений, полученных в мирное время, также остается высокой и составляет 13,2–28,6% [11].

Клинические подходы к лечению торакоабдоминальных ранений постоянно совершенствуются, тактика ведения раненых в XIX–XX веках прошла этап доминирования консервативного подхода к лечению и сменивший его этап более активного хирургического пособия с внедрением различных методик проведения оперативных вмешательств, в результате чего в начале XXI века была сформулирована концепция лечебно-тактического прогнозирования при таких ранениях [12].

Несмотря на значительные успехи российских и зарубежных авторов в диагностике и лечении огнестрельных торакоабдоминальных ранений, летальность и частота развития осложнений при данных повреждениях остаются на высоком уровне, что требует продолжения поиска оптимальных путей лечения таких раненых на этапах эвакуации.

Цель: показать возможность эффективного применения двухэтапной тактики лечения при огнестрельном торакоабдоминальном ранении.

Клинический случай. Пострадавший В., 34 года, при выполнении служебно-боевой задачи на территории Чеченской Республики 28.11.2018 получил минно-взрывное ранение спины и левой верхней конечности. На месте оказана первая медицинская помощь, через 90 мин с момента получения ранения авиатранспортом доставлен в отдельный медико-санитарный батальон (ОМедСБ) в г. Грозный.

При поступлении: жалобы на боли в животе, в области ран спины, левой верхней конечности, слабость. Общее состояние тяжелое, уровень сознания — оглушение. Кожный покров бледный, видимые слизистые розовые. Пульс 120 в мин, АД 70/40 мм рт. ст. ЧДД 26 в мин. Живот мягкий, не вздут, болезненный по левому флангу. Перитониальных симптомов нет. По установленному мочевого катетеру Фолея получена моча с кровью.

St. localis: 1) на задней поверхности грудной клетки по паравертебральной линии слева — сквозная огнестрельная рана с входным отверстием на уровне Th8 с неровными осадненными краями размерами 3,0 × 2,5 см, с умеренным подтеканием крови и выходным отверстием на уровне Th4 с неровными осадненными краями размерами 4,0 × 3,5 см, с умеренным подтеканием крови, ход раневого канала в направлении снизу вверх;

2) в левой поясничной области — огнестрельная рана (выходное отверстие) размером 3,0 × 3,0 см, тампонирована марлевой салфеткой, пропитанной кровью, ход раневого канала в направлении снизу вверх, сзади наперед;

3) по наружной поверхности на уровне средней трети левого плеча — огнестрельная рана с входным отверстием размерами 1,5 × 0,5 см, с умеренным подтеканием крови, по внутренней поверхности левого плеча на

границе средней и верхней трети — выходное отверстие размерами 4,0 × 5,0 см, с умеренным подтеканием крови. Левое плечо укорочено по длине, имеется патологическая подвижность в зоне ранения с признаками крепитации костных отломков. Пульсация плечевой артерии на протяжении сохранена.

В анализе крови: Hb — 85 г/л, эритроциты — $2,60 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $22,1 \times 10^9$ /л. Группа крови А (II) вторая, резус (+) положительный. При УЗИ органов брюшной полости определяется свободная жидкость в брюшной полости. На рентгенограмме органов грудной клетки — гемоторакс слева, наличие инородного тела (металлической плотности) размерами 1,0 × 1,0 см. На рентгенограмме левого плеча — огнестрельный многооскольчатый перелом средней трети левой плечевой кости со смещением отломков.

Учитывая тяжесть состояния больного, проникающий характер ранения груди и живота с повреждением внутренних органов, пациент направлен в операционную с предварительным диагнозом: «Минно-взрывное ранение от 28.11.2018. Сочетанное ранение груди, живота, левой верхней конечности. Огнестрельное осколочное проникающее ранение груди и живота с повреждением внутренних органов. Гемоперитонеум. Продолжающееся внутрибрюшное кровотечение. Левосторонний гемоторакс. Огнестрельное осколочное сквозное ранение левого плеча. Шок III».

28.11.2018 (18:40–22:10) выполнены операции: 1) дренирование левой плевральной полости; 2) срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, спленэктомия, левосторонняя нефрэктомия, ушивание диафрагмы, ушивание сквозного ранения желудка, санация и дренирование брюшной полости; 3) первичная хирургическая обработка ран спины и левого плеча, иммобилизация левой верхней конечности гипсовой лангетой. В соответствии с принципами damage control surgery от выполнения остеосинтеза левой верхней конечности аппаратом внешней фиксации (АВФ) решено воздержаться.

При дренировании плевральной полости получено 300 мл крови. Учитывая отсутствие продолжающегося кровотечения по дренажу из левой плевральной полости, торакотомия не выполнялась. После ушивания диафрагмы выполнено дренирование левой плевральной полости по Бюлау с дальнейшим переводом на активную аспирацию.

Окончательный диагноз: «Минно-взрывное ранение от 28.11.2018. Тяжелое сочетанное огнестрельное ранение груди, живота, левой верхней конечности. Огнестрельное осколочное проникающее торакоабдоминальное ранение с повреждением левой почки, селезенки, желудка, левого купола диафрагмы. Гемоперитонеум. Продолжающееся внутрибрюшное кровотечение. Инородное тело (осколок) в верхней доле левого легкого. Левосторонний гемоторакс. Огнестрельное осколочное сквозное ранение левого плеча с многооскольчатым переломом средней трети плечевой кости со смещением отломков. Шок III».

В условиях ОМедСБ проводилась комплексная противошоковая терапия, инфузионная, антибактериальная,

противовоспалительная терапия, гемотрансфузия 10 доз эритроцитарной массы, гемостатическая терапия.

В послеоперационном периоде продолжались ежедневные перевязки огнестрельных ран. Послеоперационных осложнений не было. Дренажи из брюшной полости удалены на 4-е и 5-е сутки после операции. Дренаж из левой плевральной полости удален 06.12.2018. Лапаротомная рана зажила первичным натяжением.

02.12.2018 выполнена операция: закрытая репозиция перелома левой плечевой кости, фиксация в АВФ.

После стабилизации состояния 10.12.2018 раненый для дальнейшего лечения санитарным авиатранспортом переведен в ФГКУЗ «ГВКГ войск национальной гвардии» г. Балашиха (далее — госпиталь).

В госпитале при поступлении выполнена компьютерная томография грудной клетки и брюшной полости — данных за тромбоэмболию легочной артерии не получено, выявлено инородное тело (осколок) в проекции S₅ левого легкого (рис. 1), осумкованный базальный гемоторакс в объеме до 100 мл.

13.12.2018 выполнена операция: торакоскопия слева, ревизия левой плевральной полости, пневмотомия верхней доли легкого, удаление инородного тела (металлического осколка), санация и дренирование левой плевральной полости (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Дренаж из плевральной полости удален на 6-е сутки.

На контрольной рентгенографии левой плечевой кости от 09.01.2019 — консолидирующий перелом плечевой кости, фиксированный в АВФ. Ось левой верхней конечности правильная, укорочения нет.

11.01.2019 выполнена операция: демонтаж АВФ с левого плеча.

14.01.2019 раненый в удовлетворительном состоянии выписан из госпиталя к месту службы с рекомендациями. Общая длительность лечения составила 47 койко-дней.

Клинический диагноз при выписке. Минно-взрывное ранение от 28.11.2018. Тяжелое сочетанное огнестрельное ранение груди, живота, левой верхней конечности. Огнестрельное осколочное проникающее торакоабдоминальное ранение с повреждением левой почки, селезенки, желудка, левого купола диафрагмы. Инородное тело (осколок) в верхней доле левого легкого. Посттравматический ушиб левого легкого. Левосторонний свернувшийся гемоторакс. Огнестрельное осколочное сквозное ранение левого плеча с многооскольчатый переломом средней трети плечевой кости со смещением отломков. Посттравматическая невропатия локтевого и срединного нервов слева.

Обсуждение

Основной причиной гибели раненых с торакоабдоминальными ранениями на войне является массивное внутрибрюшное или внутриплевральное кровотечение [2, 3]. Летальный исход наступает на поле боя, во время транспортировки, на этапе оказания медицинской помощи либо в медицинском учреждении. При этом, если в первые сутки во время Великой Отечественной войны погибало 68,3%, а на вторые сутки — 24% раненых [2], то во время боевых действий в Республике Афганистан в первые сутки погибало уже 23% раненых [3]. Анализ развития летальных исходов в зависимости от величины кровопотери показал, что при потере 1000 мл крови летальность составляет 8%, а при потере более 3000 мл достигает 91% [9].

При анализе потерь США во время войны Ираке в период с 2001 по 2011 г. было установлено, что 7,5–24,3%

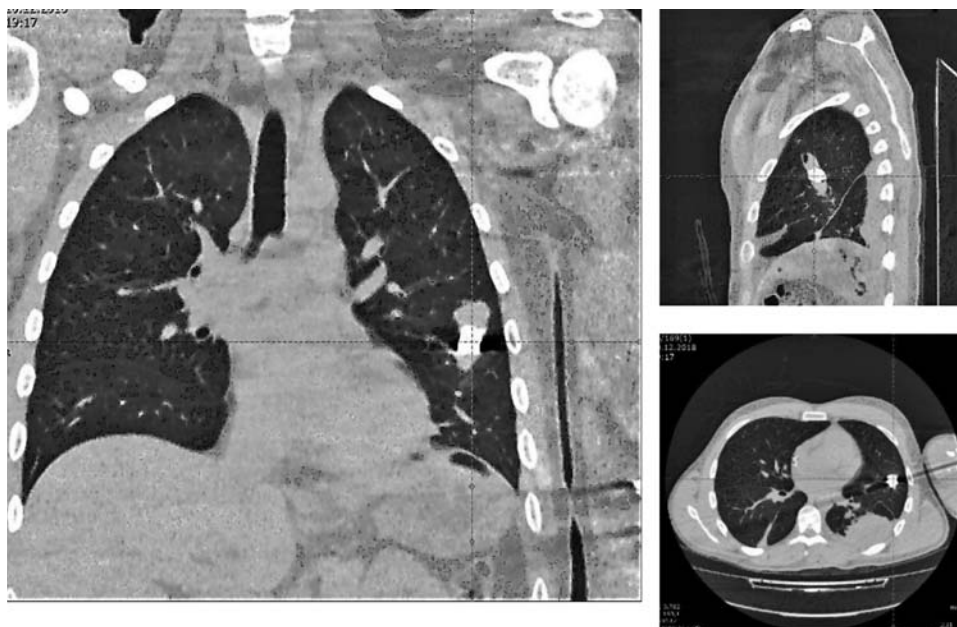


Рис. 1. Инородное тело (осколок) в S5 левого легкого
Fig. 1. Foreign body (fragment) in S5 of the left lung

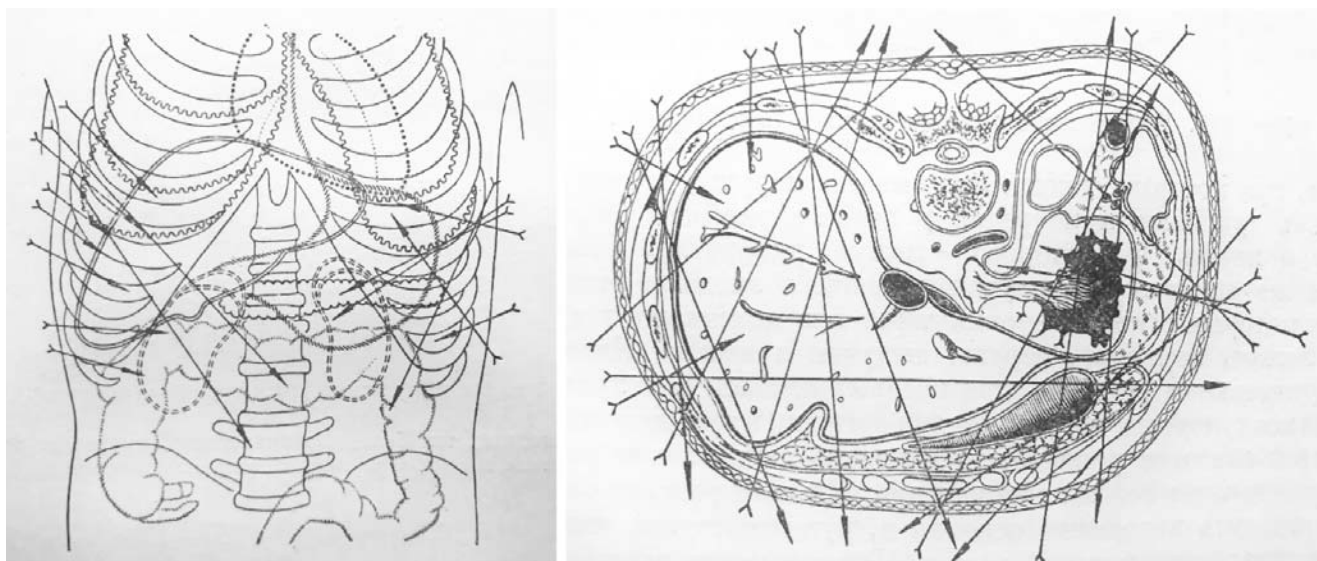


Рис. 3. Направление раневых каналов по А.Ю. Созон-Ярошевичу
Fig. 3. Direction of wound channels according to A.Yu. Sozon-Yaroshevich

погибших вследствие массивного внутриполостного кровотечения являются потенциально спасаемыми за счет применения современных гемостатических средств и быстрой эвакуации к месту оказания специализированной медицинской помощи [13, 14].

Частота диагностических ошибок при торакоабдоминальных ранениях варьирует от 30 до 70% и обусловлена не только поступлением раненых в крайне тяжелом состоянии, отсутствием возможности выполнить полное клиническое обследование, но и высокой вариабельностью возможных повреждений внутренних органов в зависимости от направления ранящего снаряда [15] (рис. 3). Так, если при правостороннем торакоабдоминальном ранении в большинстве случаев повреждаются легкое и печень, то при левостороннем — помимо легкого отмечается высокая частота повреждения сердца, желудка, селезенки, кишечника и левой почки.

Частота недиагностированных повреждений диафрагмы при торакоабдоминальных ранениях достигает 43%. При этом применение современных методов визуализации повреждений в 50% случаев не позволяет диагностировать повреждения диафрагмы, что приводит к образованию диафрагмальных грыж и ущемлению в них внутренних органов с летальностью 8,8% [16].

Заключение

Представленный клинический случай показывает возможность этапного оказания медицинской помощи при торакоабдоминальном ранении: применение тактики damage control surgery на этапе квалифицированной медицинской помощи и выполнение малоинвазивных вмешательств (торакоскопической операции) на этапе специализированной медицинской помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heyd C.G. Thoraco-abdominal injuries: some technical procedures developed by the war. *Ann. Surg.* 1920;72(3):370–5. DOI: 10.1097/0000658-192009000-00008
2. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. в 35 томах, т. 12, М., Медгиз, 1949:350–411. [The experience of Soviet medicine in the Great Patriotic War of 1941–1945 in 35 volumes, vol. 12, M., Medgiz, 1949:350–411. (In Russian)].
3. Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979–1989 гг.: В 5 т. Т. III: Оказание хирургической помощи при ранениях различной локализации. Под ред. И.А. Ерюхина, В.И. Хрупкина. М., ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, 2003:485. [The experience of medical support for troops in Afghanistan 1979–1989: In 5 vols. Vol. III: Providing surgical care for wounds of various localization. Edited by I.A. Yeryukhin, V.I. Brilkin. M., GVKG im. acad. N.N. Burdenko, 2003:485. (In Russian)].
4. Нечаев Э.А., Бисенков Л.Н. Торакоабдоминальные ранения. СПб., Издательство «Logos». 1995:160. [Nechaev E.A., Bisenkov L.N. Thoracoabdominal wounds. St. Petersburg, Logos Publishing House. 1995:160. (In Russian)].
5. Абакумов М.М. Множественные и сочетанные ранения шеи, груди и живота. М., Издательство БИНОМ-Пресс, 2013:688. [Abakumov M.M. Multiple and combined wounds of the neck, chest and abdomen. M., BINOM-Press Publishing House, 2013:688. (In Russian)].
6. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов. Руководство для врачей. Под ред. Е.К. Гуманенко, И.М. Самохвалова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011:378–379. [Military field surgery of local wars and armed conflicts. A guide for doctors. Edited by E.K. Gumanenko, I.M. Samokhvalova, M., GEOTAR-Media, 2011:378–379. (In Russian)].
7. Zong Z.W., Wang Z.N., Chen S.X., Qin H., Zhang L.Y., Shen Y., Yang L., Du W.Q., Chen C., Zhong X., Zhang L., Huo J.T., Kuai L.P., Shu L.X., Du G.F., Zhao Y.F. Chinese expert consensus on echelons treatment of thoracic injury in modern warfare. *Mil. Med. Res.* 2018;5(1):34. DOI: 10.1186/s40779-018-0181-6
8. D'Souza E.W., MacGregor A.J., Dougherty A.L., Olson A.S., Champion H.R., Galarnau M.R. Combat injury profiles among U.S. military personnel who survived serious wounds in Iraq and Afghanistan: A latent class analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0266588. DOI: 10.1371/journal.pone.0266588
9. Диагностика и лечение ранений. Под ред. Ю.Г. Шапошников. М., Медицина, 1984:344. [Diagnosis and treatment of wounds. Edited by Yu.G. Shaposhnikov. M., Medicine, 1984:344. (In Russian)].
10. Morrison J.J., Midwinter M.J., Jansen J.O. Ballistic thoracoabdominal injury: analysis of recent military experience in Afghanistan. *World J. Surg.* 2011;35(6):1396–401. DOI: 10.1007/s00268-011-1046-2

11. Klopper J., Moola H., Venter J., Cheddie D., Luzulane S., Muchenje T., van Zyl J., Chambers J. Outcomes of patients with thoraco-abdominal gunshot wounds operatively managed at a district hospital in Cape Town, South Africa. *Afr. J. Emerg. Med.* 2021;11(1):60–64. DOI: 10.1016/j.afjem.2020.11.008
12. Щербук Ю.А., Багненко С.Ф., Тулупов А.Н. Торакоабдоминальные ранения, сопровождающиеся шоком. СПб., ООО «Фирма «Стикс», 2007:363. [Shcherbuk Yu.A., Bagnenko S.F., Tulupov A.N. Thoracoabdominal wounds accompanied by shock. St. Petersburg, LLC "Firm "Styx", 2007:363. (In Russian)].
13. Holcomb J.B., McMullin N.R., Pearse L., Caruso J., Wade C.E., Oetjen-Gerdes L., Champion H.R., Lawnick M., Farr W., Rodriguez S., Butler F.K. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. *Ann. Surg.* 2007;245(6):986–91. DOI: 10.1097/01.sla.0000259433.03754.98
14. Eastridge B.J., Mabry R.L., Seguin P., Cantrell J., Tops T., Uribe P., Mallett O., Zubko T., Oetjen-Gerdes L., Rasmussen T.E., Butler F.K., Kotwal R.S., Holcomb J.B., Wade C., Champion H., Lawnick M., Moores L., Blackbourne L.H. Death on the battlefield (2001–2011): implications for the future of combat casualty care. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(6–5):S431–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182755dce
15. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М., Медицина, 1981:288. [Wagner E.A. Surgery of breast injuries. M., Medicine, 1981:288. (In Russian)].
16. Koto Z.M., Mosai F., Matsevych O.Y. The use of laparoscopy in managing penetrating thoracoabdominal injuries in Africa: 83 cases reviewed. *World J. Emerg. Surg.* 2017;12:27. DOI: 10.1186/s13017-017-0137-2

Поступила 23.11.2023
Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Федорченко Виктор Евгеньевич — врач-хирург, начальник отделения гнойной хирургии и ожогового ФГКУЗ «Главный военный

клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»

Ивченко Дмитрий Романович — д-р мед. наук, главный врач-хирург отделения главных специалистов управления организации и планирования медицинского обеспечения Департамента медицинского обеспечения Росгвардии, доцент кафедры торакальной хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Николаев Константин Николаевич — канд. мед. наук, помощник начальника госпиталя по научно-методической работе — начальник научно-методического отделения ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»

Родина Надежда Владимировна — врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии центра лучевой диагностики ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»

Information about the authors

Viktor E. Fedorchenko — Head of the Department of Purulent Surgery and Burns — surgeon of the Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation

Dmitry R. Ivchenko — Doctor of Medical Sciences, Chief Surgeon of the Department of Chief Specialists of the Department of Organization and Planning of Medical Support of the Department of Medical Support of National Guard of Russia, Associate Professor of the Department of Thoracic Surgery of the Russian Ministry of Healthcare

Konstantin N. Nikolayev — Candidate of Medical Sciences, assistant to the Head of the hospital for scientific and methodological work, Head of the Scientific and Methodological Department of the Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation

Nadezhda V. Rodina — radiologist of the Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging of the Center for Radiation Diagnostics of the Main Military Clinical Hospital of the National Guard of the Russian Federation

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2024

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Абашин В.Г.¹, Величко И.И.¹

АВИАЦИЯ И МЕДИЦИНА. ВРАЧИ АВИАЧАСТЕЙ РУССКОЙ ИМПЕРАТОРСКОЙ АРМИИ В ПЕРВУЮ МИРОВУЮ ВОЙНУ

¹ФКУ «ФКУ «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 авиационных и воздухоплавательных частях русской императорской армии в Первой мировой войне. Приведены биографические сведения о первых авиационных врачах этих воинских частей.

Ключевые слова: Первая мировая война; авиационные и воздухоплавательные части; военные врачи.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Абашин В.Г., Величко И.И. Авиация и медицина. Врачи авиачастей русской императорской армии в Первую мировую войну. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):183–187.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-183-187>

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

Pavel E. Krynyukov^{1,2}, Victor G. Abashin¹, Igor I. Velichko¹

AVIATION AND MEDICINE. DOCTORS OF THE AVIATION UNITS OF THE RUSSIAN IMPERIAL ARMY IN THE FIRST WORLD WAR

¹Central Military Clinical Hospital named after 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 aviation and aeronautical units of the Russian Imperial Army in the First World War are presented. Biographical information about the first air medical officers of these military units is given.

Keywords: First World War; aviation and aeronautical units; military doctors.

For citation: Krynyukov P.E., Abashin V.G., Velichko I.I. Aviation and medicine. Doctors of the aviation units of the Russian Imperial Army in the First World War. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):183–187.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-183-187>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.06.2023

Accepted 29.09.2023

К началу Первой мировой войны военная авиация стала занимать значительное место в ведении боевых действий, выполняя разведывательные, ударные, транспортные и санитарные функции.

Накануне великой войны

В результате военной реформы России 1908–1912 гг. к 1914 г. были преобразованы имеющиеся и созданы новые «воздухоплавательные части» (формирования, в составе которых использовались «змеяковые» аэростаты и дирижабли) и «авиационные части» (использовавшие аэропланы и гидропланы).

Авиационные роты имели по несколько авиационных отрядов. Первые 18 авиационных отрядов получили наименование:

- крепостные: «Ковенский», «Осовецкий», «Новогорьковский», «Карский», «Брест-Литовский»;

- корпусные: 1-й, 9-й, 11-й, 12-й, 14-й, 15-й, 18-й, 19-й, 23-й; 1-й и 5-й Сибирские, «Авиационный отряд Гвардейского корпуса»; «3-й полевой авиационный отряд».

В 1914 г. были сформированы дополнительные крепостные авиационные отряды. Таким образом, накануне Первой мировой войны в российской армии было 39 авиационных отрядов.

Для материально-технического обеспечения авиации было сформировано шесть авиационных рот: 1-я (Санкт-Петербург), 2-я (Брест-Литовск), 3-я (Киев), 4-я (Лида), 5-я (Брянск) и 6-я (Жмеринка). Авиационные роты подчинялись командующим войсками военных округов. Численность роты составляла 60–100 человек. В годы войны структура и численность авиационных частей менялись.

Воздухоплавательная рота обычно состояла из 2–3 наблюдательных станций, оснащенных одним «змеяко-

вым аэростатом» («воздушный змей») и одним запасным аэростатом с лебедками для осуществления подъема и спуска летательного аппарата, подвижными газодобывающими станциями. В середине 1914 г. русская армия имела на вооружении 14 управляемых аэростатов.

Первую мировую войну русская императорская армия встретила, имея 224 боевых самолета в составе 47 авиационных отрядов: 41 корпусной, 2 тяжелых полевых, 4 крепостных (для крепостей Новогеоргиевск, Владивосток, Батум — «Крепость Михайловская», Порт-Артур).

Развитие воздухоплавания привело к необходимости создания медицинской службы авиационных частей для оказания помощи пострадавшим военным летчикам. Не-



Авиационная рота и 5-й дивизион при 12-й армии. 1915 г. Разбитый после неудачной посадки биплан поручика роты Гринева

Aviation company and the 5th division of the 12th army. 1915. A biplane crashed after a failed landing by Lieutenant Grinev's company



Врач и группа летчиков авиационной роты укладывают поручика Гринева, потерпевшего аварию на своем биплане, на носилки для переноса в санитарный автомобиль после оказания ему первой помощи на аэродроме. Врач в чине титулярного советника и военный фельдшер с медицинской сумкой

A doctor and a group of aviators from the aviation company are placing Lieutenant Grinev, who had an accident on his biplane, on a stretcher to be transported to a medical vehicle after receiving first aid at the aerodrome. The doctor holds the rank of titular counselor and the military paramedic carries a medical kit

совершенство авиационной техники, отсутствие эффективных средств спасения в воздухе приводило к многочисленным травмам воздухоплателей, а нередко и к их гибели.

На первом этапе медицинскую помощь оказывали фельдшеры авиационных отрядов и (по-видимому) военные врачи располагавшихся в непосредственной близости от аэродромов армейских частей и военных госпиталей (лазаретов).

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».

Сведения о работе военных врачей авиационных подразделений крайне редки. Да и их фактическое число было невелико: 1–2 врача (старший и младший) на авиационную или воздухоплавательную роту.

В доступных источниках отсутствуют данные об отрядных и ротных лазаретах, числе старших и младших фельдшеров, лазаретных работниках и т.д. Возможно, это связано с тем, что авиационные и воздухоплавательные части были «привязаны» к крупным воинским соединениям (армейским корпусам, дивизиям, крепостям и т.д.). Последние имели свои медицинские формирования (лазареты, госпитали, перевязочные отряды и т.д.).

В результате проведенного исследования удалось восстановить некоторые фамилии первых авиационных врачей и основные их биографические сведения (в том числе и в период после 1917 г.).

1-я авиационная рота — 1-й авиационный парк (с 29.06.1916)

Старший врач 1-й авиационной роты (на 1916 г.) коллежский советник *Павлов Федор Пантелеймонович*, 16.05.1868 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. Награды: ордена Св. Анны 3-й степени с мечами (1904), Св. Станислава 2-й степени с мечами (1905), Св. Анны 2-й степени (1911), Св. Владимира 4-й степени (1915). Дальнейшая судьба: на 1924 г. — военный врач. Ленинградский округ [1, 2].

Младший врач 1-й авиационной роты (на 1.05.1914 г.) *Маскин Павел Александрович*, 1882 г. Звание лекаря получил в 1908 г. Дальнейшая судьба: на 1924 г. — военный врач. Ленинградский округ. Военврач 1-го ранга [1, 2]. Умер в блокадном Ленинграде в 1942 г.

2-я авиационная рота (с 25.05.1913)

Дислокация: Варшавский ВО. Варшава.

Старший врач 2-й авиационной роты *Шалин Николай Иосифович (Осипович)*, 02.01.1867 г.р. Звание лекаря получил в 1892 г. Награды: ордена Св. Анны 3-й степени с мечами (1904), Св. Станислава 2-й ст. (1912) [1, 2]. На 1924 г. данных нет¹.

¹ «На 1924 г. данных нет» — фамилия не упоминается в «Списке медицинских врачей С.С.С.Р. на 1 января 1924 года» и в списках лиц, захороненных в эмиграции [2, 3].



4-я авиационная рота — Виленский ВО. XX корпусной авиационный отряд на войне 1914–1915 гг. Вид части аэродрома, на переднем плане повозка с оборудованием для лазарета. Август 1914. Люблин

The 4th aviation company — Vilnius Military District. XX Corps Aviation Squadron during the war in 1914–1915. View of the aerodrome, with a cart in the foreground carrying equipment for a field hospital. August 1914. Lublin

Младший врач 2-й авиационной роты надворный советник **Рязанов Александр Алексеевич**, 20.09.1879 г.р. Звание лекаря получил в 1904 г. Награды: орден Св. Станислава 2-й степени с мечами (1915). На 1924 г. данных нет.

Фельдшер 2-й авиационной роты **Вячеслав Волков**.

3-я авиационная рота

Киевский ВО. Дислокация: Киев, 1914 г.

Старший врач 3-й авиационной роты **Морозов Нестор Владимирович**, 27.10.1870 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Награды: орден Св. Станислава 3-й степени (1905). Пожалован орден Св. Анны 3-й степени На 1924 г. данных нет.

Младший врач 3-й авиационной роты **Юдин Павел Павлович**, 1873 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. На 1924 г. данных нет.

4-я авиационная рота

Виленский ВО. Дислокация: г. Лида, 1914 г.

Старший врач 4-й авиационной роты коллежский советник **Денежкин Сергей Михайлович**, 1872 г.р. Звание лекаря получил в 1899 г. На 1924 г. данных нет.

Младший врач 4-й авиационной роты коллежский асессор **Кякито Анатолий (Антон-Издор) Феликсович**, 1884 г.р. Звание лекаря получил в 1909 г. На 1924 г. данных нет.

5-я авиационная рота

Дислокация: уездный город Бронницы Московской губернии.

Старший врач 5-й авиационной роты надворный советник **Венедиктов Алексей Михайлович**, 1873 г.р. Звание лекаря получил в 1898 г. На 1924 г. — врач. г. Москва

6-я авиационная рота

Одесский ВО. Дислокация: г. Одесса; с. Жмеринка.

Старший врач 6-й авиационной роты **Станишевский Андрей Бальтазарович**, 18.05.1866 г. Звание лекаря полу-

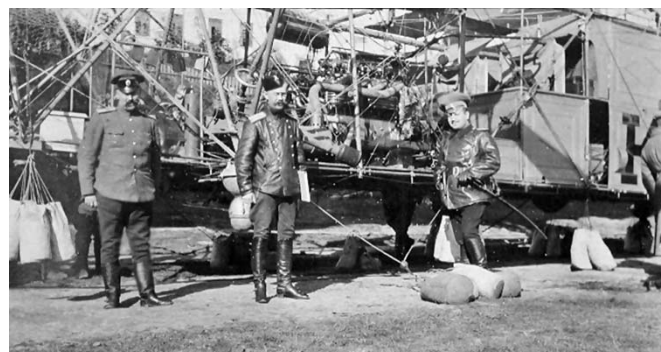
чил в 1893 г. Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1906), Св. Анны 2-й степени (1911) [1, 2]. На 1924 г. данных нет.

Младший врач 6-й авиационной роты **Сипаткин Иван Федорович**, 1886 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г. Награды: орден Св. Анны 3-й степени (1915). Пожалован орден Св. Станислава 3-й степени На 1924 г. — в СССР [1, 2].

7-я авиационная рота

Дислокация: Санкт-Петербург.

«...доктор Калинин, доктор Лейцит» — биографических данных нет.



6-я авиационная рота в Лемберге (Львов). 1915 г. Доктор Станишевский (слева), штабс-капитан Тихонравов и поручик Штюрмер (справа) у мотора аэростата Кондор

The 6th aviation company in Lemberg (Lviv). 1915. Doctor Stanishevsky (left), Staff Captain Tikhonravov, and Lieutenant Shtyurmer (right) by the motor of the Condor airship



Группа военных из состава 7-й авиароты, стоят слева направо: доктор Калинин, доктор Лейцит, прапорщик Румянцев, прапорщик Короводин, делопроизводитель Белоусов, прапорщик Кондратенко, механик Таманов, делопроизводитель Землянкин, подпоручик Левенец; сидят слева направо — поручик Пушкарев, капитаны Карочаев, Бойно-Родзевич, Никольский и поручик Халчев. Петроград

A group of military personnel from the 7th aviation company, standing from left to right: Dr. Kalinin, Dr. Leitzit, Ensign Rumyantsev, Ensign Korovodin, clerk Belousov, Ensign Kondratenko, mechanic Tamanov, clerk Zemlyankin, Sublieutenant Levenets; sitting from left to right — Lieutenant Pushkarev, Captains Karochayev, Boyno-Rodzevich, Nikolsky, and Lieutenant Khaltsev. Petrograd

2-я воздухоплавательная рота — 2-я полевая воздухоплавательная рота — 2-й корпусной воздухоплавательный отряд (с 22.11.1916)

Дислокация: г. Брест-Литовск.

Младший врач 2-й воздухоплавательной роты *Фенске Фердинанд Федорович*, 1887 г.р. Звание лекаря получил в 1912 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

3-я воздухоплавательная рота

Дислокация: г. Лида Виленской губ. Южный городок.

Младший врач 3-й воздухоплавательной роты *Ларин Павел Иванович*, 1881 г.р. Звание лекаря получил в 1905 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

Младший врач 3-й воздухоплавательной роты (на 1914 г.) надворный советник *Сомов Александр Александрович*, 1874 г.р. Звание лекаря получил в 1897 г. На 1924 г. — санитарный врач Мурманской железной дороги. Станция Лодейное Поле [1, 2].

4-я воздухоплавательная рота

Дислокация: м. Понемон, ст. Ковна.

Младший врач 4-й воздухоплавательной роты *Стадницкий-Колендо Михаил Мечиславович*, 1878 г.р. Звание лекаря получил в 1904 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

Младший врач 4-й воздухоплавательной роты (на 1914 г.) *Тетерин Василий Иванович*, 1877 г.р. Звание лекаря получил в 1903 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

5-я воздухоплавательная рота

Дислокация: г. Гродна (Гродно).

Младший врач 5-й воздухоплавательной роты *Шульгин Николай Георгиевич*, 1888 г.р. Звание лекаря получил в 1911 г. На 1924 г. — военный врач, УССР [1, 2].

Брест-Литовская крепостная воздухоплавательная рота

Старший врач Брест-Литовского крепостного воздухоплавательного батальона (14.07.1910 г.) *Шшимановяни (Шшиманов) Семен Кеворкович*, 25.10.1862 г.р. Звание лекаря получил в 1893 г. Награды: ордена Св. Станислава 2-й степени (1908), Св. Анны 2-й степени (1911). На 1924 г. данных нет [1, 2].

Младший врач Брест-Литовской крепостной воздухоплавательной роты *Соколов Александр Николаевич*, 1882 г.р. Звание лекаря получил в 1911 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

11-я воздухоплавательная рота

Дислокация: д. Новый Двор — «Крепость Новогеоргиевск».

На 01.08.1914 г. по списку в роте числится 13 офицеров, 1 врач, 2 классных чиновника.

Младший врач 11-й крепостной воздухоплавательной роты *Шорохов Михаил Вениаминович*, 1889 г.р. Звание лекаря получил в 1913 г. На 1924 г. — заведующий стационаром послеоперационного протезирования Губздрава. Ленинград [1, 2].



14-я Воздухоплавательная рота. 18 июля — 18 октября 1914 г. Офицеры роты за завтраком; слева — один из командиров диктует адъютанту утреннее донесение в штаб после атаки, проведенной против австрийских войск у деревни Бердзета, второй справа — врач части

The 14th Aeronautics Company. July 18 — October 18, 1914. Officers of the company at breakfast; on the left — one of the commanders dictating the morning report to the adjutant at the headquarters after an attack against Austrian forces near the village of Berdzeta, second from the right — the company's doctor

Владивостокская крепость

Авиационный отряд при 4-й Сибирской воздухоплавательной роте — 23-й корпусной авиационный отряд (с 23.03.1914 г.)

Старший врач Сибирской воздухоплавательной роты (с 19.08.1910 г.) *Борунов Петр Иванович*, 12.06.1868 г.р. Звание лекаря получил в 1896 г. Награды: орден Св. Станислава 2-й ст. (1907). На 1924 г. данных нет [1, 2].

Владивостокская крепостная воздухоплавательная рота

Младший врач Владивостокской крепостной воздухоплавательной роты *Чернозерский Дмитрий Стефанович*, 1886 г.р. Звание лекаря получил в 1910 г. Дальнейшая судьба: «...осужден 07.04.1941 г. ОС при НКВД СССР к 5 годам ИТЛ» [1, 2].

Младший врач Владивостокской крепостной воздухоплавательной роты (с 15.10.1907 г.) *Шмитц Николай Александрович*, 26.11.1854 г.р. Звание лекаря получил в 1879 г. Выпускник ИВМА. Доктор медицины, коллежский советник. Награды: ордена Св. Станислава 3-й степени с мечами, Св. Анны 3-й степени с мечами (1904). На 1924 г. данных нет [1, 2].

Карсская крепостная воздухоплавательная рота

Младший врач *Форов Владимир Николаевич (Ильич?)*, 1883 г.р. Звание лекаря получил в 1908 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

6-я воздухоплавательная рота. Крепость Осовец

Младший врач (с 21.07.1914 г.) *Кастрюков (Кустриков) Василий Иванович*, 1885 г.р. Звание лекаря получил

в 1911 г. На 1914 г. — младший ординатор военного лазарета, Осовец. Переведен в роту 20.07.1914 г. На 1924 г. данных нет [1, 2].

К сожалению, сведений о военных врачах многих авиационных и воздухоплавательных рот обнаружить не удалось. Среди них:

- **8-я (Кавказская) авиационная рота:** Кавказский ВО, Тбилиси.
- **9-я авиационная рота:** Иркутский и Приамурский военные округа, Хабаровск.
- **1-я воздухоплавательная рота.**
- **7-я воздухоплавательная рота.**
- **8-я воздухоплавательная рота.**
- **9-я воздухоплавательная рота** (Красная горка, около Санкт-Петербурга — Крепость Осовец).
- **10-я воздухоплавательная рота** (Ташкент).
- **12-я воздухоплавательная рота.** Учебный воздухоплавательный парк (ст. Сализи, фин. Saalisi).
- **Ивангородская крепостная воздухоплавательная рота.**

Впоследствии были созданы крупные авиационные части, имевшие в своем составе штат медицинских работников, лазареты, госпитали со спецотделениями и летные военно-врачебные комиссии.

Развитие мировой и отечественной авиации привело к возникновению нового направления медицины — «авиационная и космическая медицина».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора Министерства внутренних дел на 1916 год. Петроград. Типография Министерства внутренних дел. 1916. 1230 с. [The Russian Medical List issued by the Office of the Chief Medical Inspector of the Ministry of Internal Affairs for 1916. Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
2. 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)].
3. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007; [The forgotten graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].

Поступила 09.06.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

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
Абашии Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка
Величко Игорь Иванович — канд. технических наук, генерал-майор авиации в отставке

Information about the authors

Pavel E. Krynyukov — Doctor of Medical Sciences, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of pediatric surgery, RUDN, Chief of Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia
Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, doctor of the Advisory Department, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia
Igor I. Velichko — Candidate of Technical Sciences, Retired Air Force Major General

© МЕРКУШЕВ И.А., АБАШИН В.Г., 2024

*Меркушев И.А.¹, Абашин В.Г.²***ВРАЧ, ПЕДАГОГ И НАСТАВНИК — ПЕТР ФРАНЦЕВИЧ ЛЕСГАФТ**¹ФГБОУ ВО «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта», Санкт-Петербург, Россия²ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка Минобороны России, Москва, Россия

В статье представлены новые сведения о Петре Францевиче Лесгафте — педагоге и наставнике, продолжателе традиций своих любимых учителей и профессоров Медико-хирургической академии, его вкладе в развитие системы педагогического воспитания и образования детей в России.

Ключевые слова: педагогика; императорская медико-хирургическая академия; Лесгафт Петр Францевич.

Для цитирования: Меркушев И.А., Абашин В.Г. Врач, педагог и наставник — Петр Францевич Лесгафт. *Клиническая медицина*. 2024;102(2):188–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-188-192>

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

*Igor A. Merkushev¹, Victor G. Abashin²***DOCTOR, TEACHER AND MENTOR — PYOTR FRANTSEVICH LESGAF**¹National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P. F. Lesgaft, St. Petersburg, Russia²Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

The article presents new information about Pyotr Frantsevich Lesgaft — a pedagogue and mentor, a follower of the traditions of his favorite teachers and professors of the Imperial Medico-Surgical Academy, his contribution to the development of the system of pedagogical upbringing and education of children in Russia.

Key words: pedagogy; Imperial Medico-Surgical Academy; Lesgaft Pyotr Frantsevich.

For citation: Merkushev I.A., Abashin V.G. Doctor, teacher and mentor — Peter Frantsevich Lesgaft. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(2):188–192. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-2-188-192>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 19.06.2023

Accepted 26.09.2023

2023 год объявлен Годом педагога и наставника в знак признания особого статуса педагогических работников, в том числе выполняющих наставническую деятельность.

Указ Президента Российской Федерации от 27 июня 2022 г. №401 «О проведении в Российской Федерации Года педагога и наставника»

В формировании системы педагогического образования и воспитания здорового молодого поколения в России в конце XIX в. необходимо отметить роль Петра Францевича Лесгафта — великого русского ученого, анатома, воспитанника Императорской медико-хирургической академии (выпуск 1861 г.).

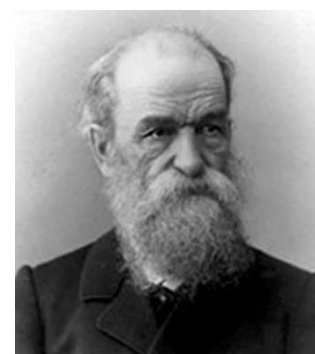
В воспитание своих учеников он вкладывал душу и увлеченность, а в педагогике отстаивал принцип гармоничности духовного и физического в развитии человека. Выдающийся российский физиолог И.П. Павлов называл Петра Францевича «страстным учителем». И страсть эта была во всем [1].

Обучение самого Петра Лесгафта началось в Петришуле (нем. St. Petri-Schule, *школа Св. Петра*). Школа была основана в 1710 г. в Санкт-Петербурге при лютеранском приходе Святых апостолов Петра и Павла.

В 1783 г. она была преобразована в Главное народное училище, одно из лучших учебных заведений столицы. В указе Екатерины II значилось: «Намерение наше сие

есть, чтоб основать школу, которая бы не токмо с наилучшими иностранными сравниться, но в совершенстве оные еще превзойти могла» [2].

В школе ему повезло с наставниками, вполне прогрессивными для того времени. Историю преподавал директор школы Фридрих Лоренц, профессор общей истории, редактор одной из столичных газет, издававшихся на немецком языке, автор «Учебника общей истории». Физику и математику преподавал Косман, написавший труд «Мысли об образовании вообще и образовании юношества в России». Учителем русского языка был составитель рус-



*Петр Францевич Лесгафт
Pyotr Frantsevich Lesgaft*

ско-немецкого и немецко-русского словарей Н.Д. Ульянов [1]. Заканчивал обучение П. Лесгафт в Анненшуле (Annenschule, школа Св. Анны).

Но, возможно, уже в силу взросления и более осознанного отношения к предметам изучения более яркие впечатления на Петра Лесгафта произвели профессора Императорской медико-хирургической академии (ИМХА), в которую Петр Лесгафт поступил в 1856 г.

Отношения взаимного уважения первоначально сложились с профессором Николаем Николаевичем Зининым — первым президентом русского химического общества, человеком большой души и недюжинной физической силы, который читал на первом курсе лекции по неорганической химии, а на втором — по органической и аналитической химии.



Николай Николаевич Зинин, профессор химии Медико-хирургической академии

Nikolay Nikolayevich Zinin, professor of chemistry at the Medico-Surgical Academy

Даже на фоне виднейших академических авторитетов того времени Н.Н. Зинин представлял собою явление исключительное и неизменно пользовался искренней любовью и уважением как студентов, так и профессоров академии. Он доверял студенту Петру Лесгафту, обратившему на себя внимание своими пытливостью ума, усердием, усидчивостью и целеустремленностью, ассистировать ему на лекциях [1].

У Алексея Петровича Загорского, читавшего физиологию часто под аплодисменты студентов, Петр Лесгафт воспринял манеру излагать свой предмет в доступной и понятной форме.

А у Юлия Карловича Траппа, читавшего на втором курсе лекции по фармации и фармакогнозии, Петр перенял методику проведения лекций с демонстрацией опытов для лучшего восприятия предмета занятия, а также снисходительность к студентам. При этом Петр Францевич проявлял требовательность в сочетании с заботой и теплым воодушевлением.

По воспоминаниям однокашников Лесгафта, к числу любимых преподавателей Петр относил и Владимира Егоровича Экка, который привлекал не только оригинальной манерой изложения, но и неизменной аккуратностью и точностью. Вероятно, именно у В.Е. Экка Петр Лесгафт перенял манеру изложения на лекции своих собственных идей, иногда экспромтом рождавшихся тут же, во время лекции. В такие минуты он воодушевлялся, увлеченно взмахивал руками, словно призывал слушателей оторваться от земных дел и проникнуться посетившим его озарением.

В дальнейшем Петр Францевич так часто увлекался экспрессивным изложением своего материала, быстро перемещаясь по аудитории между слушателями и показывая детали анатомических препаратов, что порой

приводил себя в полуобморочное состояние, присаживаясь на заранее подготовленный ассистентом стул.

Но, безусловно, главную роль в отношении к делу в становлении П.Ф. Лесгафта как анатома-исследователя, ученого и педагога сыграл профессор Венцеслав Леопольдович Грубер, принявший заведование Анатомическим институтом в ИМХА после отъезда Н.И. Пирогова в 1856 г. в Севастополь [1, 2].



Венцеслав Леопольдович Грубер

Ventseslav Leopoldovich Gruber

При всех сложностях и порой противоречивости в отношении к анатомии, любимой обоими науке, именно в В.Л. Грубере Петр нашел истинного наставника, учителя и старшего друга, к которому на протяжении всей жизни он относился с трогательной заботой и вниманием.

П. Лесгафт терпеливо воспитывал в себе «груберовскую» увлеченность делом, неутомимость в работе, принципиальность, научную честность, чувство долга и справедливости, а главное — независимость суждений, сознание значения собственной личности. Неудивительно, что многие черты личности Грубера казались ему идеальными, совершенно необходимыми в человеке науки. Именно у Грубера П. Лесгафт научился оценивать человека по его сути и видеть в нем личность.

А какой любовью и уважением к своему учителю пронизаны слова Петра Францевича: «Я буду счастлив, если, прослужив 24 года, при всех невзгодах и крайнем произволе, с которым приходится постоянно бороться, я получу убеждение, что принес хоть часть той пользы, какую приносил и приносит профессор Грубер. Я горжусь, что был его учеником!» [1].



Здание Военно-фельдшерской школы. Слева угол здания Естественно-исторического института Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии. Вид с ул. Академика Лебедева от Литейного моста

The building of the Military Feldsher School. On the left corner of the building is the Natural History Institute of the Medico-Surgical (Military Medical) Academy. View from Lebedev Street from Liteyny Bridge

Первый педагогический опыт ему представилось получить сразу после окончания академии в 1861 г. при преподавании анатомии в Военно-фельдшерской школе, где Петр Францевич поражал учеников своим азартом, динамичностью, глубоким знанием предмета и уже талантом лектора. Санкт-Петербургская военно-фельдшерская школа была основана в 1838 г. при Военном сухопутном госпитале.

А когда осенью 1868 г. Петр Францевич по конкурсу был избран на должность профессора в Казанском университете, о нем уже ходила молва как о великолепном лекторе и педагоге. И в Казани он утвердил это мнение живостью языка, великолепным знанием материала и мастерством.

В воспоминаниях известной революционерки Веры Фигнер есть строки, посвященные Лесгафту: «Удивительно было обаяние личности Петра Францевича. Он читал анатомию. Что может быть суше ее? И далее — чудное слияние хорошей личности с первоклассным преподавателем создавало очарование, делавшее его образцом, идеалом для поколений, имевших счастье начинать свои студенческие годы под его руководством...» [1, 2].

Время пребывания в Казани было непродолжительным, но очень насыщенным. После некоторых событий, в которых недоброжелатели незаслуженно выставили Лесгафта в негативном свете (императором Александром II он был отлучен от преподавания), осенью 1871 г. П. Лесгафт вернулся в Петербург. «Изгнание» блестящего профессора из Казанского университета взбудоражило весь город. Университет бурлил. Женщины, обучавшиеся у Лесгафта, устроили митинг, а семь лучших профессоров университета подали заявления об отставке.

После дозволения Александром II в 1874 г. поступить «на службу по ученой части» Петр Францевич активизировал свою педагогическую деятельность. Он начал читать публичные лекции и проводить занятия с вос-



Алексей Петрович Доброславин, родоначальник гигиенической школы в России

Alexey Petrovich Dobroslavin, the founder of the hygiene school in Russia



Федор Федорович Эрисман Fyodor Fyodorovich Erisman

питанниками Второй Петербургской военной гимназии. В гимназии по его указанию был оборудован зал, оснащенный гимнастическими снарядами и измерительными приборами для антропометрических исследований, спирографии и динамометрии.

Работая в гимназии, Петр Францевич с энтузиазмом включился в работу комиссии по школьной гигиене, которая была создана при Педагогическом музее военно-учебных заведений, расположенном в Соляном городке (наб. Фонтанки, 10). Соляной городок в XVIII в. был по сути верфью, складами соли и вина. После проведения Всероссийской промышленной выставки в зданиях городка был размещен крупнейший в России комплекс музеев.

Задачей комиссии по школьной гигиене было изучение влияния занятий на здоровье и физическое развитие детей. В составе комиссии П. Лесгафт вместе с великими российскими гигиенистами Алексеем Петровичем Доброславиным и Федором Федоровичем Эрисманом разработали программу санитарного отчета о гигиеническом состоянии школ и проект образцовой классной комнаты [1].

В педагогических исследованиях Лесгафт мелким убористым почерком скрупулезно вел записи наблюдений, планов, методик занятий, выводов и замечаний.

Знаменательной датой в педагогической деятельности П.Ф. Лесгафта стало 8 марта 1895 г., когда на заседании Общества содействия физическому развитию он предложил учредить специальное заведение — Центральный гимнастический институт для подготовки руководителей играми и физическими упражнениями.

Созданная для этой цели комиссия разработала устав, программу и «Положение о временных курсах для приготовления руководящих физических упражнений и игр», которое было утверждено лишь в январе 1896 г., а 2 сентября состоялось торжественное открытие курсов, на котором присутствовали 109 будущих «лесгафтичек», как они себя называли [1, 2].



Профессора Казанского университета, подавшие заявления об увольнении

Professors of Kazan University who submitted resignation applications

Практическое осуществление этого проекта состоялось лишь много лет спустя. Не случайно в настоящее время «Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья» носит имя Петра Францевича Лесгафта.

Когда неоднократные попытки Грубера вернуть в стены Медико-хирургической академии своего лучшего ученика в конце концов увенчались успехом, П. Лесгафт с энтузиазмом взялся за заведывание анатомическим музеем и руководство диссертационными работами докторантов. В этой роли с новой силой раскрылся его талант руководителя и педагога. За время работы на кафедре анатомии под его руководством были защищены 20 диссертаций на степень доктора медицины.

Уйдя из академии в 1885 г., и теперь уже безвозвратно, он посвятил себя развитию школьного обучения и общественного образования.

Это стремление привело Петра Францевича к Владимиру Яковлевичу и Марии Николаевне Стоюниным — видным деятелям народного образования того времени, к людям, разделявшим его мысли по поводу целей школы, которая должна пробудить в юношах и девушках бескорыстную любовь к истине, правде, добру и прекрасному. Лесгафт добавлял еще и обязательность физического воспитания.

Решение Марии Николаевны открыть частную женскую гимназию поддержали Ф.М. Достоевский и А.П. Доброславин. Петр Францевич активно включился в работу по составлению основных положений школьной программы.



Мария Николаевна Стоюнина
Maria Nikolaevna Stoyunina

В гимназии с самого начала на занятиях по физкультуре часть времени отводилась играм, во время которых, по мнению Лесгафта, достаточно ярко проявляется характер ребенка.

По предложению Лесгафта было принято еще одно небывалое новшество: решено было отказаться от оценок, заменив их аттестацией, полностью исключить наказания, воздержаться от поощрений. Нелегко складывался процесс обучения. Было много критиков системы обучения, оценок знаний и поощрений, а также занятий физкультурой [1, 3].

Петр Францевич категорически возражал, доказывая, что именно ежедневные физические упражнения способны компенсировать недостаток мышечной нагрузки у школьников, устранить дефекты, порождаемые привычкой носить жесткие корсеты и узкую обувь. Он предостерегал родителей от чрезмерной заботы о детях, лишаящей их инициативы и самостоятельности.

В работе «Семейное воспитание» он подчеркнул, что цель воспитания — содействовать развитию человека, отличающегося своей мудростью, самостоятельностью, художественной производительностью и любовью. Не-

обходимо помнить, что *нельзя ребенка сделать человеком, а можно только этому содействовать* и не мешать, чтобы он сам в себе выработал человека. Необходимо, чтобы он выработал идейного человека и стремился бы в жизни руководиться этим идеалом [4].

Петр Францевич следил за проведением занятий, состоянием одежды, проводил систематические врачебные осмотры, обращая особое внимание на зрение и слух детей [1, 3].

Он считал главными основаниями, которых необходимо держаться при воспитании ребенка во время семейной его жизни, чистоту, последовательность в отношении слова и дела при обращении с ребенком, *отсутствие произвола* в действиях воспитателя или *обусловленность* этих действий и *признание личности ребенка* постоянным обращением с ним.

П. Лесгафт разработал свою систему психологических характеристик учеников. Он сумел описать шесть основных «школьных типов» [5].

Неслучайно его труд «Школьные типы» в течение многих лет был настольной книгой педагогов-воспитателей, а В.Я. Стоюнин назвал ее «Лучом света в педагогических потемках». Как у него на все хватало времени? Непостижимо! Помимо сказанного П. Лесгафт умудрялся еще руководить «Обществом помощи в чтении больным и бедным», два-три раза в неделю принимать больных, участвовать в создании Фонда народного образования, а также лично редактировать журнал «Известия Санкт-Петербургской биологической лаборатории».

Педагогические идеи Лесгафта, как отмечается в публикациях о его творчестве, были отчасти спорны, но неизменно оригинальны и опережали свое время. Задачу школы Петр Францевич видел в развитии мысли учащихся, в выработке у них самостоятельного критического отношения к своим поступкам и окружающей их действительности, в подготовке молодого человека к жизни с ее проблемами. И в более позднее время педагогическое наследие Петра Францевича оценивалось по достоинству.

В заключение хочется привести слова одной из слушательниц его курсов: «На мою долю выпало огромное счастье учиться у Петра Францевича... Его бескорыстие, его неустанное служение идеалу, его горячая деятельная любовь к людям — все это неотразимо действовало на нас, его учеников, озаряло и подымало. И мы, глубоко и беззаветно веря ему, шли за ним к правде, к свету...» [1].

Основные научные труды П.Ф. Лесгафта по педагогике

1. Лесгафт П.Ф. Об играх и физическом воспитании в школе: Речь, сказанная в торжественном заседании в память Николая Ивановича Пирогова, 23 ноября 1882 года. Лесгафт Петр Францевич. 1912. 14 с. Труды Общества русских врачей. 1883:99.

2. Школьные типы. Лесгафт Петр Францевич; предисл. С. Познер — посмертное сокращенное изд. СПб.: [Изд. Совета С.-Петербург. биол. лаб. П.Ф. Лесгафта], 1910 (Тип.Т-ва Художественной печати). XI, 158 с.

3. Семейное воспитание ребенка и его значение. Ч. I: Школьные типы. 6-е изд. Ч. II: Основные проявления ребенка. 5-е изд. Лесгафт Петр Францевич. Посмерт. изд. СПб., 1910 (Тип. А. Бенке). 240 с.

4. Руководство по физическому образованию детей школьного возраста. Ч. I. Лесгафт Петр Францевич. 2-е доп. изд. СПб., 1904 (Т-во худож. печати). IX, 392 с.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шабунин А.В. Лесгафт в Петербурге. М.: Лениздат, 1989:270. [Shabunin A.V. Lesgaft in St. Petersburg. M.: Lenizdat, 1989:270. (In Russian)].
2. Таймазов В.А., Курамшин Ю.Ф., Марьянович А.Т. Петр Францевич Лесгафт: история жизни и деятельности. Санкт-Петербург: Печатный двор, 2006:478. [Taymazov V.A., Kuramshin Yu.F., Marianovich A.T. Peter Frantsevich Lesgaft: the history of life and activity. St. Petersburg: Printing Yard, 2006:478. (In Russian)].
3. Шабунин А.В. П.Ф. Лесгафт. М.: Медицина, 1982:80. [Shabunin A.V. P.F. Lesgaft. M.: Medicine, 1982:80. (In Russian)].
4. Семейное воспитание ребенка и его значение. Ч. I.: Школьные типы. 6-е изд. Ч. II.: Основные проявления ребенка. 5-е изд. Лесгафт Петр Францевич. Посмерт. изд. СПб., Тип. А. Бенке. 1910:240. [Family upbringing of a child and its significance. Part I.:

School types. 6th ed. Part II.: The main manifestations of the child. 5th ed. Lesgaft Peter Frantsevich. Posthumous publishing house, St. Petersburg, Type A. Behnke. 1910:240. (In Russian)].

5. Школьные типы. Лесгафт Петр Францевич; предисл. С. Познер. Посмертное сокращенное изд. СПб.: [Изд. Совета С.-Петербург. биол. лаб. П.Ф. Лесгафта], Тип. Т-ва Художественной печати. 1910;XI:158. [School types. Peter Frantsevich Lesgaft; preface by S. Pozner. Posthumous abridged edition. St. Petersburg: [Ed. Council of St. Petersburg. biol. lab. P.F. Lesgaft], Type T-va Art printing. 1910;XI:158. (In Russian)].

Поступила 19.06.2023

Принята в печать 26.09.2023

Информация об авторах

Меркушев Игорь Александрович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры профилактической медицины и основ здоровья. Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта
Абашии Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка, <http://orcid.org/0000-0002-8199-5315>, SPIN-код: 5268-4111

Information about the authors

Igor A. Merkushev — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Preventive Medicine, National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, St. Petersburg, Russia
Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, doctor of the Advisory Department, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia