

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

**Зав. редакцией
О.А. Платова**

e-mail: klin.med@mail.ru

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

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

www.pressa-ef.ru, www.akc.ru

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 12,5.

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, № 4

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

В.Г. АБАШИН — д-р мед. наук, проф.

Ж.Е. БЕЛАЯ — д-р мед. наук

Н.Ю. БОРОВКОВА — д-р мед. наук, проф.

Г.Г. БОРЩЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

В.В. ДАЛИНИН — д-р мед. наук, проф.

В.Г. ДЕМИХОВ — д-р мед. наук, проф.

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

М.Л. ЗУБКИН — д-р мед. наук, проф.

А.А. ЗАЙЦЕВ — д-р мед. наук, проф.

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

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

М.Ш. КНОПОВ — д-р мед. наук, проф.

П.А. КОВАЛЕНКО — д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

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

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

Д.Н. ПАНФИЛОВ — д-р мед. наук, проф.

М.Б. ПАЦЕНКО — д-р мед. наук,
доцент

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

В.И. ПОДЗОЛКОВ — д-р мед. наук, проф.

О.А. РУКАВИЦЫН — д-р мед. наук, проф.

Г.В. САПРОНОВ — д-р мед. наук, проф.

С.Х. САРМАНАЕВ — д-р мед. наук, проф.

В.Н. САЦУКЕВИЧ — д-р мед. наук, проф.

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

В.И. СТЕКЛОВ — д-р мед. наук, доцент

Н.И. СТУКЛОВ — д-р мед. наук

Н.И. СЮЧ — д-р мед. наук, проф.

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

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

С.М. ЧИБИСОВ — д-р мед. наук, проф.

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

А.А. ШЕПТУЛИН — д-р мед. наук, проф.

Е.А. ШИРОКОВ — д-р мед. наук, проф.

М.В. ШИПИЛОВ — д-р мед. наук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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, № 4

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

N.I. SUCH — MD, PhD, DSc, prof.

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

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

S.M. CHIBISOV — MD, PhD, DSc, prof.

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

A.A. SHEPTULIN — MD, PhD, DSc, prof.

E.A. SHIROKOV — MD, PhD, DSc, prof.

M.V. SHIPILOV — MD, PhD, DSc

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

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

N.N. BOROVKOV — MD, PhD, DSc, prof. (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**

- Бокарев И.Н.* Гемокоагуляция. Современное состояние 285
- Телегина М.А., Белая Ж.Е.* Редкие формы тиреотоксикоза: тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза 291
- Маев И.В., Лямина С.В.* Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения 297
- Авдеева Т.И., Колосков А.В.* Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура 309
- Суковатых Б.С., Боломатов Н.В., Сидоров Д.В., Суковатых М.Б.* Геморрагические осложнения экстренных эндоваскулярных вмешательств 312

Оригинальные исследования

- Далинин В.В., Борисов И.А., Горин Д.Ю.* Бесшовные биологические протезы аортального клапана. 100 имплантаций и 10 лет наблюдений 323
- Колеватова Л.А., Овчинников Ю.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л.* Снижение концентрации свободного глутатиона крови в острой фазе коронавирусной инфекции 331
- Усенко Г.А., Васендин Д.В., Величко Н.П., Колодин Д.Л.* Сила и выносливость кисти и уровень осложнений у больных артериальной гипертензией и варианты антигипертензивной терапии 338
- Гавриленко А.В., Пирадов М.А., Танащян М.М., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р., Зиярова Д.Я., Тарабрин Е.А.* Отдаленные результаты лечения больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией 344

В помощь практическому врачу

- Захаров И.С., Безменко А.А., Соломко Д.В., Борщевский В.Г., Тригубчук Н.А., Назаренко А.А., Бухарина Ю.М.* Клинический случай митотически активной миомы матки 351
- Ширалиева Р.К., Асадова У.А.* Туберосклероз. Клиническое наблюдение 10-летней девочки 355
- Каверина А.А., Вавринчук С.А., Косенко П.М.* Диагностика и лечение острого аппендицита у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 360

Reviews and lectures

- Bokarev I.N.* Bloodcoagulation. Modern state 285
- Telegina M.A., Belaya, Zh.E.* Rare forms of thyrotoxicosis: thyrotropin-secreting pituitary adenomas 291
- Maev I.V., Lyamina S.V.* Gut microbiome: new diagnostic and treatment options 297
- Avdeeva T.I., Koloskov A.V.* Idiopathic thrombocytopenic purpura 309
- Sukovatykh B.S., Bolomatov N.V., Sidorov D.V., Sukovatykh M.B.* Hemorrhagic complications of emergency endovascular interventions 312

Original investigations

- Dalinin V.V., Borisov I.A., Gorin D.Yu.* Aortic valve sutureless bioprosthesis. 100 implantations and 10 years of observation 323
- Kolevatova L.A., Ovchinnikov Yu.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L.* A decrease in the concentration of free blood glutathione in the acute phase of coronavirus infection 331
- Usenko G.A., Vasendin D.V., Velichko N.P., Kolodin D.L.* Strength and endurance of the hand and the level of complications in patients with arterial hypertension and options for antihypertensive therapy 338
- Gavrilenko A.V., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Al-Yousef N.N., Ziyarova D.Ya., Tarabrin E.A.* Long-term results of treatment of patients with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis and contralateral occlusion 344

Guidelines for practitioners

- Zakharov I.S., Bezmenko A.A., Solomko D.V., Borshchevskiy V.G., Trigubchuk N.A., Nazarenko A.A., Bukharina Yu.M.* Clinical case of mitotically active uterine leiomyoma 351
- Shiraliyeva R.K., Asadova U.A.* Tuberous sclerosis. Clinical observation of a 10-year-old girl 355
- Kaverina A.A., Vavrinchuk S.A., Kosenko P.M.* Diagnosis and treatment of acute appendicitis in patients with the new coronavirus infection COVID-19 360

Заметки и наблюдения из практики

Аннаев М.С., Гельцер Б.И., Стегний К.В., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Морозова А.М., Цыганкова О.Г., Маслянтsev Е.В., Фисенко В.Г. Проблемы диагностики и лечения синдрома Конншинга

367

Notes and observations from practice

Annaev M.S., Geltser B.I., Stegnyy K.V., Pak O.I., Goncharuk R.A., Seliutin S.M., Morozova A.M., Tsygankova O.G., Maslyantsev E.V., Fisenko V.G. Problems of diagnosis and treatment of Connshing syndrome

История медицины

Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Профессор А.А. Максимов и развитие учения о кроветворении (к 150-летию со дня рождения)

375

History of medicine

Simonenko V.B., Knopov M.S. Professor A.A. Maksimov and the development of the theory of hematopoiesis (on the 150th anniversary of his birth)

Некролог

Памяти Валерия Григорьевича Демикова

Obituary

379 In memory of Valery Grigorievich Demikhov

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

© БОКАРЕВ И.Н., 2024

Бокарев И.Н.

ГЕМОКОАГУЛЯЦИЯ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, Москва, Россия

В статье дается информация об исторических вопросах — открытии факторов свертывания крови, антикоагулянтной и тромболитической терапии, о современном понимании, диагностике и лечении артериальных и венозных тромбозов, атеротромбоза, венозного тромбоэмболизма, синдрома внутрисосудистого микросвертывания крови, о гемофилиях и иммунотромбозе. Приводятся предположения о развитии атеросклероза.

Ключевые слова: атеротромбоз; венозный тромбоэмболизм; иммунотромбоз.

Для цитирования: Бокарев И.Н. Гемокоагуляция. Современное состояние. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):285–290.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-285-290>

Для корреспонденции: Бокарев Игорь Николаевич — e-mail: bokarevin@yandex.ru

Igor N. Bokarev

HEMOCOAGULATION. MODERN STATE

Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov, Moscow, Russia

The article provides information on historical issues — the discovery of blood clotting factors, anticoagulant and thrombolytic therapy, on modern understanding, diagnosis and treatment of arterial and venous thrombosis, atherothrombosis, venous thromboembolism, intravascular microthrombosis syndrome, hemophilias and immuno thrombosis. Assumptions about the development of atherosclerosis are presented.

Key words: atherothrombosis; venous thromboembolism; immuno thrombosis

For citation: Bokarev I.N. Bloodcoagulation. Modern state. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):285–290.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-285-290>

For correspondence: Igor N. Bokarev — e-mail: bokarevin@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.01.2024

Accepted 23.01.2024

Вопрос о том, почему жидкая кровь становится твердой, как только выходит из человеческого организма, занимал умы людей много-много лет. Первым серьезным исследователем этого вопроса считается Аристотель. Две с половиной тысячи лет тому назад он стал отмывать сгусток крови водой и обнаружил в нем белые нити, которые назвал фибрами. О том, что кровь может формировать сгусток внутри сосуда, узнали лишь через 2000 лет. В 1720 г. французский хирург Jean-Louis Petit обнаружил сгусток в артерии ампутированной конечности и назвал его тромбом. Находка привлекла внимание медицины, но понимать механизмы формирования тромба люди начали только через 150 лет, когда шведский ученый Olof Hammarsten в 1879 г. открыл первый белок свертывания крови фибриноген [1]. Сразу же после этого в 1880 г. российский ученый Александр Шмидт показал, что фибриноген должен свертываться под действием параглобулина, который Хаммарстен игнорировал. А. Шмидт создал первую схему свертывания крови, за это он был назван «отцом гемокоагуляции» [2].

В 1881 г. были открыты тромбоциты. Это сделал итальянский ученый Giulio Blizzozero [3]. В 1890 г. французский ученый Maurice Arthus открыл роль кальция в свертывании крови и показал различия между плазмой и сывороткой, дав тем самым возможность для выявления плазменных факторов гемокоагуляции [4]. В 1959 г. профессор МГУ им. М.В. Ломоносова Борис Алексан-



А.А. Шмидт (1831–1894)
A.A. Schmidt (1831–1894)



Б.А. Кудряшов (1904–1993)
B.A. Kudryashov (1904–1993)

дрович Кудряшов предложил теорию о существовании в организме противосвертывающей системы [5]. Это привлекло к исследованию гемокоагуляции тысячи ученых и врачей.

Что должен знать сегодня практический врач?

Известны все 13 факторов свертывания крови, их первичная, вторичная и третичная структура. Изучено их взаимодействие, приводящее к образованию сети фибрина.

Известны факторы, регулирующие формирование фибрина: протеин С(и), протеин S, антитромбин, а также растворяющие избытки фибрина — фибринолитическая система. Известны ее участники: плазминоген, тканевой активатор плазминогена, мочевого активатор плазминогена, А2-антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор активатора плазминогена-2, ингибитор фибринолиза, активированный тромбином [6].

Практический врач должен знать, что кровь при жизни у всех людей свертывается постоянно. Это доказывается тем, что в любой момент у живого человека в крови можно выявить наличие фибринопептида А, D-димера, β-тромбоглобулина, 4-го фактора тромбоцитов и на основании их измерения выявить интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови. Это говорит о том, что термин гиперкоагуляция в современной медицине применяться не должен.

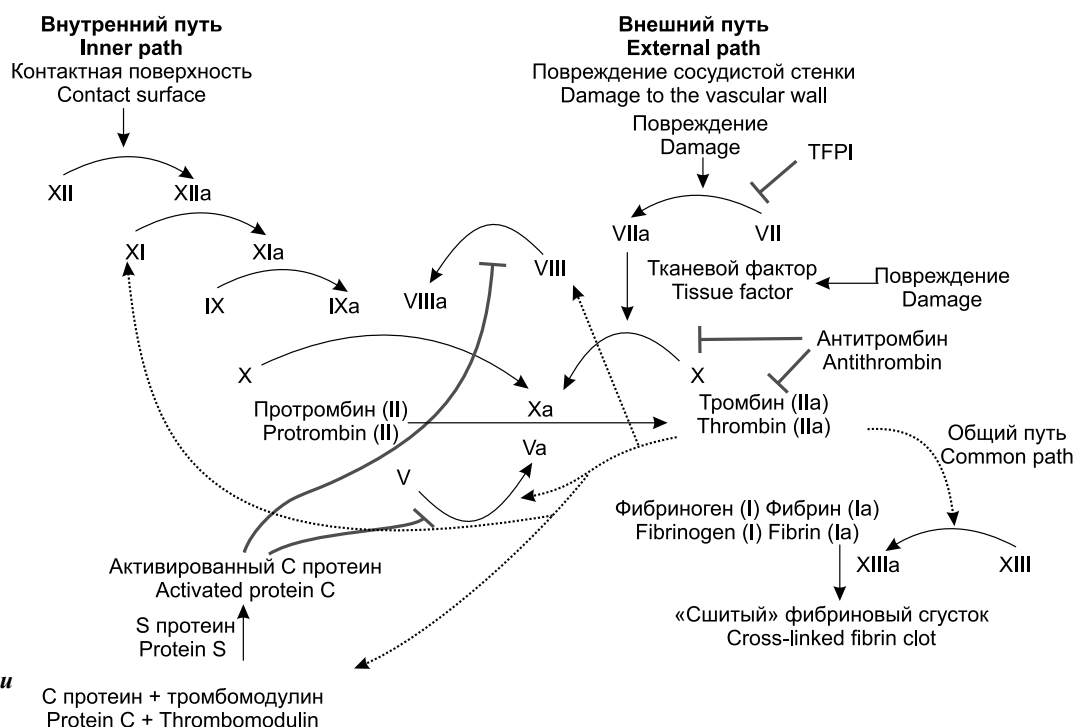
Врач должен знать, что недостаточное свертывание крови в результате дефекта факторов гемокоагуляции и тромбоцитов, а также гиперфибринолиза приводит к развитию кровотечений, а избыточное свертывание крови — к развитию тромбозов. Нарушения гемокоагуляции вызывают геморрагии, тромбозы и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром).

Геморрагический синдром проявляется в виде заболеваний, которые носят название гемофилий. Сейчас описаны случаи кровоточивости в результате дефектов всех факторов гемокоагуляции, кроме XII. При нарушениях фактора XII диагностируется болезнь Хагемана, при которой кровоточивость отсутствует. Кровоточивость бывает и в результате патологии тромбоцитов — тромбоцитопений и тромбоцитопатий.

Прогнозировать результат кровоточивости бывает сложно. Смертельные кровотечения в результате лечения снижаются. Так, если в 1980 г. они составляли 20%, то в 2008 г. — уже 8%. У больных, получающих антикоагулянтную или антиагрегантную терапию, кровоточивость часто диагностируется с запозданием.

Что мы сегодня знаем о тромбозах? Атеротромбоз и венозный тромбоэмболизм являются ежегодной причиной смерти почти 25 миллионов людей [7]. Врач должен знать, что тромбы бывают артериальные и венозные. Артериальные тромбы являются причиной инфарктов миокарда, ишемических инсультов, гангрены нижних конечностей. Венозные тромбы приводят к тромбоэмболии легочной артерии.

Многие годы считали, что причиной артериальных ишемий является атеросклероз. Формирование атеросклероза детально описал Рассел Росс (R. Ross) [8]. Этапы его формирования он представил следующим образом: первоначально происходит нарушение функции эндотелиальной клетки. Это вызывается действием воспаления, курения, холестерина, стресса, адреналина, глюкозы и даже действия тромбоцитов. Происходит появление на поверхности эндотелия и тромбоцитов П-селектина (P-selectin). Затем к П-селектину пристают, адгезируют моноциты, которые выделяют цитокины и тканевой фактор гемокоагуляции. Цитокины повреждают эндотелий,



тромбоциты, эритроциты с выделением АДФ. При этом индуцируется адгезия и агрегация тромбоцитов.

Моноциты и тромбоциты проникают в субэндотелий. Моноциты как макрофаги захватывают ЛПНП, холестерин и превращаются в пенистые клетки. Тромбоциты выделяют факторы роста, что приводит к пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток. А пенистые клетки и фибробласты формируют атеросклеротическую бляшку. Бляшки растут и закрывают просвет артерий, вызывая ишемию и инфаркты.

Однако в 1998 г. произошло знаменательное событие. На международном конгрессе в г. Феникс (Аризона) было предложено заменить термин «атеросклероз» термином «атеротромбоз». Известный патолог Педро Морено (Р. Moreno) заявил следующее «Атеросклероз — системное заболевание, которое поражает артериальные сосуды во всем организме... Фактически атеросклероз является доброкачественным заболеванием до тех пор, пока он не осложняется тромбозом» [9].

В области венозных тромбозов также были выдвинуты новые положения. Было предложено использовать термин «венозный тромбоэмболизм». Он объединяет тромбозы глубоких вен конечностей (и нижних, и верхних), ТЭЛА и тромбозы поверхностных вен, так как все они имеют сходные механизмы развития и тесно связаны между собой [10]. При этом было установлено, что ежегодно в мире от ТЭЛА погибает до 7 млн человек. Швейцарский клиницист Анри Бунамо (H. Bounameaux) показал, что на каждую 1000 живущих ежегодно приходится 1 смертельная тромбоэмболия легочной артерии, 10 клинически выраженных и 50 бессимптомных ТЭЛА, 100 венозных тромбозов, проявляющихся клинически, и до 300 бессимптомных венозных тромбозов. Шведские исследователи В. Lindblad и D. Bergqvist в 1991 г. сообщили о том, что ТЭЛА была выявлена у 32% из 1234 погибших в их госпитале, и была причиной смерти в 29% случаев [11]. Американские исследователи Р. Stein и J. Henry в 1995 г. опубликовали результаты наблюдения за 51 645 госпитализированными: оказалось, что ТЭЛА была причиной смерти у 37% погибших [12].

Причины венозных тромбозов до сих пор остаются неясными. Рудольф Вирхов (R. Virchow) выдвинул предположение о том, что причиной тромбозов могут быть замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышенная склонность крови к свертыванию у конкретного человека. Последнее стали называть тромбофилией [13].

Если для атеротромбоза повреждение сосудистой стенки очевидно, то выявить повреждение стенки венозного сосуда при наличии в нем тромба определить не удастся. Сегодня насчитывается множество факторов риска возникновения венозного тромбоэмболизма. При этом наличие тромбофилий является одним из важнейших.

Как сегодня определяется понятие «тромбофилия»? Тромбофилии — такие особенности организма, которые делают его предрасположенным к формированию внутрисосудистых тромбов при отсутствии других заболеваний и которые в подавляющем большинстве случаев передаются по наследству. В настоящее вре-

мя описаны следующие тромбофилии: дефекты анти-тромбина, протеина Си, протеина S, фактор Лейдена (РАПС — резистентность к активированному протеину Си), наличие протромбина 20210, гипергомоцистеинемия. В 2009 г. F. Rosendaal и P. Reitsma добавили к указанному перечню ряд тромбофилий. Они считают, что склонность к возникновению тромбозов может быть обусловлена снижением уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), дефектами тромбомодулина, эндотелиального рецептора протеина Си, дисфибриногенемией и нарушениями структуры фактора XIII (34val) и фибриногена (Гамма 10034T), а также группой крови, если она не 0 [14].

Несколько слов следует сказать о ДВС-синдроме. Этот феномен, впервые описанный Дональдом Мак Кеєм (D. McKay), а затем и Чарльзом Оуеном (C. Owen), вызывал большие дискуссии. Наша Ассоциация тромбозов, геморагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта-Б.А. Кудряшова также активно обсуждала этот вопрос и пришла к следующему заключению. ДВС-синдром должен иметь следующее определение: это острое интенсивное формирование внутрисосудистых микротромбов, которые образуются в микроциркуляторном кровотоке, приводят к быстрому развитию дисфункции органов, тканей и угрожают смертью пациента. Вместо термина «гиперкоагуляция» нами было предложено использовать термин «выраженность интенсивности постоянного внутрисосудистого микросвертывания крови» (ПВМСК), рекомендовано различать стадии интенсивности. Для ДВС-синдрома была отведена крайняя степень выраженности ПВМСК — 4-я стадия. При этом мы указали, что ДВС может иметь различную морфологическую структуру и различные варианты клинических проявлений. Предложения ассоциации были опубликованы отдельным изданием на русском, английском и немецком языках в 2016 г. [15].

Первая степень интенсивности ПВМСК предполагает, что уровень маркеров свертывания крови находится в пределах нормы. При второй степени интенсивности ПВМСК уровень маркеров свертывания крови повышается периодически и самостоятельно возвращается к норме. Это состояние преходящее, и не ясно, как оно влияет на функции органов и систем организма. Третья степень интенсивности ПВМСК предполагает постоянное повышение уровня маркеров свертывания крови, но его влияние на клиническую картину заболевания четко не определяется. Четвертая степень отражает то, что повышение внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. Вот ее и следует отражать названием «ДВС-синдром». Возможен тип ДВС с одновременным поражением нескольких органов. Бывают микро- и макротромботический типы, а также варианты их различных сочетаний.

Наши предложения практическим врачам следующие.

1. Каждый врач должен знать, что процесс внутрисосудистого микросвертывания крови происходит постоянно у каждого живого человека.

2. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови определить возможно, но практическому

врачу постоянно это делать не надо. Надо лишь не пропустить развитие ДВС.

3. ДВС-синдром должен всеми трактоваться одинаково. Это то состояние, которое развивается быстро, проявляется различной клинической картиной и может угрожать жизни больного.

Практическому врачу должно быть известно, что современная медицина имеет в своих руках противотромботическую и тромболитическую терапию, а также хирургические способы удаления тромбов.

Первый антикоагулянт для клинического парентерального применения — гепарин — был открыт студентом из Балтимора Джейм МакЛиным (J. McLean) в 1916 г., создан в качестве лекарственного препарата Эриком Йорпесом (E. Jorgpes) в Стокгольме в 1936 г. и впервые испытан в Канаде и Швеции в 1937 г. Первый оральный антикоагулянт был создан Карлом Линком (K.P. Link) и впервые применен в 1941 г. в клинике Мэйо.

В руках современного врача имеются следующие противотромботические препараты: гепарины (нефракционированные и низкомолекулярные), пентасахариды (фондапаринукс), антивитамины К (лучший — варфарин), антиагреганты — ингибиторы тромбоцитов — ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопедин, тикагрелор и эписибатид. В 2008 г. в клинической практике было разрешено применять новые антикоагулянты, которые действовали против конкретных факторов гемостаза — против тромбина или фактора X. Сегодня имеются следующие препараты: ингибитор тромбина дабигатран (Прадакса), ингибитор фактора Ха — ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис) и др.

Нами в помощь практическому врачу в 2019 и 2021 гг. изданы две книги по оральным антикоагулянтам [16]. Могу лишь отметить, что новые оральные антикоагулянты удобны для применения, так как не требуют постоянного лабораторного контроля, в отличие от антивитаминов К. Но при этом имеются и определенные сложности, так как ни одного лабораторного метода контроля за их действием на гемостаз пока еще нет.

Что должно быть известно практическим врачам о тромболитической терапии? Первый тромболитик был создан американским ученым В. Тиллетом (W. Tillet), который обнаружил, что культура гемолитического стрептококка способна растворять фибрин в чашке Петри [17]. Стрептококковый фибринолизин (стрептокиназа) был впервые применен для растворения фибринового сгустка в плевральной полости в 1949 г. В. Тиллетом и С. Шерри [18]. В 1958 г. Fletcher, Alkjaersig и Sherry сообщили об успешном применении стрептокиназы для лечения больных инфарктом миокарда [19].

В нашей стране в этом направлении интенсивно работали Б.А. Кудряшов и его сотрудница Г.В. Андреевко при активном участии А.Л. Мясникова и его ученика Е.И. Чазова. Г.В. Андреевко создала отечественный тромболитик, который получил название фибринолизин [20]. В 1962 г. Е.И. Чазов доложил об успешном применении фибринолизина при остром инфаркте миокарда в клинике А.Л. Мясникова [21].



*Е.И. Чазов
(1929–2021)*

*E.I. Chazov
(1929–2021)*

А в 1976 г. Е.И. Чазов, Л.С. Матвеева, А.В. Мазаев и М.Я. Руда на Европейском конгрессе кардиологов доложили об эффективном внутрикоронарном введении фибринолизина при остром инфаркте миокарда. В последующем Е.И. Чазов успешно применил фибринолизин для лечения ишемического инсульта у маршала Г.К. Жукова. К большому сожалению, в ходе перестройки в нашей стране от фибринолизина, несмотря на его эффективность, почему-то отказались, и предприятия, созданные для его производства, были закрыты. Сегодня на вооружении врачей имеются следующие тромболитики, рекомендуемые Европейским обществом кардиологов: альтеплаза — тканевой активатор плазминогена, ретеплаза — рекомбинантный активатор плазминогена, тенектеплаза — тканевой активатор плазминогена и стрептокиназа. Но создано их значительно больше, я упомянул только рекомендуемые.

Тромболитическая терапия постоянно совершенствуется. Клинические наблюдения привели к заключению, что эффективность лечения повышается в том случае, если тромболитики вводить вместе с гепарином. Об этом говорил Б.А. Кудряшов еще в 1960 г., объясняя действие противосвертывающей системы. Совершенствование тромболитической терапии заключается в следующем: введение гепарина рекомендуется осуществлять одновременно с введением тромболитика — альтеплазы, ретеплазы, тенектеплазы — внутривенно в течение 24–48 ч. Для стрептокиназы такие рекомендации не были установлены. Вместо гепарина возможно введение фондапаринукса.

Эффективность тромболитической терапии доказана многими международными исследованиями. Наилучший эффект тромболитическая терапия проявляет при ее быстром начале, при применении уже упомянутых новых тромболитических средств, а также при одновременном назначении антикоагулянтов и антиагрегантов.

Наш личный опыт применения тромболитической терапии при лечении инфаркта миокарда следующий: было пролечено более 1000 больных. Нами применялись стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена, фибринолизин, урокиназа. Было показано, что все тромболитики улучшали результаты лечения, и это не зависело от возраста больных. В ходе нашей работы был предложен метод «быстрого тромболитизиса». Суть его следующая: 750 000 единиц стрептокиназы растворяли в 20 мл физиологического раствора и вводили внутривенно в течение 5–7 мин. Эффективность лечения составила 83,3% при лечении в течение первых 6 ч от начала клинических проявлений. Результаты работы были опубликованы в журнале «Клиническая медицина» (Бокарев И.Н., Янкин В.В., Павлов А.В.) [22].

Современный врач обязан знать об эффективности лечения тромбозов легочной артерии. Наилучших

успехов достигли врачи Нижнего Новгорода под руководством профессора А.П. Медведева. Ими была разработана стратегия лечения венозного тромбоэмболизма, которая состоит в восстановлении циркуляции крови, нормализации проходимости легочных артерий и предупреждении возникновения новых тромбозов [23]. После установления диагноза ТЭЛА рекомендуется производить измерение давления в легочной артерии и уточнять тип легочной тромбоэмболии с использованием контрастной компьютерной томографии сердца и легочной артерии.

При центральной локализации ТЭЛА необходима операция, при периферической локализации — тромболизис. Хирургическое лечение тромбоэмболии легочной артерии требуется при систолическом давлении в легочной артерии, превышающем 50 мм рт. ст., а также при наличии тромбоэмбола в полости сердца. Его следует осуществлять при центральной или комбинированной локализации тромба в легочной артерии, а также при невозможности или неэффективности тромболитической терапии. Эффективность лечения легочного тромбоэмболизма комбинированного типа определяется показателями мониторингирования давления в легочной артерии. Адекватное хирургическое лечение легочного тромбоэмболизма, выполненное при центральной или комбинированной локализации, имеет небольшой риск и должно быть успешным.

Тромболитическую терапию следует проводить с «открытыми глазами», что подразумевает динамическое мониторингирование давления в легочной артерии. Тромболитическая терапия считается эффективной только при прогрессивном снижении давления в легочной артерии.

Своевременная хирургическая дезобструкция сосудов при высокой легочной посттромбоэмболической гипертензии является эффективной операцией и позволяет добиться полной регрессии сердечно-легочной патологии. Адекватное лечение острой и подострой форм тромбоэмболии легочных артерий позволяет предупредить развитие хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии и обеспечивает достоверно лучшее качество жизни пациентов, позволив избежать длительной нетрудоспособности и инвалидизации больных.

Следует отметить, что профессор А.П. Медведев выполнил более 150 успешных операций при лечении ТЭЛА, больше всех в мире. Под его руководством изданы рекомендации: «Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии» [24].

Лечение геморрагических состояний осуществляется следующим образом. Все больные гемофилиями получают недостающие факторы свертывания крови. При гемофилии А наиболее распространенными являются препараты октанат, гемоктин, когенэйт ФС и др. Создана система для введения раствора фактора VIII, которая пригодна для использования самим пациентом на дому. При отсутствии препарата применяется свежезамороженная плазма. При ингибиторных формах используется концентрат фактора VII — Новосэвен, Фейба. В настоящее время уже начала осуществляться генная терапия гемофилий. При аутоиммунной тромбоцитопении,

идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, или болезни Верльгофа, эффективно применение агонистов рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим — Энплейт, элтромбопаг — Револейд), глюкокортикоидов, внутривенного иммуноглобулина, плазмафереза. Но наиболее эффективной считается спленэктомия, излечивающая почти 80% больных.

Обществу следует знать, что хотя эффективность стационарного лечения постоянно повышается, смертность людей во всем мире от нарушений гемокоагуляции, в основном от тромбозов, продолжает расти, так как более половины больных с тромбозами погибают в течение 30 мин от начала клинической симптоматики, не дождавшись врачебной помощи. В связи с этим следует знать, что главной задачей современной медицины является профилактика атеротромбоза и венозного тромбоэмболизма.

Первичная профилактика атеротромбоза должна осуществляться следующим образом. Населению должны быть разъяснены требования здорового образа жизни, которые необходимо соблюдать. Индекс массы тела должен быть менее 25 кг/м². Регулярная физическая активность должна составлять не менее 40 мин ходьбы в сутки. Необходимо избегать все формы табака. Общий холестерин должен быть менее 5,0 ммоль/л, сахар крови — менее 5,0 ммоль/л, артериальное давление — менее 130/80 мм рт. столба.

Вторичная профилактика атеротромбоза должна проводиться путем ингибции функции тромбоцитов и сохранения целостности атеросклеротической бляшки путем применения антиагрегантов и назначения статинов. При этом врач должен знать, что статины для вторичной лекарственной профилактики атеротромбоза используются не только для снижения уровня холестерина, а для подавления действия металлопротеиназ, нарушающих стенку атеросклеротической бляшки. Назначение комбинации Кардиомагнила с розувастатином считаю оптимальным.

Новые исследования выявили связь гемокоагуляции с иными системами. Обнаружено, что факторы свертывания крови активно связаны с системой комплемента (С3, С4), калликреин-кининовой системой, а также с иммунной системой. Выявлено, что тромбоциты принимают участие во врожденном иммунитете (Innate immunity). С помощью толл-рецепторов (TOL2, TOL4) они выявляют наличие бактерий в своем окружении. При этом α -гранулы тромбоцитов выделяют хемокины, факторы роста и бактерицидные белки, способствующие развитию воспаления [25]. Тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами и способствуют созданию ими экстрацеллюлярных ловушек. О формировании экстрацеллюлярных образований нейтрофилов впервые сообщил японский исследователь Н. Takei [26]. В 2004 г. в журнале Science немецкие ученые из института Макса Планка под руководством Arturo Zychlinsky опубликовали статью, в которой показали, что нейтрофилы обладают способностью образовывать внеклеточные нити, которые стали называть нейтрофильными внеклеточными ловушками (Neutrophil Extracellular Traps) [27]. Выяснено, что эти нейтрофильные ловушки образуются нитями, которые состоят из хроматинных

окруженных гистонами и бактерицидными белками. Отрицательный заряд ДНК этих нитей создает условия для формирования прокоагулянтной поверхности и имеет определенные взаимоотношения с гемокоагуляцией. В то же время нейтрофильные нити в свою очередь сами обладают способностью активировать тромбоциты. Было показано, что через ДНК и гистоны нити нейтрофилов активируют тромбообразование усилением формирования тромбина через тканевой фактор и через фактор XII [28]. А фибринолиз способствует формированию и росту нейтрофильных нитей. Нейтрофилы вместе с тромбоцитами создают условия для формирования имунотромбоза. Термин «имунотромбоз» был предложен немецкими учеными В. Engelmann, S. Massberg [29]. Они полагали, что это «физиологическая» форма тромбоза, направленная на предупреждение диссеминации патогена. К нему вернулись в ходе эпидемии COVID-19.

В настоящее время пришли к заключению о том, что гемокоагуляция и иммунные механизмы тесно переплетены [30]. Таким образом современный врач должен знать, что кроме атеротромбоза существует еще и имунотромбоз. Можно предположить, что он возникает постоянно, может иметь ограниченное распространение и являться причиной развития атеросклероза.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Owen Charles. A History of blood coagulation. Rochester. Minnesota. 2001.
- Schmidt A. Ueber den Faserstoff und die Ursachen seiner Gerinnung. Reichert-DuBois-Reymond's. *Arch. Anat. Physiol.* 1861;545–587
- Bizzozero's new corpuscle. *Lanzet.* 1882;1:446.
- Arthus M., Pages C. Nouvelle theorie chimique de la coagulation du sang. *Arch. Physiol.* 1890;2:739–746.
- Кудряшов Б.А. Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., 1960. [Kudryashov B.A. Problems of Bloodcoagulation and Thrombosis. M., 1960. (In Russian)].
- Лабораторные методы исследования свертывания крови. Методические рекомендации. Третье издание. ВАТИПСС и РАМЛД. Москва, 2016. [Laboratory methods of bloodclotting investigation. Recommendations. RATHVP and RAMLD. Moscow, 2016 (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. Москва, МИА, 2009. [Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and Antithrombotic therapy in clinical practice. Moscow, MIA, 2009. (In Russian)].
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(2):115–126.
- Moreno P. Pathophysiology of atherothrombosis. In atherothrombosis: the global approach for global disease. *Highlights monograf from an international expert meeting on Atherothrombosis.* 1998;26–27:2–4.
- Бокарев И.Н., Попова Л.В. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии. Москва, МИА, 2005. [Bokarev I.N., Popova L.V. Venous thromboembolism and pulmonary thromboembolism. Moscow, MIA, 2005. (In Russian)].
- Bergquist D., Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *British J. Surg.* 1985;105–108.
- Stein P.D. Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;978–981.
- Virchow R. Phlebose und thrombose in gefasssystem. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.* Frankfurt. 1856.
- Rosendal F.R. Testing for thrombophilia: is it ever useful? В кн: *Международный конгресс тромбозы, гемостаз и патология со-*
- судов. Современные подходы к диагностике и лечению. М., 2014:88. [In book: International Congress-thrombosis, haemostasis and vascular pathology. Modern approach to diagnosis and treatment. Moscow, 2014:88. (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Попова Л.И., Савин А.А. ДВС-синдром и постоянное внутрисосудистое микросвертывание крови. ВАТИПСС. М., 2016. [Bokarev I.N., Popova L.V. Savin A.A. DIC-syndrome and constant intravascular microbloodcoagulation. RATBAPV. Moscow, 2016. (In Russian)].
- Попова Л.В., Кондратьева Т.Б., Козлова Т.В., Бокарев И.Н. Оральные антикоагулянты. Второе издание. М., МИА, 2021 [Popova L.V., Kondratyeva T.B., Kozlova T.V., Bokarev I.N. Oral anticoagulants. Second edition. Moscow, MIA, 2021. (In Russian)].
- Tillett W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exper. Med.* 1933;68:485–502.
- Tillett W.S. Sherry S. Te effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) on ibrinous, purulent and sanguinous pleural exudation. *J. Clin. Invest.* 1949;28:173–190.
- Fletcher A.P. Alkarsig N. Sherry S. Treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans. Assoc. Amer. Physician.* 1958;71:287–296.
- Андреев Г.В. Фибринолиз. М., 1967. [Andreenko G.V. Fibrinolysis. M., 1967. (In Russian)].
- Чазов Е.И., Лакин К.М. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., Медицина, 1977. [Chasov E.I., Lakin K.M. Anticoagulants and Thrombolytics. M., Medicine, 1977. (In Russian)].
- Бокарев И.Н., Павлов А.В., Янкин В.В., Чаусовский Г.М. Влияние фибринолизина и препаратов стрептокиназы на течение и прогноз острого инфаркта миокарда. *Клиническая медицина*, 1991;11:110–113. [Bokarev I.N., Pavlov A.V., Yankin V.V., Chausovsky G.M. Fibrinolysin and streptokinases influence on myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina.* 1991;11:110–113. (In Russian)].
- Медведев А.П., Соболев Ю.А., Немирова С.В. Стратегия лечения ТЭЛА. В кн: *Международный конгресс тромбозы, гемостаз и патология сосудов. Современные подходы к диагностике и лечению.* М., 2014:79. [Medvedev A.P., Sobolev Yu. A., Nemirova C.V. Strategy of pulmonary embolism treatment. In book: International congress on thrombosis, hemostasis and vascular pathology. Modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow, 2014:79. (In Russian)].
- Медведев А.П. (редактор). Рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. М., 2016. [Medvedev A.P. (editor). Recommendation. Diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. M., 2016. (In Russian)].
- Hally K., Fauteux-Daniel S., Hamzeh-Cognasse H., Larsen P., Cognasse F. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRs): At the interface of vascular immunity and thrombosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(17):6150. DOI: 10.3390/ijms21176150
- Takei H., Araki A., Watanabe H., Ichinose A., Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J. Leukoc. Biol.* 1996;59(2):229–40. DOI: 10.1002/jlb.59.2.229
- Brinkmann V., Reichard U., Goosmann Ch. et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532–1535. DOI: 10.1126/science.1092385
- Noubouossie D.F., Whelihan M.F., Yu Y.-B. et al. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(08):1021–1029.
- Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345
- Wienkamp A.-K., Erpenbeck L. Rossaint J. Platelets in the NETworks interweaving inflammation and thrombosis. *Frontiers in Immunology.* DOI: 10.3389/fimmu.2022.953129

Поступила 12.01.2024

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторе

Бокарев Игорь Николаевич — д-р мед. наук, профессор, президент Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, <https://orcid.org/0000-0001-5331-2655>

Information about the author

Igor N. Bokarev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology named after A. Schmidt–B. Kudryashov

Телегина М.А., Белая Ж.Е.

РЕДКИЕ ФОРМЫ ТИРЕОТОКСИКОЗА: ТИРЕОТРОПИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тиреотоксикоз, чаще всего, возникает из-за аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или многоузлового токсического зоба. Однако иногда он может быть вызван ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза (ТТГ-омами). При наличии ТТГ-ом, уровень циркулирующих свободных Т3 и Т4 повышается на фоне отсутствия подавления или даже при повышенном уровне ТТГ. Неправильная трактовка результатов исследования с определением только уровня ТТГ может привести к ошибочному диагнозу и тактике ведения пациента, включая ненужные операции или проведение терапии радиоактивным йодом, что может способствовать увеличению размера гипофизарной опухоли. При диагностике ТТГ-ом были испробованы различные тесты, включая стимулирующие и ингибирующие, однако диагностическая ценность ни одного из них не доказана. Лишь лабораторные данные в сочетании с МРТ гипофиза, помогают правильно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение. При выборе метода лечения ТТГ-ом предпочтение отдается хирургической трансфеноидальной аденомэктомии. В случаях, когда операция невозможна или неэффективна, методом нормализации уровня ТТГ является назначение аналогов соматостатина. В ряде случаев, возможно предварительное лечение аналогами соматостатина с последующим проведением нейрохирургического вмешательства. В исключительных случаях, как и при других аденомах, возможна лучевая терапия.

Ключевые слова: тиреотропин-секретирующая аденома гипофиза; центральный гипертиреоз; ТТГ; резистентность к тиреоидным гормонам; трансфеноидальная хирургия; аналоги соматостатина.

Для цитирования: Телегина М.А., Белая Ж.Е. Редкие формы тиреотоксикоза: тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза. Клиническая медицина. 2024;102(4):291–296. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-291-296>

Для корреспонденции: Телегина Мария Алексеевна — e-mail: telegina-07@yandex.ru

Maria A. Telegina, Zhanna E. Belaya

RARE FORMS OF THYROTOXICOSIS: THYROTROPIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Thyrototoxicosis most often occurs due to autoimmune diseases of the thyroid gland or a multi-nodular toxic goiter, but it can also be caused by TSH-secreting pituitary adenomas. In the presence of these adenomas, the levels of circulating free T3 and T4 increase in the absence of suppression, even with elevated TSH levels. Incorrect interpretation of results from studies that only measure TSH can lead to erroneous diagnoses and management strategies for patients, including unnecessary surgery or radioactive iodine therapy. This can contribute to the growth of pituitary tumors. Various tests have been used to try to diagnose them, but none have proven to be effective. Only laboratory tests in combination with MRI of the pituitary can accurately diagnose and prescribe treatment. When choosing a treatment for TSH-producing pituitary adenomas, preference is given to the surgical method of transphenoidal adenomectomy. If surgery is not possible or effective, the method used to normalize TSH levels is to prescribe somatostatin analogs. In some cases, it is possible to use somatostatin analog therapy before neurosurgery. In exceptional circumstances, radiation therapy may be used, as with other types of adenomas.

Key words: thyrotropin-producing adenoma; central hyperthyroidism; TSH; resistance to thyroid hormone; transphenoidal surgery; somatostatin analogue.

For citation: Telegina M.A., Belaya, Zh.E. Rare forms of thyrototoxicosis: thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Klinicheskaya medicina*. 2024;102(4):291–296. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-291-296>

For correspondence: Maria A. Telegina — e-mail: telegina-07@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.11.2023
Accepted 19.12.2023

Одной из редких причин гипертиреоза являются опухоли гипофиза, которые вырабатывают тиреотропин (ТТГ-омы). В таких случаях ТТГ вырабатывается автономно и не реагирует на отрицательную обратную связь щитовидной железы. Это приводит к чрезмерной стимуляции щитовидной железы и повышенной выработке гормонов Т4 и Т3 [1, 2]. Впервые случай центрального гипертиреоза, вызванного аденомой гипофиза, которая продуцирует ТТГ, был описан в 1960 г. [3]. Однако до сих

пор диагностика и лечение центрального гипертиреоза вызывают определенные сложности.

Ранее диагностика ТТГ-ом происходила только на стадии инвазивной макроаденомы и потому заболевание считалось трудноизлечимым. Однако современное лабораторное оборудование значительно улучшило диагностику гипертиреоза, и теперь мы можем выявлять повышенную секрецию ТТГ на ранних стадиях, до того как опухоль достигнет больших размеров. Раннее обна-

ружение и правильное лечение ТТГ-ом могут предотвратить развитие нервно-эндокринных осложнений, таких как нарушения зрения, вызванные сдавлением хиазмы, головные боли и гипопитуитаризм.

Эпидемиология

Тиреотропин-продуцирующая аденома гипофиза является редким заболеванием. Всего 0,5–2% всех аденом гипофиза являются ТТГ-продуцирующими, а общая распространенность этого заболевания составляет 1–2 случая на 1 млн человек [4, 5]. Однако есть вероятность, что эти цифры недооценены, поскольку данные из Шведского регистра гипофиза показывают увеличение случаев ТТГ-ом с течением времени. Вероятно, это связано с более чувствительными тестами для определения уровня ТТГ и повышенной осведомленностью врачей [6, 7]. Возрастной диапазон пациентов с ТТГ-омами варьирует от 8 до 84 лет, средний возраст постановки диагноза составляет примерно 46 лет [8]. ТТГ-омы встречаются одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, в отличие от заболеваний щитовидной железы, которые чаще встречаются у женщин. Также существуют данные о семейных случаях ТТГ-ом как части множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (MEN1) [9].

ТТГ-омы: новый взгляд на молекулярные механизмы заболевания

Пока неизвестны молекулярные механизмы, которые приводят к развитию ТТГ-ом и большинства аденом гипофиза. Однако исследования показали, что большинство аденом гипофиза, включая ТТГ-омы, возникают из клетки, подвергшейся клональной экспансии [10]. Это указывает на общие принципы онкогенеза, включающие первоначальное трансформирующее событие, которое приводит к усилению пролиферации, и последующие мутации или изменения, которые способствуют прогрессированию опухоли.

Развитие опухолей может быть связано с активирующими мутациями или сверхэкспрессией протоонкогенов, а также с нарушением действия генов, обладающих антипролиферативными свойствами. Однако в случае потери генов-супрессоров опухолей потеря гена *p53* не наблюдается во всех случаях исследованных ТТГ-ом [11]. Активные мутации в гене *Ras*, которые обнаруживаются при различных типах рака, также не были обнаружены в тиреотропных клетках [12].

Тиреотропиномы встречаются в составе множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN1), которая включает в себя опухоли гипофиза, паращитовидных желез и поджелудочной железы [13]. Различные генетические мутации также были обнаружены в спорадических случаях ТТГ-ом. Потеря гетерозиготности хромосомы 11q13, где располагался ген *MEN1*, наблюдалась в 3 из 13 случаев со спорадическим тиреотропным синдромом, но ни в одном из случаев мутации *MEN1* обнаружено не было [14].

Соматические мутации в гене *GNAS*, кодирующем α -субъединицу G-белка, которые обнаруживаются в 30–40% соматотропных сетей, также отсутствовали. Кроме того, соматические мутации в генах, кодирующих другие субъединицы G-белка, αq , $\alpha 11$ и $\alpha i2$, аналогично отсутствовали [15]. Также были исследованы спорадические мутации гена рецептора тиреоидных гормонов (TR), поскольку опухолевые клетки тиреотропной сети невосприимчивы к негативной обратной связи. Гены рецептора TRH и дофамина D2-рецептора также были исследованы как рецепторы, участвующие в выработке гормонов, но никаких генетических мутаций обнаружено не было [16, 17].

Иммуногистохимические исследования экспрессии p27KIP1, ингибитора циклинзависимой киназы, показали снижение экспрессии в 8 из 11 тиреотропных сетей по сравнению с нормальной тканью гипофиза, что позволяет предположить, что нарушения клеточного цикла могут быть вовлечены в онкогенез [18]. В PIT-1, транскрипционном факторе, который играет важную роль в развитии и клеточной дифференцировке соматотропных, лактотрофных и тиреотропных клеток гипофиза, мутации не выявлены, однако обнаружена его сверхэкспрессия как в тиреотропных, так и в соматотропных клетках [19].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как эти различия в экспрессии могут способствовать механизму онкогенеза.

Морфология

ТТГ-омы — это в основном доброкачественные опухоли, а их превращение в злокачественные варианты очень редкое явление [20]. Такие опухоли обычно имеют большие размеры, инвазивный рост и фиброзную структуру. У пациентов, у которых удалена щитовидная железа из-за неправильной постановки диагноза, обычно

Распространенность ТТГ-ом (по данным мировых регистров за 2022 г.)
The prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas (according to world registers for 2022)

Виды опухолей/Types of tumors	Число/Number	% от общего
Общее число случаев/Total number of cases	598	–
Опухоли с продукцией только ТТГ/Tumors with only TSH production	450	75,2
Смешанные ТТГ-омы/Mixed TSH-secreting pituitary adenomas		
совместная секреция с другим тропным гормоном/co-secretion with another tropic hormone	148	24,8
ТТГ+гормон роста/TSH+Growth Hormone	90	15,1
ТТГ+пролактин/TSH+Prolactin	50	8,4
ТТГ+ФСГ+ЛГ/TSH+FSH+LH	8	1,3

встречаются опухоли большего размера и с более агрессивным течением заболевания [21, 22].

До 70–80% ТТГ-ом вырабатывают только ТТГ, что в основном характерно для микроаденом [23]. Однако гиперсекреция ТТГ часто сопровождается гиперпродукцией α -субъединицы гликопротеиновых гормонов (α -СГПГ). Иногда такие опухоли сопровождаются секрецией других гормонов гипофиза, наиболее часто — гормона роста, или пролактина [24]. Около 30% пациентов имеют смешанные аденомы, которые характеризуются одновременной гиперсекрецией других гормонов передней доли гипофиза. Причиной этого может служить наличие общих факторов транскрипции между соматотропными и лактотропными клетками и тиреотропами, такими как Prop-1 и Pit-1 [25]. Редко встречаются смешанные опухоли ТТГ/гонадотропин, а о случаях сопутствующей секреции АКТГ не сообщалось, возможно, из-за различного происхождения кортикотропных и тиреотропных линий. Также описываются тиреотропиномы с дефектной продукцией ТТГ, то есть не вызывающие тиреотоксикоза [26–28].

Клинические проявления тиреотропином

У пациентов с аденомами, продуцирующими ТТГ, клинические признаки гипертиреоза встречаются до 75% случаев [29]. Иногда они могут проявляться в более легкой форме, чем можно было бы ожидать, учитывая уровень гормонов щитовидной железы, а также длительной продолжительности этого состояния и адаптации организма [30, 31]. Более того, у пациентов со смешанными аденомами ТТГ/соматотропин, признаки гипертиреоза могут быть скрыты признаками акромегалии [32–36]. Это подчеркивает необходимость регулярного измерения уровней ТТГ и ИФР-1 у пациентов с гипофизарными опухолями.

В единичных случаях сообщалось о кардиотоксичности с развитием фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, массивных плевральных и перикардиальных выпотах [23, 25, 37, 38]. Недавние исследования также указывают на высокую частоту переломов тел позвонков у ряда пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими ТТГ [22], что свидетельствует о негативном влиянии тиреотоксикоза на костную ткань.

Возникновение одно- или многоузловой зоба встречается часто (около 72% зарегистрированных случаев), а также возможно увеличение щитовидной железы [2, 39]. Мониторинг узлов щитовидной железы и проведение тонкоигольной аспирационной биопсии рекомендуется при повышенном уровне тиреотропного гормона. Это связано с обнаружением дифференцированных карцином щитовидной железы у некоторых пациентов [24, 40, 41].

Гипофизарный гипогонадизм встречается часто, а нарушения менструального цикла наблюдаются в трети случаев, главным образом при смешанных аденомах ТТГ/пролактин.

Одним из интересных случаев является история 37-летней женщины, страдавшей от галактореи и на-

рушения менструального цикла, и прошедшей лечение от бесплодия за год до обнаружения у нее повышенного уровня ТТГ [42]. Центральный гипогонадизм, задержка полового созревания и снижение либидо также наблюдались у нескольких мужчин с диагнозом ТТГ-ома или смешанными аденомами ТТГ/ФСГ [43].

Лабораторная диагностика

Лабораторная картина вторичного гипертиреоза характеризуется высокими уровнями циркулирующих свободных гормонов щитовидной железы при наличии определяемых уровней ТТГ. Исследование, в котором было рассмотрено 533 случая ТТГ-ом, показало, что медианное значение ТТГ составляло 6,75 (4,02–11,90) мкМЕ/мл при постановке диагноза, а уровень свободного Т4 в среднем достигал $35,7 \pm 8,5$ [44]. Интересно, что у некоторых пациентов с ТТГ-омами наблюдались нормальные значения общего Т4, несмотря на наличие клинических признаков гипертиреоза. Это подчеркивает важность измерения уровня циркулирующих свободных гормонов щитовидной железы [44].

При диагностике ТТГ-ом были испробованы различные тесты, включая стимулирующие и ингибирующие, однако ни один из них не является исключительно диагностическим. При ТТГ-оме у 90% пациентов отмечается недостаточная реакция на стимуляцию тиреолиберин (ТРГ) (производится введение 200 мкг ТРГ в/в, а затем производится взятие крови на 0, 20-й, 60-й, 90-й и 120-й минуте), а также всегда отсутствует снижение уровня ТТГ при приеме Т3 (80–100 мкг L-T3 в день в течение 10 дней; забор крови на 0, 5-й и 10-й день). Пациенты с резистентностью к тиреоидным гормонам могут иметь сходную биохимическую картину с ТТГ-омами. Для верификации тканевого поражения дополнительно исследуются глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и маркеры костного ремоделирования. Эти показатели повышены при ТТГ-омах, но нормальные или даже понижены при синдроме резистентности к тиреоидным гормонам [20].

Инструментальная диагностика

В настоящее время для визуализации ТТГ-ом предпочтительной является магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастным усилением. В случае противопоказаний, таких как наличие кардиостимулятора, компьютерная томография высокого разрешения (КТ) может быть использована как альтернативное исследование.

Микроаденомы составляют около 20–30% всех случаев ТТГ-ом. Сцинтиграфия гипофиза с радиоактивно меченым октреотидом (Octreoscan) успешно локализует ТТГ-омы, которые экспрессируют рецепторы соматостатина. Однако специфичность этого метода невысока, так как положительные результаты могут отмечаться и в случае других опухолей гипофиза, как гормонально активных, так и неактивных.

Также описаны случаи внечерепной локализации ТТГ-ом. Опухоль была обнаружена в носоглотке у не-

скольких пациентов с признаками центрального гипертиреоза. Гистологические и иммуногистохимические исследования подтвердили наличие ТТГ-ом в данных случаях. Для обнаружения внечерепной локализации может быть использован либо Октреоскан, либо позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с галлием-ДОТАТЕ [35].

Лечение

Как указано в рекомендациях Европейской ассоциации щитовидной железы за 2013 г. [34], нейрохирургическое вмешательство является рекомендуемым методом лечения опухолей гипофиза, секретирующих ТТГ, с целью удаления опухолевой ткани и восстановления нормальной функции гипофиза/щитовидной железы. Удаление крупных опухолей, которые все еще составляют большинство ТТГ-ом, является сложной задачей. Это опухоли часто с выраженным фиброзом и инвазией в окружающие структуры, такие как кавернозный синус, внутренняя сонная артерия или хиазма зрительного нерва. Чтобы достичь максимального эффекта от лечения, рекомендуется проводить хирургическое удаление опухоли как можно быстрее [45].

В исследовании De Herdt, включавшем 535 случаев ТТГ-ом, аденома была удалена хирургическим путем у 87,7% пациентов. В 33,5% случаев была обнаружена остаточная аденома гипофиза [19], что свидетельствует о технической сложности полного удаления опухоли.

Предоперационная подготовка пациента играет важную роль и включает в себя лечение аналогами соматостатина. Хотя предоперационное лечение аналогами соматостатина может снизить симптомы гипертиреоза и уменьшить размер аденомы у некоторых пациентов [46], не было обнаружено прямой связи между нормализацией уровней гормонов щитовидной железы и высокой частотой ремиссии после операции [47].

Однако недавнее исследование в Японии показало, что предоперационное лечение Ланреотидом было эффективным в плане нормализации функции щитовидной железы у 10 из 13 пациентов и привело к среднему уменьшению размера опухоли гипофиза на 23,8% по сравнению с исходным значением [48].

На данный момент опубликован единственный отчет об эффективности Пасиреотида при предоперационном лечении ТТГ-ом [49].

В недавних исследованиях, проведенных Ilouz, обнаружено, что использование аналогов соматостатина может вызвать дефицит ТТГ у 15% пациентов, причем дефицит ТТГ возник после одной-трех инъекций аналогов соматостатина длительного действия [50]. Эти результаты указывают на необходимость оценки тиреотропной функции после начала лечения аналогами соматостатина, чтобы избежать дефицита ТТГ и скорректировать частоту инъекций.

Если хирургическое вмешательство на гипофизе невозможно или пациент предпочитает его не проводить, а также в случае неудачи операции, пациентам назначается длительная терапия аналогами соматостатина про-

лонгированного действия (Ланреотид или Октреотид) и крайне редко — лучевая терапия гипофиза.

При проведении лучевой терапии рекомендуется использовать дозу не менее 45 Гр, разделенную на фракции по 2 Гр в день, или однократную дозу 10–25 Гр при наличии стереотаксического гамма-ножа [51]. Исследования показывают, что лучевая терапия и радиохирургия способны нормализовать функцию щитовидной железы у 37% пациентов в течение 2 лет [52].

При лечении аналогами соматостатина уменьшение размеров опухоли наблюдается примерно у 50% пациентов, а улучшение зрения — у 75% [53]. Некоторые случаи резистентности к октреотиду также были задокументированы.

Пациенты, получающие аналоги соматостатина, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением из-за возможных побочных эффектов, таких как желчнокаменная болезнь, нарушение толерантности к глюкозе или развитие сахарного диабета. Дозировка препарата должна быть индивидуализирована для каждого пациента в зависимости от терапевтического эффекта.

В целом послеоперационное лечение аналогами соматостатина вызвало биохимическую ремиссию у 76% пациентов и привело к стабильному течению заболевания в 81,3% случаев с остаточной опухолью [54].

Критерии излечения

Критерии излечения у пациентов, подвергшихся операции или лучевой терапии по поводу ТТГ-ом, пока не установлены четко из-за редкости этого заболевания и разнообразия применяемых методов. Обнаружение нормальных концентраций свободных тиреоидных гормонов или показателей действия периферических тиреоидных гормонов не всегда означает полное удаление или разрушение опухолевых клеток, так как возможна временная клиническая ремиссия с нормализацией функции щитовидной железы.

Исчезновение неврологических симптомов является хорошим прогностическим индикатором, но оно не всегда достаточно чувствительно и специфично, так как даже неполное удаление опухоли может вызывать нормализацию полей зрения и исчезновение головной боли.

Критерии нормализации циркулирующего ТТГ не применимы к пациентам, которым ранее выполняли тиреоидэктомию, а также к 26% пациентов с нормальными базальными значениями ТТГ. Неопределяемый уровень ТТГ через неделю после операции, вероятно, указывает на полное удаление аденомы при условии, что у пациента был гипертиреоз и предоперационное лечение было прекращено. Недавнее исследование корейской группы, анализирующей результаты аденомэктомии у 31 пациента с ТТГ-омой, показало, что уровень ТТГ через 12 ч после операции является сильным предиктором излечения с пороговым значением 0,62 мкМЕ/мл [34]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для документирования полного удаления аденомы остается, при отсутствии противопоказаний, тест на подавление Т3 [40].

Данные о рецидиве ТТГ-ом после хирургического лечения или лучевой терапии представлены ограничено [40]. В исследовании J. Liu [52], в котором 59 пациентов с ТТГ-омами получали предоперационное лечение аналогами соматостатина и перенесли последующую хирургическую резекцию опухоли, частота ремиссии в течение 3 мес. составила 86,44%. У 8 пациентов обнаружилась остаточная опухоль из-за инвазии в соседние ткани и недоступности для полной резекции. Следует отметить критерии ремиссии в данном исследовании: стабильный, подавленный уровень ТТГ и послеоперационная МРТ без остатков опухоли [39].

Чтобы определить эффективность лечения, пациентам рекомендуется проходить клиническое и биохимическое обследование 2–3 раза в первый год после операции, а затем ежегодно. Визуализацию гипофиза следует проводить каждые 2–3 года, но в случае повышения уровня ТТГ или гормонов щитовидной железы или появления клинических симптомов исследование должно быть проведено незамедлительно. Особое внимание должно уделяться наблюдению за полями зрения у пациентов с макроаденомами, так как возможно ограничение зрительной функции [40]. Пациенты, у которых базальная секреция ТТГ и стимулированная секреция ТТГ полностью подавляются введением ТЗ, вероятно, могут быть считаться излеченными.

Заключение

Опухоли гипофиза, секретирующие тиреотропин, являются редкой причиной гипертиреоза из-за чего диагностика и лечение центрального гипертиреоза до сих пор представляют некоторые сложности. Неправильная дифференциальная диагностика между первичным тиреотоксикозом и ТТГ-продуцирующими аденомами может привести к опасным осложнениям, таким как ненужное удаление щитовидной железы или неправильные нейрохирургические вмешательства, а у лиц с удаленной щитовидной железой неоправданному наращиванию дозы тиреоидных гормонов. При подозрении на тиреотоксикоз центрального генеза важно сопоставлять клинику с результатами лабораторного обследования и направлять пациентов на исследования не только ТТГ, но и гормонов щитовидной железы. Нейрохирургическое вмешательство является оптимальным методом лечения. Однако для подготовки к операции, а также при консервативном ведении пациентов оптимально использовать аналоги соматостатина пролонгированного действия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beck-Peccoz P., Brucker-Davis F., Persani L., Smallridge R.C., Weintraub B.D. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr. Rev.* 1996;17:610–638.
2. Beck-Peccoz P., Lania A., Persani L. TSH-producing adenomas: in *Endocrinology, Adult and Pediatric* (7th Edition, vol. I), edited by Jameson L.J. and DeGroot L.J. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. 2015:266–274.
3. Jailer J.W., Holub D.A. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am. J. Med.* 1960;28(3):497–500. DOI: 10.1016/0002-9343(60)90181-9
4. Refetoff S., Dumitrescu A.M. Impaired sensitivity to thyroid hormone: defects of transport, metabolism and action, 2010. URL: <https://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-resistance-syndromes/>
5. Hannoush Z.C., Weiss R.E. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017;46:375–388.
6. Önnestam L., Berinder K., Burman P., Dahlqvist P., Engström B.E., Wahlberg J., Filipsson Nyström H. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:626–635.
7. De Herdt C., Philipse E., De Block C. ENDOCRINE TUMORS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
8. Taylor T.J., Donlon S.S., Bale A.E., Smallridge R.C., Francis T.B., Christensen R.S., Burma K.D. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. *Thyroid.* 2000;10:1001–1007.
9. Kuo C.S., Ho D.M., Yang A.H., Lin H.D. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma with growth hormone hypersecretion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65:489–493.
10. Socin H.V., Chanson P., Delemer B. et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148(4):433–442.
11. Beck-Peccoz P., Persani L., Mannavola D., Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;23(5):597–606. DOI: 10.1016/j.beem.2009.05.006
12. Bertherat J., Brue T., Enjalbert A. et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;75(2):540–546. DOI: 10.1210/jcem.75.2.1353505
13. Pereira B.D., Raimundo L., Mete O., Oliveira A., Portugal J., Asa S.L. Monomorphous plurihormonal pituitary adenoma of Pit-1 lineage in a giant adolescent with central hyperthyroidism. *Endocr. Pathol.* 2016;27:25–33.
14. Bertholon-Grégoire M., Trouillas J., Guigard M.P., Loras B., Tourniaire J. Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 1999;140:519–527.
15. Banerjee A.K., Sharma B.S., Kak V.K. Clinically and biochemically silent thyrotrope adenoma with oncocytic change. *Neurol. India.* 2000;48:374–377.
16. Pawlikowski M., Pisarek H., Jaranowska M., Radek M., Winczyk K., Kunert-Radek J. "Silent" thyrotropin (TSH) expression in acromegaly and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endokrynol. Pol.* 2016;67:515–518.
17. Losa M., Mortini P., Minelli R., Giovanelli M. Coexistence of TSH-secreting pituitary adenoma and autoimmune hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2006;29:555–559.
18. Iskandar S.B., Supit E., Jordan R.M., Peiris A.N. Thyrotropin-secreting pituitary tumor and Hashimoto's disease: a novel association. *South. Med. J.* 2003;96:933–936.
19. Ma W., Ikeda H., Watabe N., Kanno M., Yoshimoto T. A plurihormonal TSH-producing pituitary tumor of monoclonal origin in a patient with hypothyroidism. *Horm. Res.* 2003;59:257–261.
20. Sakata K., Fujimori K., Komaki S., Furuta T., Sugita Y., Ashida K., Nomura M., Morioka M. Pituitary Gangliocytoma Producing TSH and TRH: A Review of "Gangliocytomas of the Sellar Region" *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(10):3109–3121.
21. Socin H.V., Chanson P., Delemer B., Tabarin A., Rohmer V., Mockel J., Stevenaert A., Beckers A. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148:433–442.
22. Ткачук А.В., Гребенникова Т.А., Лапшина А.М., Владимиров В.П., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза в сочетании с первичным гипотиреозом в

- исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: трудности диагностики. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(3):162–168. [Tkachuk A.V., Grebennikova T.A., Lapshina A.M., Vladimirova V.P., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. TSH-secreting pituitary adenoma in combination with primary hypothyroidism in the outcome of chronic autoimmune thyroiditis: diagnostic difficulties. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):162–168. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket10021
23. Chien W.M., Garrison K., Caufield E., Orthel J., Dill J., Fero M.L. Differential gene expression of p27Kip1 and Rb knockout pituitary tumors associated with altered growth and angiogenesis. *Cell Cycle*. 2007;6:750–757.
 24. Asteria C., Anagni M., Persani L., Beck-Peccoz P. Loss of heterozygosity of the MEN1 gene in a large series of TSH-secreting pituitary adenomas. *J. Endocrinol. Invest.* 2001;24:796–801.
 25. De Herdt C., Philipse E., De Block C. Endocrine tumors: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
 26. Daya S.K., Paulus A.O., Braxton E.E. Jr., Vroman P.J., Mathis D.A., Lin R., True M.W. Delayed diagnosis of TSH-Secreting adenoma attributed to worsening post-traumatic stress disorder symptoms in a military veteran because of provider anchoring bias. *Mil. Med.* 2017;182:e1849–e1853.
 27. Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Amr S., Ballabio M., Bassetti M., Giannattasio G., Spada A., Nissim M., Weintraub B.D., Faglia G. Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and alpha-subunit: evidence for secretion of TSH with increased bioactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;62:704–711.
 28. Losa M., Giovanelli M., Persani L., Mortini P., Faglia G., Beck-Peccoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81:3086–3090.
 29. Maishnam I., Dutta D., Jain R., Ghosh S., Mukhopadhyay S., Chowdhury S. Plurihormone secreting pituitary macroadenoma masquerading as thyrotoxicosis: Clinical presentation and diagnostic challenges. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012;16(2):S315–S317.
 30. Glynn N., Agha A. Unexpected clinical course during treatment of a TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr. Pract.* 2013;19:e88–e91.
 31. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., Бутаева С.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):39–45. [Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Polyakova Yu.I., Butaeva S.V., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. Thyrotropinoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):39–45. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl201763139-45
 32. Johnston P.C., Hamrahian A.H., Prayson R.A., Kennedy L., Weil R.J. Thyrotoxicosis with absence of clinical features of acromegaly in a TSH- and GH-secreting, invasive pituitary macroadenoma. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2015;2015:140070.
 33. George J.T., Thow J.C., Matthews B., Pye M.P., Jayagopal V. Atrial fibrillation associated with a thyroid stimulating hormone-secreting adenoma of the pituitary gland leading to a presentation of acute cardiac decompensation: a case report. *J. Med. Case Reports*. 2008;2:67.
 33. Fujio S., Ashari., Habu M., Yamahata H., Moinuddin F.M., Bohara M., Arimura H., Nishijima Y., Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocr. J.* 2014;61:1131–1136.
 34. Kao Y.H., Chang T.J., Huang T.S. Thyrotropin-secreting pituitary tumor presenting with congestive heart failure and good response to dopaminergic agonist cabergoline. *J. Formos Med. Assoc.* 2013;112:721–724.
 35. Mousiolis A.C., Rapti E., Grammatiki M., Yavropoulou M., Efstathiou M., Foroglou N., Daniilidis M., Kotsa K. Somatostatin analogue treatment of a TSH-secreting adenoma presenting with accelerated bone metabolism and a pericardial effusion: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2358.
 36. Lee J.H., Park M., Park M.J., Jo Y.S. Massive pleural and pericardial effusion due to hypothyroidism in a patient with a surgically treated thyroid-stimulating hormone-producing pituitary adenoma. *Acta Clin. Belg.* 2018;73:398–401.
 37. Frara S., Losa M., Doga M., Formenti A.M., Mortini P., Mazziotti G., Giustina A. High prevalence of radiological vertebral fractures in patients with TSH-secreting pituitary adenoma. *J. Endocr. Soc.* 2018;2:1089–1099.
 38. Abs R., Stevenaert A., Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship. *Eur. J. Endocrinol.* 1994;131:355–358.
 39. Aksoy D.Y., Gedik A., Cinar N., Soylemezoglu F., Berker M., Gurlek O.A. Thyrotropinoma and multinodular goiter: A diagnostic challenge for hyperthyroidism. *J. Res. Med. Sci.* 2013;18:1008–1010.
 40. Gasparoni P., Rubello D., Persani L., Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998;8:181–183.
 41. Poggi M., Monti S., Pascucci C., Toscano V. A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Am. J. Med. Sci.* 2009;337:462–465.
 42. Perticone F., Pigliaru F., Mariotti S., Deiana L., Furlani L., Mortini P., Losa M. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid*. 2015;25:417–424.
 43. Ünlütürk U., Sriprapradang C., Erdoğan M.F., Emral R., Güldiken S., Refetoff S., Güllü S. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:2210–2217.
 44. Kaneto H., Kamei S., Tatsumi F., Shimoda M., Kimura T., Obata A., Anno T., Nakanishi S., Kaku K., Mune T. Syndrome of inappropriate secretion of TSH in a subject with galactorrhea and menstrual disorder and undergoing infertility treatment: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e28414.
 45. Sy A.R.G., Bernstein R., Chynn K.I., Kourides I.A. Reduction in size of a thyrotropin- and gonadotropin-secreting pituitary adenoma treated with octreotide acetate (somatostatin analogue). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:690–694.
 46. De Herdt C., Philipse E., De Block C. Endocrine tumors: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
 47. Roelfsema F., Kok S., Kok P., Pereira A.M., Biermasz N.R., Smit J.W., Frolich M., Keenan D.M., Veldhuis J.D., Romijn J.A. Pituitary-hormone secretion by thyrotropinomas. *Pituitary*. 2009;12:200–210.
 48. Losa M., Magnani P., Mortini P., Persani L., Acerno S., Giugni E., Fazio F., Beck-Peccoz P., Giovanelli M. Indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels. *Eur. J. Nucl. Med.* 1997;24:728–731.
 49. Cooper D.S., Wenig B.M. Hyperthyroidism caused by an ectopic TSH-secreting pituitary tumor. *Thyroid*. 1996;6:337–343.
 50. Song M., Wang H., Song L., Tian H., Ge Q., Li J., Zhu Y., Li J., Zhao R., Ji H.L. Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases. *BMC Cancer*. 2014;14:544.
 51. Tong A., Xia W., Qi F., Jin Z., Yang D., Zhang Z., Li F., Xing X., Lian X. Hyperthyroidism caused by an ectopic thyrotropin-secreting tumor of the nasopharynx: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2013;23:1172–1177.
 52. Kim S., Dillon W.P., Hope T.A., El-Sayed I.H., van Zante A., Wu K., Masharani U. Ectopic Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenoma of the Nasopharynx Diagnosed by Gallium 68 DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World Neurosurg.* 2019;125:400–404.
 53. Beck-Peccoz P., Lania A., Beckers A., Chatterjee K., Wemeau J.L. European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur. Thyroid. J.* 2013;2:76–82.
 54. Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. Functioning pituitary adenomas — Current treatment options and emerging medical therapies. *Eur. Endocrinol.* 2019;15(1):30–40.

Поступила 02.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Телегина Мария Алексеевна — <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>,
Researcher ID: JMB-6130-2023

Белая Жанна Евгеньевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая
отделением остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;
eLibrary SPIN: 4746-7173

Information about the authors

Maria A. Telegina — <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>

Zhanna E. Belaya — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the
Department of Osteoporosis and Osteopathy, National Medical Research
Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>

Маев И.В., Лямина С.В.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

Микробиота кишечника вносит неоспоримый вклад в функционирование многочисленных систем организма, включая высшую нервную деятельность и поведенческие реакции, в значительной части предопределяет активность иммунной системы. К настоящему времени накоплен большой объем знаний о значимости состава, разнообразия и функциональных свойств микробиоты кишечника как для поддержания состояния здоровья человека, так и для формирования целого ряда заболеваний. Изменения в организме человека неизбежно сопровождаются изменениями видового состава, разнообразия микробиоты. Установлены определенные закономерности изменения микробиома кишечника человека в течение жизни, а также изменения его функциональной активности под влиянием внешних факторов, пищевых пристрастий. Обзор, выполненный по результатам поиска в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary в период с 2012 по 2023 г., посвящен анализу микробиоты кишечника как маркера и предиктора хронических социально значимых неинфекционных заболеваний, а также неотъемлемого компонента достижения здоровья в условиях персонализированного подхода современных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микробиота кишечника, влияние внешних факторов.

Для цитирования: Маев И.В., Лямина С.В. Кишечная микробиота: новые возможности диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):297–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-297-308>

Для корреспонденции: Лямина Светлана Владимировна — e-mail: svlvs@mail.ru

Igor V. Maev, Svetlana V. Lyamina

GUT MICROBIOME: NEW DIAGNOSTIC AND TREATMENT OPTIONS

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

The gut microbiome is of undeniable contribution to the functioning of numerous human organ systems, including higher nervous activity and behavioral reactions, and largely determines the activity of the immune system. To date, a large amount of knowledge has been accumulated about the importance of the composition, diversity and functional properties of the gut microbiota both for maintaining the human body in a state of health and for the development of pathology. Changes in the human organism are inevitably accompanied by changes in species composition and microbiome diversity. Certain patterns of changes in the human gut microbiome throughout life, as well as changes in its functional activity under the influence of external factors and food preferences. This research is based on search results in databases and electronic libraries PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary in the period from 2012 to 2023. The review is devoted to the analysis of gut microbiome as a marker and predictor of chronic socially significant non-communicable diseases, as well as an integral component of health gain in the context of a personalized approach of modern therapeutic strategies.

Key words: gut microbiome; influence of external factors.

For citation: Maev I.V., Lyamina S.V. Gut microbiome: new diagnostic and treatment options. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):297–308. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-297-308>

For correspondence: Svetlana V. Lyamina — e-mail: svlvs@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.11.2023
Accepted 19.12.2023

В последние десятилетия все большее число исследований и клинических наблюдений рассматривают вопросы развития заболеваний, прежде всего хронических, и аспектов поддержания здоровья человека с учетом влияния микробиома. Значительный технический, практический и концептуальный прогресс исследований последних лет сместил фокус работ с простого описания состава и разнообразия микробиома, выявления корреляций между его составом и фенотипами человека в сторону прецизионных подходов для функционального понимания значимости микробиома, расшифровки механизмов его действия и изучения его совместной эволюции с организмом человека [1–3]. Сам человек сегодня

все чаще рассматривается как сложная многокомпонентная экосистема, значимую роль в которой играет совокупность бактерий, вирусов, архей и одноклеточных эукариотов, населяющих организм [4, 5]. Их численность, как предполагается, может превосходить количество эукариотических клеток организма человека, однако наиболее вероятным сегодня считают соотношение 1:1 [6]. Независимо от количества генов внутри отдельных микробных клеток, микробиом (весь геном микробиоты) охватывает более 1000 видов микробов. Самая большая фракция микробиоты обнаруживается в толстой кишке и вместе с меньшей фракцией, находящейся в желудке и тонкой кишке, сегодня описана как кишечная микро-

биота (КМ) [7]. Микробиота кишечника человека несет примерно в 150 раз больше генов по сравнению со всем геномом человека и, что общепризнано, дополняет его по таким функциональным компонентам, как улучшение пищеварения или защита от патогенной инвазии [8].

Настоящий обзор посвящен анализу микробиоты кишечника как маркера и предиктора хронических социально значимых неинфекционных заболеваний, а также неотъемлемого компонента достижения здоровья в условиях персонализированного подхода современных терапевтических стратегий.

Методология поиска источников

Для определения источников литературы, содержащих исследования, в которых микробиота кишечника рассматривается с позиций прецизионных диагностических подходов в контексте развития заболеваний различных органов и систем, а также достижения и сохранения здоровья был проведен поиск в базах данных и электронных библиотеках PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Library, Google Scholar, eLibrary за период с 2012 по 2023 г. Поиск релевантных работ производили, используя следующие ключевые слова: «микробиом», «микробиота кишечника», «биомаркер», «предиктор», «метагеном», «метаболизм», «дисбиоз», «эубиоз», «заболевание», «метаболические нарушения», «сердечно-сосудистые заболевания», «аутоиммунные заболевания», «здоровье», «коррекция микробиома», «microbiome», «gut microbiome», «biomarker», «predictor», «metagenome», «metabolome», «dysbiosis», «eubiosis», «disease», «metabolic disorders», «cardiovascular diseases», «autoimmune diseases», «health», «microbiome correction». В результате поиска по ключевым словам всего обнаружено 4715 публикаций, окончательно в обзор включены 110 из них, предпочтение отдано исследованиям, метаанализам, систематическим обзорам, в которых кишечная микробиота рассматривалась с позиций прецизионной и персонализированной медицины.

Современное состояние вопроса

Микробиота кишечника сегодня полноправно рассматривается как значимый медиатор гомеостаза организма: влияние на различные физиологические процессы, такие как системный метаболизм, барьерный гомеостаз, развитие и особенности течения воспалительных реакций, кроветворение, достигаются посредством как локального воздействия в кишечнике, так и за счет внекишечных эффектов. Учитывая разнонаправленные и коммуникационные связи или оси кишечной микробиоты с другими органами через нервные, эндокринные, гуморальные, иммунологические и метаболические пути, ее оправданно можно классифицировать как один из «жизненно важных органов». Любые изменения в микробном сообществе не только сопровождаются симптомами со стороны кишечника, но также позволяют говорить о дистантных эффектах микробиоты, несмотря на то что ряд фактических механизмов взаимодействия между КМ и органами человека еще находится в стадии изучения и конкретизации [9].

Многочисленные научные исследования подтверждают тот факт, что микробиота кишечника представляет собой динамическую систему, состояние которой сегодня можно рассматривать как значимый маркер, а в ряде случаев и предиктор определенных состояний организма человека [10, 11]. Роль и значение кишечной микробиоты в предопределении активности клеток иммунной системы, развитии процессов воспаления, связи с возраст-зависимыми изменениями, функционировании многих других систем организма, включая высшую нервную деятельность и поведенческие реакции, в последние годы изучается достаточно активно. За последнее десятилетие количество исследований в области микробиома человека заметно увеличилось, и крупные популяционные исследования, такие как проект консорциума по изучению микробиома человека (Human Microbiome Project Consortium, 2012), проект изучения метагенома кишечного тракта человека (проект MetaHIT, 2010), реализованный в США проект по изучению кишечника (the American Gut Project, 2018), проект MetaCardis (метагеномика в кардиометаболических заболеваниях, 2012–2018), Horizon (2020), проект по изучению кишечного микробиома городского и сельского населения Российской Федерации (2013), существенно увеличили объем имеющихся данных о составе и функциях микробиома человека. Проведенные исследования позволяют изучить наличие ассоциаций между организмом человека и микробиомом, их связи с развитием и прогрессированием различных заболеваний [12, 13]. Так, изменение общей численности микробиоты кишечника или соотношения между различными видами и/или семействами ассоциированы с наличием различных функциональных состояний человека (рис. 1) [14], в том числе с неинфекционными хроническими заболеваниями, такими как метаболические нарушения и ожирение [15], заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз [16], сахарный диабет (СД) 2-го типа [15, 17], аутоиммунные заболевания [18], возраст-ассоциированные состояния (остеопороз и саркопения) [19], нейродегенеративные заболевания [20, 21] — болезнь Паркинсона [22] и болезнь Альцгеймера [23], а также онкологические заболевания [24]. Анализ особенностей развития указанных состояний позволяет оценить, что все они характеризуются неспецифическим хроническим воспалением [25], в большинстве случаев сочетающимся с повышенным уровнем маркеров окислительного стресса [26].

Однако говоря о КМ как динамической системе, очевиден факт изменения ее состава и функциональной активности под влиянием как немодифицируемых факторов, например возраста [28–30], так и факторов экспозома, включая диету, образ жизни человека, факторы окружающей среды [31]. В связи с этим вопросы патогенетически и клинически обоснованных подходов к коррекции микробиоты кишечника активно обсуждаются как с позиций накопленных данных, так и с учетом современной концепции прецизионной диагностики и персонализированной медицины.

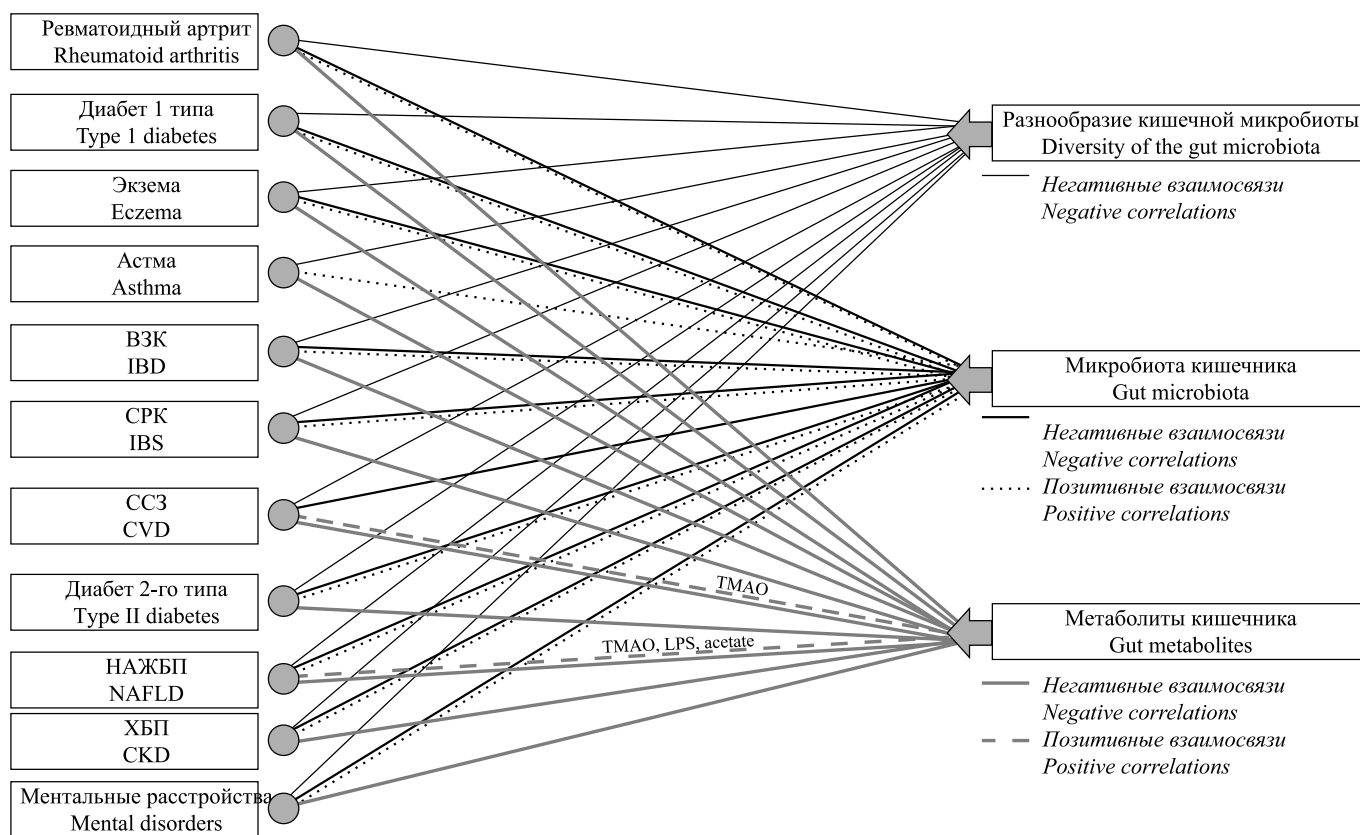


Рис. 1. Схематическое изображение связи состава кишечного микробиома и кишечных метаболитов с хроническими заболеваниями (адаптировано с дополнениями [27]).

Сплошные линии представляют отрицательные ассоциации, а пунктирные линии представляют положительные ассоциации фенотипа заболевания с кишечными микробами и метаболитами. LPS — липополисахарид; acetate — ацетат; TMAO — триметиламин-N-оксид; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; СРК — синдром раздраженного кишечника; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ХБП — хроническая болезнь почек

Fig. 1. Schematic representation of the correlations between the composition of the gut microbiome and gut metabolites with chronic diseases (adapted with additions [27]).

Solid lines represent negative associations, and dashed lines represent positive associations of disease phenotype with gut microbes and metabolites. LPS — lipopolysaccharide; TMAO — trimethylamine-N-oxide; IBD — inflammatory bowel diseases; IBS — irritable bowel syndrome; CVD — cardiovascular disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease

Значимость эубиоза кишечного микробиома

К настоящему времени накоплен ряд данных комплексных клинических исследований КМ и патофизиологической значимости поддержания ее баланса, т.е. эубиоза. Подтверждена эффективность достижения эубиоза КМ в терапевтических стратегиях различных заболеваний, тогда как изменение баланса КМ, например, вследствие массивной антибиотикотерапии, ассоциировано с развитием системных воспалительных заболеваний [32].

В ряде популяционных исследований выявлена значимость состава КМ для поддержания здоровья человека, а также сформировано понимание отдельных факторов, влияющих на состав микробиоты, таких как диетические предпочтения, возраст, географическое положение и уровень урбанизации, системные нарушения, применение токсических веществ [4, 13, 33]. Такие типы, как *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia*, вносят доказанный вклад в формирование значительных резидентных популяций бактерий

в микробиоме кишечника [34]. У здоровых лиц тесные ассоциации КМ с организмом человека в значительной степени контролируют метаболизм питательных веществ, создают дополнительные условия защиты от патогенов и реализуют часть сигналов клеткам системы иммунитета (рис. 2, см. 2-ю стр. обложки) [35].

Поддержание баланса между организмом человека и микробиотой кишечника необходимо для устойчивого состояния здоровья человека, тогда как нарушение этого соотношения ассоциировано с различными заболеваниями, в том числе метаболическими, сердечно-сосудистыми, заболеваниями желудочно-кишечного тракта [37–39].

Кишечная микробиота в регуляции метаболомного профиля

В регуляции метаболических нарушений особое значение в настоящее время отводят именно микробиоте кишечника. Многие метаболиты образуются КМ либо *de novo*, либо путем биотрансформации эндогенных и экзо-

генных субстратов, таких как пищевые волокна или белки. Многие микробные метаболиты биологически активны и могут преодолевать кишечный барьер и попадать в системный кровоток, образуют кишечный микробный экспосом, то есть совокупность метаболитов кишечного микробиома в жидкостях организма или тканях хозяина. Основная трудность, с которой сегодня ученые сталкиваются при изучении микробного экспосома и его роли в поддержании состояния здоровья или развитии заболеваний, заключается в дифференциации метаболитов, полностью или частично являющихся результатом микробного метаболизма, от метаболитов, вырабатываемых организмом человека или поступающих с пищей.

Продукция КМ широкого спектра метаболитов и их взаимодействие с рецепторами на восприимчивых клетках организма человека могут активировать или ингибировать сигнальные пути и способствовать как поддержанию состояния здоровья, так и развитию целого ряда заболеваний. Бактериальные метаболиты, участвующие в этих взаимодействиях, очень разнообразны и варьируют от небольших молекул до крупных макромолекул. Численность и доступность этих метаболитов в значительной степени определяются микробным составом и, следовательно, могут быть скорректированы [40–42].

Такие общеизвестные типы бактерий, как *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, играют особую роль в организме человека, участвуя в образовании жирных кислот с разветвленной и короткой цепью (КЦЖК), лактата, этанола, водорода, углекислого газа — метаболитов, в дальнейшем эффективно используемых организмом либо выводимых во внешнюю среду. Ацетат, пропионат и бутират — основные КЦЖК, выделяемые при метаболомном анализе в фекалиях человека и обычно встречающиеся в молярном соотношении от 3:1:1 до 10:2:1 [33]. Это ключевые КЦЖК, которые выполняют несколько важнейших функций в организме человека [43]. Бутират, возможно, является незаменимой КЦЖК для поддержания здоровья человека, являясь ключевым источником энергии для колоноцитов человека [44] и действуя как антиканцероген, способствуя апоптозу раковых клеток толстой кишки, регулируя экспрессию генов путем ингибирования деацетилазы гистонов [45, 46]. Пропионат — также важный источник энергии для эпителиальных клеток печени, играющий жизненно важную роль в глюконеогенезе [47]. Ацетат выполняет значимую роль кофактора для роста других бактерий: так, например, *Faecalibacterium prausnitzii* не будет расти в чистой культуре в отсутствие ацетата [33].

Кроме таких известных классических молекул, как КЦЖК, активно обсуждается роль и других метаболитов КМ (табл. 1), кишечных пептидов (например, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), пептида YY), ранее описанных как регуляторы метаболизма организма, кишечного барьера и воспаления, а также нового класса молекул — «энтерозинов». Под термином «энтерозины» сегодня понимают химически разнообразные метаболиты КМ, обладающие способностью модулировать со-

кращение двенадцатиперстной кишки, воздействуя на энтеральную нервную систему (ЭНС) [48]. Аминокислоты с разветвленной цепью вызывают резистентность к инсулину и связаны с ожирением и диабетом [49]. Эквол, продукт биотрансформации соевого фитоэстрогена дайдзеина, опосредованно связанный с развитием гормонозависимого рака молочной железы, демонстрирует более высокую эстрогенную активность, чем его исходное соединение [50].

Кишечные микробные метаболиты оказывают местное воздействие на слизистую оболочку кишечника или, после абсорбции через кишечный барьер, дистальное воздействие на внутренние ткани. Многие из них обнаруживаются в системном кровообращении и во внутренних тканях [65].

Важно отметить, что кишечные микробные метаболиты также можно рассматривать как показатель функциональности микробиоты и нарушений ее баланса [66], а также в качестве диагностического и дифференциально-диагностического маркера отдельных состояний, например функциональных и органических заболеваний кишечника. Так, в экспериментально-клинических работах по анализу возможных дополнительных диагностических критериев у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнью Крона и язвенным колитом — коллективом исследователей под руководством И.В. Маева были выявлены особенности метаболомного профиля пациентов [67–70]. Учитывая, что многие микробные метаболиты всасываются через кишечный барьер [71], они могут быть измерены методами газовой или жидкостной хроматографии в различных биологических средах организма, что позволяет рассматривать данный тип биоматериала в качестве дополнительных источников оценки параметров функции кишечной микробиоты. В проведенных нами исследованиях оценивался и сравнительно проанализирован уровень метаболитов в сыворотке крови и образцах кала пациентов с ВЗК [67–70]. Выявлено, что у пациентов с ВЗК в отличие от здоровых добровольцев в сыворотке крови отмечено повышение содержания таких метаболитов, как 5'-S-метилтиоаденозин, аденин, 3-гидроксиантракиновая кислота и снижение N-ацетилцитидина. В образцах кала было повышено содержание 4-метил-валериановой кислоты и фенола при снижении гидрокориичной кислоты. Более детальный анализ подгрупп пациентов в рамках ВЗК в зависимости структуры диагноза выявил дифференциальные различия болезни Крона и язвенного колита по характеру изменений содержания метаболитов. Так, у пациентов с болезнью Крона в сыворотке дополнительно отмечено повышение содержания урокановой кислоты и никотинамида, в кале — гексадеканол и индола, отмечено снижение бутановой кислоты. У пациентов с язвенным колитом в сыворотке дополнительно отмечено повышение уровня сфингозина и снижение — ацетилкарнитина и O-ацетил-L-карнитина, в кале — снижение валериановой кислоты [67–70]. Полученные данные позволили разработать способы ранней неинвазивной скрининговой диагностики ВЗК (RU 2790941 C1;

Таблица 1. Ключевые метаболиты КМ и их функции

Table 1. Key metabolites of GM and their functions

Метаболиты/Metabolites	Функция/Function	Источник литературы/Source of literature
Метаболиты желчных кислот, в том числе дезоксихолевая (ДХК) и литохолевая кислоты (ЛХК) Metabolites of bile acids, including deoxycholic acid (DHA) and lithocholic acid (LHA)	Регуляторы желчных кислот, холестерина, липидов, глюкозы и энергетического обмена, противомикробное действие, активация ядерных рецепторов и клеточных сигнальных путей человека Regulators of bile acids, cholesterol, lipids, glucose and energy metabolism, antimicrobial action, activation of nuclear receptors and human cellular signaling pathways	[51]
Метаболиты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в том числе пропионат и бутират Metabolites of short-chain fatty acids (SCFAs), including propionate and butyrate	Регуляторы потребления пищи и секреции инсулина, поддержание массы тела Regulators of food intake and insulin secretion, maintenance of body weight	[52, 53, 54]
Жирные кислоты с разветвленной цепью (ЖКРЦ), в том числе изобутират, изовалерат Branched chain fatty acids (BCFA), including isobutyrate, isovalerate	Ингибирование гистондеацетилазы, усиление ацетилирования гистонов Inhibition of histone deacetylase, increased acetylation of histones	[54]
Производные индола, в том числе индоксилсульфат и индол-3-пропионовая кислота (ИПК) Branched chain fatty acids (BCFA), including isobutyrate, isovalerate	ИПК оказывает нейропротекторное действие, действует как мощный антиоксидант, участвует в регуляции барьерной функции кишечника. Индоксилсульфат — уремический токсин, накапливающийся в крови лиц с заболеваниями органов мочевыделительной системы IPA has a neuroprotective effect, acts as a powerful antioxidant, and participates in the regulation of intestinal barrier function. Indoxyl sulfate is a uremic toxin that accumulates in the blood of people with diseases of the urinary system	[55]
Липополисахарид (ЛПС), пептидогликан (ПГН), липотейхоевая кислота (ЛТК) Lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycan (PG), lipoteichoic acid (LTA)	Эпигенетическая регуляция генов при колоректальном раке, модуляция структуры хроматина и транскрипционной активности Epigenetic regulation of genes in colorectal cancer, modulation of chromatin structure and transcriptional activity	[54, 56]
Фенольные производные, включают 4-ОН-фенилуксусную кислоту, уролитины, энтеродиол и 9-пренилнارينгенин Phenolic derivatives include 4-OH-phenylacetic acid, urolitins, enterodiol and 9-prenylaringenin	Противомикробное действие, защита от окислительного стресса Antimicrobial action, protection against oxidative stress	[57]
Метаболиты холина, в том числе холин, N-оксид триметиламина (ТМАО) и бетаин Metabolites of choline, including choline, trimethylamine N-oxid (TMAO) and betaine	Регуляция липидного обмена и синтеза глюкозы, способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний Regulation of lipid metabolism and glucose synthesis, contribution to the development of cardiovascular diseases	[58]
Полиамины, в том числе путресцин, спермидин и спермин Polyamines, including putrescine, spermidine and spermine	Поддержание высокой скорости пролиферации эпителиальных клеток кишечника, участие в поддержании целостности кишечного барьера, функционирование систематической адаптивной иммунной системы Maintaining a high rate proliferation of intestinal epithelial cells, participating in maintaining the integrity of the intestinal barrier, functioning of a systematic adaptive immune system	[59, 60]
Витамины, включая тиамин (В1), рибофлавин (В2), ниацин (В3), пиридоксин (В6), пантотеновую кислоту (В5), биотин (В7), фолат (В11–В9), кобаламин (В12) и менахинон (К2) Vitamins including thiamine (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pyridoxine (B6), pantothenic acid (B5), biotin (B7), folate (B11–B9), cobalamin (B12) and menaquinone (K2)	Эритропоэз, репликация и восстановление ДНК, ферментативный кофактор, формирование адекватного иммунного ответа Erythropoiesis, DNA replication and repair, enzymatic cofactor, formation of an adequate immune response	[61, 62]
Этанол Ethanol	Метаболиты белковой ферментации могут быть вовлечены в прогрессирование НАЖБП Protein fermentation metabolites may be involved in the progression of NAFLD	[63, 64]
Сероводород (H ₂ S) Hydrogen sulfide (H ₂ S)	Восстановление/нейтрализация активных форм кислорода Reduction/neutralization of reactive oxygen species	[54]

RU 2797449 C1) на основании подходов метаболомного профилирования [72, 73].

Полученные результаты по оценке метаболомного профиля у пациентов с заболеваниями кишечника с применением современных методик хроматографии (газожидкостная хроматография, совмещенная с масс-спектрометрией) подтверждают возможности использования значительного спектра биоматериала для исследования кишечной микробиоты. Неинвазивность применяемых диагностических инструментов позволяет говорить о возможности применения технологий и при других заболеваниях, что является весьма перспективным направлением для верификации потенциальных биомаркеров различных функциональных и органических состояний.

Кишечная микробиота и иммунный гомеостаз организма

Значимость КМ в поддержании иммунного гомеостаза организма также сомнений не вызывает. Недавние исследования показали, что раннее развитие микробиоты кишечника имеет решающее значение для предотвращения аутоиммунных нарушений и адекватного возникающих экзо- и эндогенных «угроз» врожденного и адаптивного иммунитета [74–76]. Недавние исследования показали, что микробиота желудочно-кишечного тракта модулирует движение и роль нейтрофилов и вли-

яет на деление популяций Т-клеток на различные формы Т-хелперных клеток (Th), соответственно: Th1, Th2 и Th17 или на регуляторные Т-клетки [77–79]. Клетки Th17 представляют собой подмножество Т клеток CD4+, которые секретируют ряд цитокинов, влияющих на иммунный гомеостаз и течение воспалительных реакций [80]. Микробиота кишечника способствует стимуляции и созреванию иммунной системы в ответ на патогены, а также вызывает и поддерживает толерантность [81]. Особый интерес сегодня представляют молекулярные механизмы иммунологической толерантности систем врожденного и приобретенного иммунного ответа к комменсальным микроорганизмам при формировании устойчивого ответа на развитие патогенной флоры, и вклад микробиоты в развитие кишечных и внекишечных аутоиммунных заболеваний [82–84].

Микробиота кишечника как биомаркер заболеваний

Микробиом и особенно микробиота кишечника обширно взаимодействует с иммунной системой хозяина, что делает его отличным кандидатом для представления в качестве биомаркеров (рис. 3). Современные достижения в области технологий метагеномного секвенирования позволяют не только конкретизировать имеющиеся данные и формировать обширную характеристику

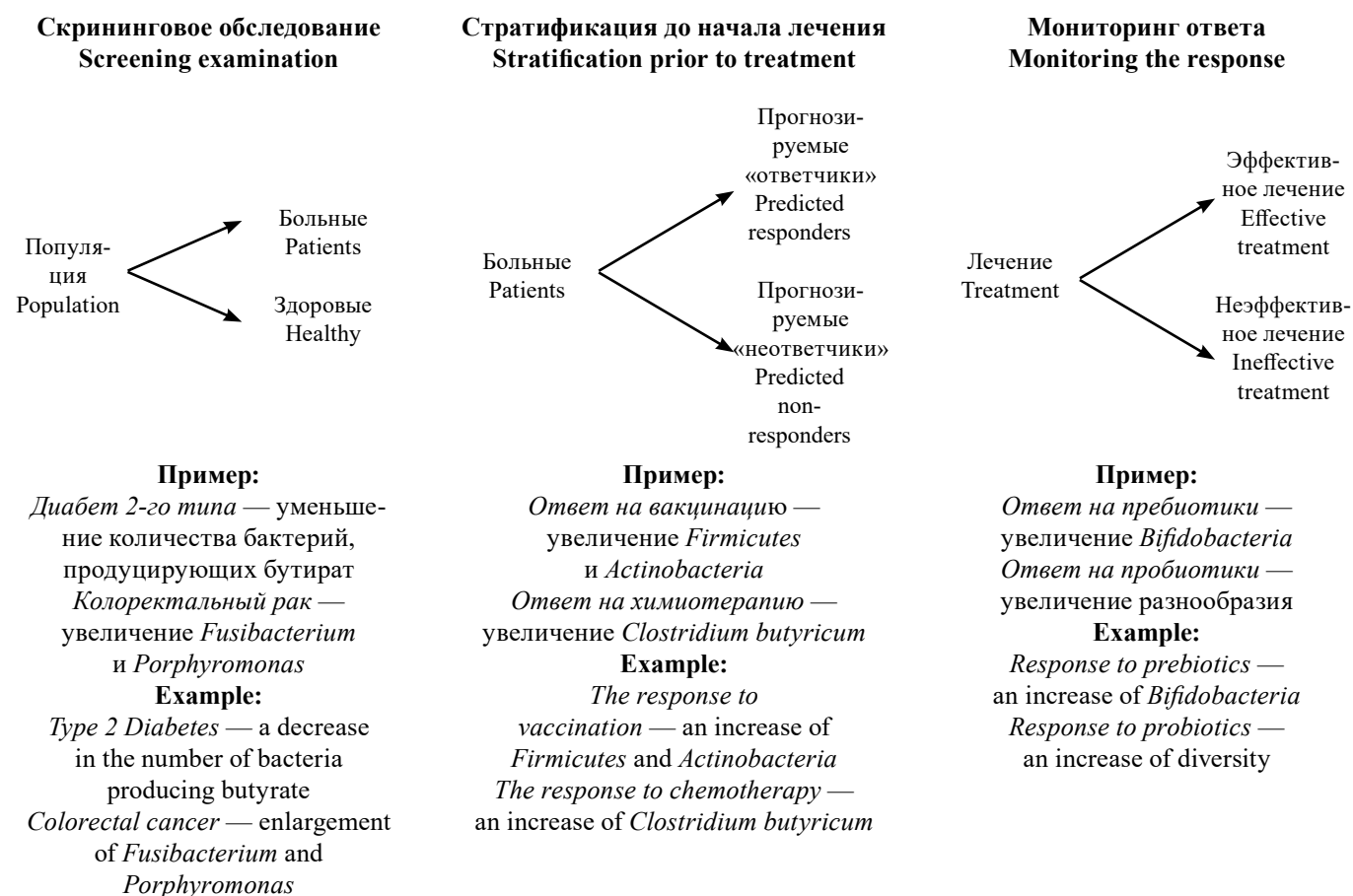


Рис. 3. Современные возможности использования микробиоты кишечника в качестве биомаркеров состояния здоровья [85, 88, 98–100]

Fig. 3. Modern possibilities of using gut microbiota as biomarkers of health status [85, 88, 98–100]

микробных сообществ, но и проследить связь с конкретными фенотипами заболеваний [85–87]. В настоящее время данные об изменении состава и функций КМ уже рассматриваются в мире для использования в качестве потенциальных биомаркеров при СД 2-го типа [85], колоректальном раке [88], циррозе печени [89] и гепатоцеллюлярной карциноме [90], а также могут выступать в качестве дифференциально-диагностических признаков органических и функциональных заболеваний кишечника. Полученные нашим научным коллективом данные об особенностях изменения метаболомного профиля и, соответственно, состава микробиоты пациентов, также могут рассматриваться как возможные диагностические маркеры [72, 73]. Кроме того, снижение количества бактерий, продуцирующих бутират, характерно для пациентов с СД 2-го типа [85], а увеличение количества *Fusobacterium* и *Porphyromonas* рассматривается как один из биомаркеров колоректального рака [88]. Помимо простой идентификации биомаркеров для диагностики заболеваний, биомаркеры микробиоты сегодня разрабатываются для стратификации когорт пациентов перед лечением с целью обеспечить максимальную персонализацию терапевтических подходов для достижения оптимального результата терапии. Кроме того, уже существуют предпосылки использования КМ как биомаркеров миниторинга состояния пациентов в динамике до и на фоне лечения, а также как показателя достижения эффективного результата (рис. 3). В настоящее время причинно-следственные связи между КМ и многочисленными патологическими состояниями, а также данные о степени детализации уровня микробных штаммов находятся в стадии уточнения. Необходимость конкретизации возможных ассоциаций и точных уровней несомненно потребует определения микробных сигнатур в качестве биомаркеров конкретных заболеваний, однако их применение в клинической практике может быть дополнительным диагностическим инструментом и позволит конкретизировать или снизить потребности в ряде дополнительных инвазивных методов исследования у пациентов.

Классификация микробиомных биомаркеров

Биомаркеры на основе микробиома сегодня можно классифицировать как инструменты для скрининга и диагностики, стратификации перед лечением и мониторинга реакции на лечение (рис. 3).

Понимание взаимодействия между микробиомом и терапевтическим ответом прежде всего может обеспечить возможность персонализированного подхода и выбора тактики ведения пациента, достижения оптимальных результатов лечения или предотвращения побочных реакций [91, 92]. В этом контексте стратификация пациентов на основе микробиома дает дополнительные преимущества для применения технологий на основе микробиома и таргетного применения уже существующих методов лечения у конкретных когорт пациентов [93–97], определения особенностей иммунного ответа, в том числе и при проведении вакцинопрофилактики, а также других методов лечения [98–100].

Значимость разнообразия микробиома для формирования адекватного иммунного ответа на экзогенные и/или эндогенные антигены, а также при формировании иммунного ответа при вакцинопрофилактике подтверждается результатами многочисленных исследований. Так, большее бактериальное разнообразие в желудочно-кишечном тракте коррелирует с усилением иммунного ответа на различные вакцины, включая пероральные ротавирусные и полиомиелитные вакцины, внутримышечную вакцину против гепатита В и внутрикожную вакцину БЦЖ [91, 98, 99]. В частности, по данным исследований, увеличение численности бактерий типов *Firmicutes* или *Actinobacteria* было ассоциировано с усилением уровня гуморального иммунного ответа и выработки антител в ответ на введение вакцин [98]. Кроме того, у пациентов с более высокой относительной численностью *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* титр антител после иммунизации был ниже [98–100]. Это согласуется с результатами других исследований, в которых микробиом желудочно-кишечного тракта рассматривался в контексте фактора, влияющего на особенности развития иммунного ответа и иммунологической толерантности, прайминга [101]. В этих работах особое внимание также было уделено таким метаболитам КМ, как длинно- и короткоцепочечные жирные кислоты, противовоспалительное действие которых ассоциировано со снижением выраженности и развития аллергических реакций [102, 103]. Большие успехи ответной реакции пациентов на химиотерапию, лучевую и иммунотерапию также были ассоциированы с разнообразием микробиома желудочно-кишечного тракта и ключевыми типами бактерий.

Очевидно, что понимание состава КМ и соотношения определенных типов бактерий в микробиоме — сегодня это первый этап в прогнозировании ответной реакции иммунной системы пациента на вакцину, который, несомненно, потребует дальнейших уточнений на уровне таксономической классификации и анализа функциональных различий на уровне типов и штаммов [104]. Определение разновидностей и вариаций на уровне штаммов также может быть использовано для более детального анализа причинно-следственных связей изменения КМ и развития конкретных заболеваний, что приведет к возможности стратификации пациентов по ключевым особенностям КМ и выбору персонализированных вариантов терапии с установленной эффективностью.

Аналогичным образом многие терапевтические вмешательства также способны изменить состав микробиома пациента. Очевидно, что биомаркеры КМ в этом контексте можно использовать и для мониторинга прогресса и эффективности лечения. Например, эффект успешности терапии таких состояний, как синдром раздраженного кишечника (СРК) и ВЗК, можно оценить в том числе и по биомаркерам микробиома, включая увеличение разнообразия или численности ключевых видов. В рамках выполнения пилотного долгосрочного проекта по изучению применения технологии трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) в сочетании с противовоспалительной терапией у пациентов с ВЗК — болезнью Крона и язвенным колитом — нашим научным коллективом прове-

ден анализ динамических изменений в таксономической и функциональной структуре метагеномов пациентов, оценивалось приживление донорских микроорганизмов в результате процедуры ТФМ. Исходно изменения состава микробиоты были выявлены у всех пациентов в зависимости от структуры диагноза, при этом у лиц с язвенным колитом сдвиг состава микробиоты кишечника в сторону донора и приживление донорских микробов были более обширными в сравнении с пациентами с болезнью Крона. Более того, более значимый эффект колонизации мы наблюдали для преобладающих в популяции человека *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium Teenis*, *Eubacterium Rectale* и др. Выявленные различия колонизации кишечника при ВЗК могут быть объяснены как различиями в исходном состоянии слизистой оболочки кишечника и патогенезе заболеваний, так и особенностями сформировавшихся эволюционно взаимоотношений между микробиотой кишечника и организмом пациента [105].

Таким образом, параметры КМ в настоящее время могут успешно рассматриваться не только как биомаркеры отдельных состояний и заболеваний, но и как биомаркеры определения потенциальной эффективности направлений терапевтических вмешательств, а также выступать в качестве своеобразной системы мониторинга эффекта от вмешательства до и после лечения.

Современные подходы к коррекции изменений КМ

В отличие от прогностических биомаркеров, демонстрирующих связь с развитием определенных состояний, их исходом и особенностями развития и течения, для ра-

ционального применения терапевтических подходов необходимо наличие причинной связи между микробами и заболеваниями. Появляется все больше доказательств того, что изменения в составе микробиома, в частности снижение разнообразия и уменьшение бактериальной нагрузки в системе желудочно-кишечного тракта, могут быть ассоциированы с негативным воздействием на организм человека [106]. Это явление обычно называют дисбактериозом, и оно коррелирует со многими желудочно-кишечными и метаболическими заболеваниями, включая диарею, инфекцию *Clostridioides difficile* (CDI), ВЗК, СД 2-го типа [107–109].

В настоящее время в современной медицине прочно утвердилась концепция изменения микробиома желудочно-кишечного тракта для улучшения показателей здоровья и терапевтической коррекции заболеваний.

Накопление данных о разнообразии микробиома кишечника и последние технологические достижения сегодня позволяют прецизионно подходить к возможности выбора терапевтических подходов для коррекции изменений КМ. Перечень применяемых методов обширен и включает патогенетически обоснованные диетические вмешательства, применение пребиотических добавок, отдельных пробиотических бактериальных штаммов, трансплантацию фекальной микробиоты донорского происхождения, использование рационально выбранных комбинаций бактериальных штаммов в качестве живых биотерапевтических средств или эффектов, производимых бактериальными штаммами, называемых миметиками микробиома (табл. 2).

Таблица 2. Преимущества, недостатки и возможные направления/реализация микробиомной терапии [106–110]
Table 2. Advantages, disadvantages and possible directions/implementation of microbiome therapy [106–110]

Подходы Approaches	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Возможные направления/реализация Possible directions/implementation
Диета Diet	Безопасность Легко управлять Safety Easy to manage	Вариативные компоненты в каждом продукте питания Недостаточная доза для достижения терапевтического эффекта Временный терапевтический эффект Variable components in each food product Insufficient dose to achieve a therapeutic effect Temporary therapeutic effect	Необходима дальнейшая работа для выявления ключевых компонентов диеты, которые можно изменить для обеспечения терапевтического эффекта Further work is required to identify key components of the diet that can be changed to provide a therapeutic effect
Пребиотики Prebiotics	Безопасность Компоненты пищи Легко управлять Safety Food components Easy to manage	Эффект зависит от колонизации конкретными микробами Эффект зависит от микроокружения кишечника Терапевтический ответ временный Потенциальные побочные реакции (например, метеоризм) The effect depends on colonization by specific microbes The effect depends on the intestinal microenvironment The therapeutic response is temporary Potential adverse reactions (e.g. flatulence)	Потенциал в профилактике детских иммунных заболеваний (например, респираторных заболеваний и аллергических реакций) Potential in the prevention of childhood immune diseases (e.g. respiratory diseases and allergic reactions)
Пробиотики Probiotics	Относительная безопасность Легко доступен в виде стандартизированной смеси Relative safety Easily available as a standardized blend	Нетаргетное действие: не нацелено на конкретное заболевание или пациента Зависит от степени колонизации конкретными микробами Зависит от микроокружения кишечника Терапевтический ответ временный Жизнеспособность не является требованием регулирующего органа	Эффективны после применения антибиотиков и в профилактике некротизирующего энтероколита Потенциал в качестве неспецифических средств лечения для увеличения бактериального разнообразия Effective after the use of antibiotics and in the prevention of necrotizing enterocolitis Potential as non-specific treatments to increase bacterial diversity

Окончание табл. 2/End of the Table 2

Подходы Approaches	Преимущества Advantages	Недостатки Disadvantages	Возможные направления/реализация Possible directions/implementation
		Non-targeted action: does not target a specific disease or patient It depends on the degree of colonization by specific microbes It depends on the intestinal microenvironment The therapeutic response is temporary Viability is not a requirement of the regulatory body	
Синбиоти- тики Synbiotics	Относительно без- опасно Включают все компоненты для обеспечения эф- фективности Relatively safe Include all com- ponents to ensure efficiency	Терапевтический ответ временный Наличие определенного кишечного микроокружения Потенциальные побочные реакции (например, после приема антибиотиков) The therapeutic response is temporary The presence of a certain intestinal microenvironment Potential adverse reactions (for example, after taking antibiotics)	Эффективны при лечении метаболи- ческих заболеваний. Необходимость изучения дальнейших комбинаций для применения у пациентов с разными нозо- логическими формами They are effective in the treatment of metabolic diseases. The need to study further combinations to be used in patients with different nosological forms
Антибио- тики Antibiotics	Безопасный Дешевый Лекарственные препараты, полу- чившие одобрение регуляторных органов Существующая нормативно-право- вая база Safe Cheap Medicines approved by regulatory au- thorities The existing regula- tory framework	Потенциальные нецелевые эффекты (резистент- ность к антибиотикам, нарушение колонизационной устойчивости) Ограничено нарушением микробиоты Potential non-targeted effects (antibiotic resistance, impaired colonization resistance) Limited by a violation of the microbiota	Дополнительные исследования для при- менения в целевых группах для коррек- ции микробиома Необходимость дополнительных ис- следований для профилактики развития нецелевых побочных эффектов Additional studies for the use in target groups for microbiome correction The need for additional studies to prevent the development of non-targeted side effects
Фаговая терапия Phage therapy	Высокоспецифич- ны Highly specific	Ограничено нарушением микробиоты Необходимость конкретной разработки под заявлен- ную цель Новый метод лечения Limited by a violation of the microbiota The need for specific development for the stated purpose A new treatment method	Дополнительные исследования для изучения возможности использования с целью модификации структуры микробио- ма вследствие специфики фагов Additional studies to explore the possibil- ity of using it to modify the structure of the microbiome due to the specificity of phages
ТФМ FMT	Содержит все микробы и пита- тельные вещества Доказанная эф- фективность при лечении инфекции <i>Clostridioides difficile</i> Contains all mi- crobes and nutrients Proven effective- ness in the treat- ment of <i>Clostridoi- des difficile</i> infection	Вариабельность доноров Требуется тщательной предварительной проверки Эффективность наблюдается только при некоторых условиях Ряд административных барьеров Неспособность стандартизировать состав Donor variability Requires a thorough pre-check Efficiency is observed only under certain conditions A number of administrative barriers Failure to standardize the composition	Необходимость дальнейших исследова- ний по определению причинно-следствен- ной связи при применении технологии ТФМ. Накопление данных позволит рассматривать ТФМ как перспективную технология для лечения других заболе- ваний The need for further research to determine the cause-effect relationship when using FMT technology. The accumulation of data will make it possible to consider FMT as a promising technology for the treatment of other diseases
Живые биоте- рапевти- ческие пре- параты Live bio- therapeutic drugs	Одобрено для осо- бых показаний Approved for special indications	Требуется поддержания жизнеспособности бактерий Потенциальные неблагоприятные долгосрочные последствия для здоровья Трудность определения причинно-следственной связи It requires maintaining the viability of bacteria Potential adverse long-term health effects The difficulty of determining the cause-effect relationship	Определение причинно-следственной связи, необходимой для применения пре- паратов Determination of the cause-effect relationship necessary for the use of drugs
Миметики микробио- ма Microbiome Mimetics	Не зависит от те- кущего состояния микробиома It does not depend on the current state of the microbiome	Ограниченные исследования по разработке миметиков Limited research on the development of mimetics	Необходимость проведения дополни- тельных исследований для выявления кандидатов в качестве миметиков и меха- низмов доставки, включая диету The need for additional research to identify candidates as mimetics and delivery mechanisms, including diet

Заключение

Значительный накопленный к настоящему моменту объем знаний о значимости состава, разнообразия, функциональных и, особенно, метаболических свойств микробиоты кишечника для поддержания здоровья организма человека и формирования целого ряда заболеваний создает устойчивые предпосылки для разработки и практической реализации стратегий персонализированного подхода в различных когортах пациентов с учетом особенностей их КМ и прецизионного метода терапевтической коррекции имеющихся нарушений. Внедрение передовых технологий секвенирования, таких как секвенирование длинного считывания, секвенирование отдельных клеток и метатранскриптомное секвенирование, позволяет получать уточненные данные о составе КМ, конкретных типах, штаммах бактерий. Развитие облачных платформ и пакетов аналитических программ в значительной мере сегодня облегчает актуальную задачу кластеризации пациентов в зависимости от особенностей их кишечного микробиома. Таргетный анализ метаболитов КМ позволит ранжировать метаболиты, уникально образуемые микробиомом, от метаболитов иного происхождения. Полученные к настоящему времени данные могут быть использованы как основа для универсального диагностического инструмента, подходов разработки лекарственных препаратов и персонализированных вмешательств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lynch S.V., Ng S.C., Shanahan F. et al. Translating the gut microbiome: ready for the clinic? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019;16:656–661.
- Liu Y.-X., Chen T., Li D. et al. iMeta: integrated meta-omics for biology and environments. *iMeta*. 2022;1:e15.
- Li W., Wang L., Li X. et al. Sequence-based functional metagenomics reveals novel natural diversity of functioning CopA in environmental microbiota. *Genom. Proteom. Bioinform.* 2022. DOI:10.1101/2022.02.12.480192
- Wang B., Yao M., Lv L., Ling Z., Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering*. 2017;3:71–82. 10.1016/j.ENG.2017.01.008
- Relman D.A. The human microbiome: ecosystem resilience and health. *Nutr. Rev.* 2012;70(1):S2–9. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00489.x
- Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002533. DOI: 10.1371/journal.pbio.1002533
- Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:20–32. DOI: 10.1038/nrmicro3552
- Goodrich J.K., Davenport E.R., Clark A.G., Ley R.E. The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu. Rev. Genet.* 2017;51:413–433. DOI: 10.1146/annurev-genet-110711-155532
- Ahlawat S., Sharma K. K. Gut–organ axis: A microbial outreach and networking. *Lett. Appl. Microbiol.* 2021;72:636–668. 10.1111/lam.13333
- Manor O., Dai C.L., Kornilov S.A. et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat. Commun.* 2020;11:5206. DOI: 10.1038/s41467-020-18871-1
- Hajjo R., Sabbah D.A., Al Bawab A.Q. Unlocking the Potential of the Human Microbiome for Identifying Disease Diagnostic Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7):1742. DOI: 10.3390/diagnostics12071742
- Marcos-Zambrano L.J. et al. Applications of machine learning in human microbiome studies: a review on feature selection, biomarker identification, disease prediction and treatment. *Front. Microbiol.* 19 February 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.634511
- Tyakht A.V., Kostryukova E.S., Maev I.V. et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun.* 2013;4:2469. DOI: 10.1038/ncomms3469. PMID: 24036685
- Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — Masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013;11:227–238. DOI: 10.1038/nrmicro2974
- Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β cell axis promoting metabolic syndrome. *Nature*. 2016;7606:213–217. DOI: 10.1038/nature18309
- McRae M.P. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of meta-analyses. *J. Chiropr. Med.* 2017;16:289–299. DOI: 10.1016/j.jcm.2017.05.005
- Akshintala V.S., Talukdar R., Singh V.K., Goggins M. The gut microbiome in pancreatic disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;17:290–295. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
- Diamanti A.P., Rosado M.M., Laganà B., D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: An interwoven link. *J. Transl. Med.* 2016;14:233. DOI: 10.1186/s12967-016-0989-3
- Kang L., Li P., Wang D., Wang T., Hao D., Qu X. Alterations in intestinal microbiota diversity, composition, and function in patients with sarcopenia. *Nature*. 2021;11:4628. DOI: 10.1038/s41598-021-84031-0
- Gentile F., Doneddu P.E., Riva N., Nobile-Orazio E., Quattrini A. Diet, microbiota and brain health: unraveling the network intersecting metabolism and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7471. DOI: 10.3390/ijms21207471
- Friedland R.P. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J. Alzheimer's Dis.* 2015;45:349–352. DOI: 10.3233/JAD-142841
- Baldini F., Hertel J., Sandt E., Thinnies C.C., Neuberger-Castillo L., Pavelka L. et al. Parkinson's disease-associated alterations of the gut microbiome predict disease relevant changes in metabolic functions. *BMC Biol.* 2020;18:62. DOI: 10.1186/s12915-020-00775-7
- Goyal D., Ali S.A., Singh R.K. Emerging role of gut microbiota in modulation of neuroinflammation and neurodegeneration with emphasis on Alzheimer's disease. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021;106:9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110112
- Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C., Holban A.M. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front. Immunol.* 2018;9:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01830
- Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542:177–185. DOI: 10.1038/nature21363
- Menzel A., Samouda H., Dohet F., Loap S., Ellulu M.S., Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice — which to use regarding disease outcomes? *Antioxidants*. 2021;10:414. DOI: 10.3390/antiox10030414
- Vijay A., Valdes A.M. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2022;76:489–501. DOI: 10.1038/s41430-021-00991-6
- Ghosh T.S., Shanahan F. & O'Toole P.W. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;19:565–584. DOI: 10.1038/s41575-022-00605-x
- Hasavci D., Blank T. Age-dependent effects of gut microbiota metabolites on brain resident macrophages. *Front. Cell Neurosci.* 2022;16:944526. DOI: 10.3389/fncel.2022.944526
- An R., Wilms E., Masclee A.A.M. et al. Age-dependent changes in GI physiology and microbiota: time to reconsider? *Gut*. 2018;67:2213–2222.
- Simões C.D., Maganinho M., Sousa A.S. FODMAPs, inflammatory bowel disease and gut microbiota: Updated overview on the current evidence. *Eur. J. Nutr.* 2022;61:1187–1198. DOI: 10.1007/s00394-021-02755-1
- Santacroce L., Man A., Charitos I.A., Haxhiresha K., Topi S. Current knowledge about the connection between health status and gut microbiota from birth to elderly. A narrative review. *Front. Biosci.* 2021;26:135–148. DOI: 10.52586/4930

33. Rowland I., Gibson G., Heinken A., Scott K., Swann J., Thiele I., et al. Gut microbiota functions: Metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2018;57:1–24. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8
34. Fava F., Rizzetto L., Tuohy K. Gut microbiota and health: Connecting actors across the metabolic system. *Proc. Nutr. Soc.* 2019;78:177–188. DOI: 10.1017/S0029665118002719
35. Ribaldone D.G., Pellicano R., Fagoonee S., Actis G.C. Modulation of the gut microbiota: Opportunities and regulatory aspects. *Minerva Gastroenterol.* 2022. DOI: 10.23736/S2724-5985.22.03152-7
36. Afzaal M., Saeed F., Shah Y.A., Hussain M., Rabail R., Socol C.T. et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Front Microbiol.* 2022;13:999001. DOI: 10.3389/fmicb.2022.999001
37. Von Martels J.Z., Sadabad M.S., Bourgonje A.R. et al. The role of gut microbiota in health and disease: In vitro modeling of host-microbe interactions at the aerobic-anaerobe interphase of the human gut. *Anaerobe.* 2017;44:3–12. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.01.001
38. Kho Z.Y., Lal S.K. The human gut microbiome — a potential controller of wellness and disease. *Front. Microbiol.* 2018;9:1835. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01835
39. Szablewski L. Human gut microbiota in health and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018;62:549–560. DOI: 10.3233/JAD-170908
40. Cani P.D., Van Hul M. Do diet and microbes really 'PREDICT' cardiometabolic risks? *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021;17:259–60. DOI: 10.1038/s41574-021-00480-7
41. Cani P.D., Moens de Hase E., Van Hul M. Gut microbiota and host metabolism: from proof of concept to therapeutic intervention. *Microorganisms.* 2021;9:1302. DOI: 10.3390/microorganisms9061302
42. Cani P.D., Van Hul M. Mediterranean diet, gut microbiota and health: when age and calories do not add up! *Gut.* 2020;69:1167–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320781
43. Rauf A., Khalil A.A., Rahman U.U. et al. Recent advances in the therapeutic application of short-chain fatty acids (SCFAs): An updated review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62:6034–6054.
44. Wang M., Wichienchoi S., He X., Fu X., Huang Q., Zhang B. In vitro colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota. *Trends Food Sci. Technol.* 2019;88:1–9. DOI: 10.1016/j.tifs.2019.03.005
45. Havenaar R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: A review. *Benef. Microbes* 2011;2:103–114. DOI: 10.3920/BM2011.0003
46. Steliou K., Boosalis M.S., Perrine S.P., Sangerman J., Faller D.V. Butyrate histone deacetylase inhibitors. *Biores. Open Access.* 2012;1:192–198. DOI: 10.1089/biores.2012.0223
47. Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67:1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723
48. Zi-Han Geng, Yan Zhu, Quan-Lin Li, Chao Zhao, Ping-Hong Zhou. Enteric Nervous System: the bridge between the gut microbiota and neurological disorders. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.810483
49. Arany Z., Neinstadt M. Branched chain amino acids in metabolic disease. *Curr. Diab. Rep.* 2018;18(10):76. DOI: 10.1007/s11892-018-1048-7
50. Matsumura A., Ghosh A., Pope G.S., Darbre P.D. Comparative study of oestrogenic properties of eight phytoestrogens in MCF7 human breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;94(5):431–443. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2004.12.041
51. Ramirez-Macias I., Orenes-Piñero E., Camelo-Castillo A., Rivera-Caravaca J.M., López-García C., Marín F. Novel insights in the relationship of gut microbiota and coronary artery diseases. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022;62:3738–3750. DOI: 10.1080/10408398.2020.1868397
52. Psichas A., Sleeth M.L., Murphy K.G. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* 2015;39:424–429. DOI: 10.1038/ijo.2014.153
53. Larraufie P., Martin-Gallausiaux C., Lapaque N. et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci. Rep.* 2018;8:74. DOI: 10.1038/s41598-017-18259-0
54. Mischke M., Plösch T. The gut microbiota and their metabolites: Potential implications for the host epigenome. *Microb. Hum. Body.* 2016;902:33–44. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_3
55. Hendrikx T., Schnabl B. Indoles: Metabolites produced by intestinal bacteria capable of controlling liver disease manifestation. *J. Intern. Med.* 2019;286:32–40. DOI: 10.1111/joim.12892
56. Lightfoot Y.L., Yang T., Sahay B., Mohamadzadeh M. Targeting aberrant colon cancer-specific DNA methylation with lipoteichoic acid-deficient *Lactobacillus acidophilus*. *Gut. Microbes.* 2013;4:84–88. DOI: 10.4161/gmic.22822
57. Larrosa M., González-Sarrias A., Yáñez-Gascón M.J. et al. Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin — A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21:717–725. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.04.012
58. Smallwood T., Allayee H., Bennett B.J. Choline metabolites: Gene by diet interactions. *Curr. Opin. Lipidol.* 2016;27:33. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000259
59. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16:341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42
60. Tofalo R., Cocchi S., Suzzi G. Polyamines and gut microbiota. *Front. Nutr.* 2019;6:16. DOI: 10.3389/fnut.2019.00016
61. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336:1262–1267. DOI: 10.1126/science.1223813
62. Forster V.J., McDonnell A., Theobald R., McKay J.A. Effect of methotrexate/vitamin B12 on DNA methylation as a potential factor in leukemia treatment-related neurotoxicity. *Epigenomics.* 2017;9:1205–1218. DOI: 10.2217/epi-2016-0165
63. Yao C.K., Muir J.G., Gibson P.R. Insights into colonic protein fermentation, its modulation and potential health implications. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;43:181–196. DOI: 10.1111/apt.13456
64. Wu J., Wang K., Wang X., Pang Y., Jiang C. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein Cell.* 2021;12:360–373. DOI: 10.1007/s13238-020-00814-7
65. Pessa-Morikawa T. et al. Maternal microbiota-derived metabolic profile in fetal murine intestine, brain and placenta. *BMC Microbiol.* 2022;22(1):46. DOI: 10.1186/s12866-022-02457-6
66. Zierer J. et al. The fecal metabolome as a functional readout of the gut microbiome. *Nat. Genet.* 2018;50(6):790–795. DOI: 10.1038/s41588-018-0135-7
67. Zakharchevskaya N. Lyamina S.V., Maev I.V. et al. HS-GC/MS-based metabolomics approach for volatile compounds analysis in IBD. *United European Gastroenterology Journal.* 2021;9(S8):471.
68. Lyamina S., Maev I., Govorun V. Precision diagnostics in IBD: metabolomic and genetic profiling. *United European Gastroenterology Journal.* 2021;9(S8):471–472.
69. Lyamina S.V., Govorun V.M., Maev I.V. Metabolomic profiling in IBD: early differential diagnostics in Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Gut.* 2022;71(S2):A126.
70. Lyamina S., Maev I., Govorun V. Combined metabolomic and genomic profiling as a screening non-invasive diagnostic method in Crohn's disease patients. *Gut.* 2023;72(S1):A220.
71. Sharon G. et al. Specialized metabolites from the microbiome in health and disease. *Cell Metab.* 2014;20(5):719–730. DOI:10.1016/j.cmet.2014.10.016
72. Маев И.В., Говорун В.М., Лямина С.В. и др. Способ определения риска развития воспалительного заболевания кишечника по характеристике метаболитов. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) №7; опубликовано 28.02.2023. [Mayev I.V., Govorun V.M., Lyamina S.V. et al. A method for determining the risk of developing inflammatory bowel disease based on the characteristics of metabolites. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) No.7; published 02/28/2023. (In Russian)].
73. Маев И.В., Говорун В.М., Лямина С.В., Захаржевская Н.Б., Конанов Д.Н., Кардонский Д.А., Кривонос Д.В., Куприянова О.В., Маркелова М.И., Григорьева Т.В. Способ скрининговой неинвазивной диагностики болезни Крона методами метаболомного геномного профилирования. Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) №16; опубликовано 06.06.2023. [Mayev I.V., Govorun V.M., Lyamina S.V., Zakharchevskaya N.B., Konanov D.N., Kardonsky D.A., Krivonos D.V., Kupriyanova O.V., Markelova M.I., Grigorieva T.V. Method of screening noninvasive diagnosis of Crohn's disease by methods of metabolomic-genomic profiling. Official Bulletin of the Federal Service for Intellectual Property (Rospatent) No. 16; published 06.06.2023. (In Russian)].
74. Lazar V., Ditu L.M., Pircalabioru G.G. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front. Immunol.* 2018;9:1830. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01830

75. Elmassry M. M., Zayed A., Farag M.A. Gut homeostasis and microbiota under attack: Impact of the different types of food contaminants on gut health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020;62:738–763. DOI: 10.1080/10408398.2020.1828263
76. Schluter J., Peled J.U., Taylor B. et al. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature.* 2020;588:303–307. DOI: 10.1038/s41586-020-2971-8
77. Francino M.P. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* 2014;3:769–790. DOI: 10.3390/pathogens3030769
78. Owaga E., Hsieh R.H., Mugendi B., Masuku S., Shih C.K., Chang J.S. Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:20841–20858. DOI: 10.3390/ijms160920841
79. Tomkovich S., Jobin C. Microbiota and host immune responses: A love–hate relationship. *Immunology.* 2016;147:1–10. DOI: 10.1111/imm.12538
80. Rossi M., Bot A. The Th17 cell population and the immune homeostasis of the gastrointestinal tract. *Int. Rev. Immunol.* 2013;32:471–474.
81. Pickard J.M., Zeng M.Y., Caruso R., Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol. Rev.* 2017;279:70–89. DOI: 10.1111/immr.12567
82. Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes.* 2012;3:4–14. DOI: 10.4161/gmic.19320
83. Andréasson K., Alrawi Z., Persson A., Jönsson G., Marsal J. Intestinal dysbiosis is common in systemic sclerosis and associated with gastrointestinal and extraintestinal features of disease. *Arthritis. Res. Ther.* 2016;18:278. DOI: 10.1186/s13075-016-1182-z
84. Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms.* 2019;7:14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014
85. Qin J., Li Y., Cai Z. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55–60. DOI: 10.1038/nature11450
86. The Integrative Human Microbiome Project. The integrative human microbiome project. *Nature.* 2019;569(7758):641–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1238-8
87. Leiva-Gea I., Sanchez-Alcoholado L., Martin-Tejedor B. et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: a case-control study. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2385–2395. DOI: 10.2337/dc18-0253
88. Zackular J.P., Rogers M.A.M., MTt R., Schloss P.D. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2014;7(11):1112–21. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0129
89. Qin N., Yang F., Li A. et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014;513(7516):59–64. DOI: 10.1038/nature13568
90. Ren Z., Li A., Jiang J. et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2019;68(6):1014–23. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315084
91. Zimmermann P., Curtis N. The influence of the intestinal microbiome on vaccine responses. *Vaccine.* 2018;36(30):4433–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.04.066
92. Zimmermann P., Messina N., Mohn W.W., Finlay B.B., Curtis N. Association between the intestinal microbiota and allergic sensitization, eczema, and asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143(2):467–85.
93. Mego M., Chovanec J., Vochyanova-Andreazalova I. et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement. Ther. Med.* 2015;23(3):356–62.
94. Lee J.R., Muthukumar T., Dadhania D. et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122399.
95. Gopalakrishnan V., Spencer C.N., Nezi L. et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science.* 2018;359(6371):97–103. DOI:10.1126/science.aan4236
96. Tian Y., Li M., Song W., Jiang R., Li Y.Q. Effects of probiotics on chemotherapy in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* 2019;17(3):2836–48. DOI: 10.3892/ol.2019.9906
97. Riehl T.E., Alvarado D., Ee X. et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects the intestinal epithelium from radiation injury through release of lipoteichoic acid, macrophage activation and the migration of mesenchymal stem cells. *Gut.* 2019;68(6):1003–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316226
98. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M. et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014;134(2):e362–72.
99. Harris V., Armah G., Fuentes S. et al. The infant gut microbiome correlates significantly with rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J. Infect. Dis.* 2016;215:34–41.
100. Elloe-Fadros E.A., McArthur M.A., Seekatz A.M., Drabek E.F., Rasko D.A., Sztein M.B. et al. Impact of oral typhoid vaccination on the human gut microbiota and correlations with S. Typhi-specific immunological responses. *PLoS One.* 2013;8(4):e62026.
101. Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.* 2017;20(2):145–55. DOI: 10.1038/nn.4476
102. Miyamoto J., Mizukure T., Park S.-B. et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J. Biol. Chem.* 2015;290(5):2902–18.
103. Thorburn A.N., McKenzie C.L., Shen S. et al. Evidence that asthma is a developmental origin disease influenced by maternal diet and bacterial metabolites. *Nat. Commun.* 2015;6(1):1–13.
104. Barnes E.M., Carter E.L., Lewis J.D. Predicting microbiome function across space is confounded by strain-level differences and functional redundancy across taxa. *Front Microbiol.* 2020. Feb 7;11:101. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00101
105. Olechnovich E.I., Lyamina S.V., Maev I.V. et al. Character of microbial engraftment following the fecal microbiota transplantation in patients with inflammatory bowel diseases. Статья в открытом архиве №PPR412798 27.10.2021.
106. Ma Z.S., Li L., Gotelli N.J. Diversity-disease relationships and shared species analyses for human microbiome-associated diseases. *ISME J.* 2019;13(8):1911–9. DOI: 10.1038/s41396-019-0395-y
107. Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin. J. Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-017-0813-5
108. Antharam V.C., Li E.C., Ishmael A. et al. Intestinal dysbiosis and depletion of butyrogenic bacteria in Clostridium difficile infection and nosocomial diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51(9):2884–92.
109. Cani P.D., Bibiloni R., Knauf C. et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008;57(6):1470–81. DOI: 10.2337/db07-1403
110. Gulliver E.L., Young R.B., Chonwerawong M. et al. Review article: the future of microbiome-based therapeutics. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022;56(2):192–208. DOI: 10.1111/apt.17049

Поступила 20.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Маев Игорь Вениаминович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, первый проректор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Лямина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, заведующая лабораторией молекулярной патологии пищеварения научно-исследовательского центра биомедицинских исследований ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Information about the authors

Igor V. Mayev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, First Vice-Rector, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Svetlana V. Lyamina — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Head of the Laboratory of Molecular Pathology of Digestion of the Research Center for Biomedical Research of the Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8300-8988>

Авдеева Т.И., Колосков А.В.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА

ФГБОУ ВО «Северно-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре представлено современное понимание патофизиологии и механизмов, приводящих к тромбоцитопении, и развивающихся методов лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопения; функция тромбоцитов; лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры; тромбоциты.

Для цитирования: Авдеева Т.И., Колосков А.В. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):309–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-309-314>

Для корреспонденции: Авдеева Татьяна Игоревна — e-mail: avdeeva.tanya@bk.ru

Tatyana I. Avdeeva, Andrey. V. Koloskov

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

The review presents a modern understanding of the pathophysiology and mechanisms leading to thrombocytopenia, as well as emerging treatment methods for.

Key words: immune thrombocytopenia; platelet function; idiopathic thrombocytopenic purpura treatment; platelets.

For citation: Avdeeva T.I., Koloskov A.V. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):309–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-309-314>

For correspondence: Tatyana I. Avdeeva — e-mail: avdeeva.tanya@bk.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023
Accepted 19.12.2023

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) — это аутоиммунное заболевание, обусловленное выработкой антител к структурам мембраны тромбоцитов и их предшественников — мегакариоцитов, что вызывает не только повышенную деструкцию тромбоцитов, но и неадекватный тромбоцитопоз, характеризующийся изолированной тромбоцитопенией ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ и наличием/отсутствием геморрагического синдрома различной степени выраженности [1]. Заболеваемость ИТП в мире, в том числе и в РФ, достаточно не изучена. Среди взрослого населения, по данным ВОЗ, в мире она варьируется от 1,6 до 3,9 случая на 100 000 человеко-лет [2]. Механизмы, приводящие к низкому количеству тромбоцитов при ИТП, являются многофакторными, включающими как повышенное разрушение периферических тромбоцитов, так и снижение продукции тромбоцитов [3].

Клинические проявления

Кровотечение является основной причиной заболеваемости и смертности у взрослых пациентов с ИТП. У большинства пациентов наблюдаются симптомы, такие как петехии, пурпура, кровоизлияния в слизистые оболочки рта и носа, урогенитальные кровотечения или усиленные менструальные кровотечения. Типичные петехии плоские и не пальпируются. Любая пальпируемая пурпура скорее указывает на васкулитическую пурпуру.

Также нетипичными для ИТП являются обширные гематомы (небольшая площадь — экхимоз, большая площадь — суггилляции) и кровоизлияния в суставы; они чаще встречаются при нарушениях свертываемости плазмы (например, при гемофилии А и В). 20–30% всех взрослых пациентов с впервые диагностированной ИТП вообще не имеют симптомов кровотечения. При хронической ИТП доля пациентов без каких-либо симптомов кровотечения составляет 30–40% [4]. Некоторых пациентов можно отличить по легкой спленомегалии, антитромбоцитарным антителам и увеличению мегакариоцитов костного мозга. Кроме того, серологические и молекулярные исследования продемонстрировали, что некоторые пациенты имеют уникальные профили цитокинов или аномальные регуляторные Т-клетки [5]. Эти клинические и базовые исследования показывают, что ИТП является гетерогенным заболеванием с различными подгруппами пациентов [6]. Способность образования агрегатов тромбоцитов при нормальном гемостазе требует наличия относительно высокого количества тромбоцитов в крови. Было проведено формализованное определение нормальных референтных диапазонов, что предполагает наличие тромбоцитопении при их определенном снижении. Согласно общепринятому определению, это составляет $< 150 \times 10^9/\text{л}$. Процесс гемостаза не затрагивает здоровых людей до тех пор, пока количество тромбоцитов не снизится ниже $30 \times 10^9/\text{л}$.

Нежелательные кровотечения, возникающие после травм, или операция, могут быть результатом патологической тромбоцитопении. Тяжесть нарушения свертываемости крови может различаться у разных людей. Спонтанные кровотечения наблюдаются при еще более низком количестве тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$. С другой стороны, в случае генетической или иммунной тромбоцитопении неблагоприятная активация или дисфункция тромбоцитов может привести к кровотечениям и/или тромбозам, даже если количество тромбоцитов значительно превышает $30 \times 10^9/\text{л}$. При иммуноопосредованной тромбоцитопении тромбоциты могут патологически активироваться или разрушаться по путям, отличным от нормального гемостаза [7]. По сравнению с пациентами с ИТП с нормальным количеством тромбоцитов у пациентов с количеством тромбоцитов от 25 до $49 \times 10^9/\text{л}$ и $< 25 \times 10^9/\text{л}$ частота кровотечений увеличилась в 2,4 и 4,5 раза соответственно. Утомляемость часто встречается у пациентов с ИТП, и ее влияние на качество жизни пациентов до недавнего времени недооценивалось. Это распространенный признак хронических заболеваний, и значительное число взрослых и детей с ИТП страдают от усталости [8].

Патогенез

Тромбоциты — это в большом количестве циркулирующие безъядерные клетки крови, которые образуются из зрелых мегакариоцитов, преимущественно в костном мозге. Тромбопоэтин, синтезируемый в печени, выступает в качестве центрального регулятора продукции тромбоцитов, стимулируя рецепторы MPL мегакариоцитов. В физиологических условиях продолжительность жизни образовавшихся тромбоцитов составляет примерно 7–10 дней, но при патологических состояниях это время может быть значительно сокращено, например из-за активации тромбоцитов или усиленного разрушения тромбоцитов [7].

Помимо своей роли в гемостазе, тромбоциты считаются также ключевым игроком в сохранении функций и целостности эндотелия. Тромбоциты постоянно поддерживают барьерную функцию покоящегося эндотелия и после воспаления путем инфильтрации лейкоцитов; они предотвращают или заживляют повреждения сосудов. Эти сосудистые защитные действия тромбоцитов не зависят от их способности останавливать кровотечения [9].

Конститутивное высвобождение проангиогенных цитокинов и факторов роста из тромбоцитов поддерживает целостность сосудов. Эти молекулы связываются со специфическими рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток (ECS). Когда количество тромбоцитов резко снижается, происходит молекулярная разборка соседних межклеточных эндотелиальных соединений, что приводит к хрупкости сосудов и склонности к кровотечениям [9].

Дисфункция эндотелиальных клеток (ECD) — это синдром, индуцируемый различными внутренними и внешними факторами, которые приводят к нарушению

барьерной функции сосудистого эндотелия; в дополнение к его нарушенным антитромбогенным свойствам; ангиогенной компетентности; пролиферативной способности, нарушенной регуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудов и миграционным свойствам; нарушенным синтетическим функциям и сопротивлению нейтрофилов и моноцитов в результате диапедеза [9].

Тромбоцитопения сама по себе связана с ECD, о чем свидетельствует спонтанная утечка крови по микрососудам. Антитела к тромбоцитам могут вступать в перекрестную реакцию с антигенами ЕС и вызывать дальнейшее повреждение эндотелия, что может усилить кровотечение [7].

Патогенез низкого количества тромбоцитов или тромбоцитопении может быть обусловлен либо низкой продукцией тромбоцитов, либо высоким удалением тромбоцитов из периферического кровообращения [7].

ИТП может возникать также при инфекционных заболеваниях (например, при вирусе иммунодефицита человека), злокачественных опухолях (например, аденокарциноме и лимфоме), а также при общем вариабельном иммунодефиците и аутоиммунных заболеваниях (например, системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит и заболевание щитовидной железы). При этих заболеваниях вырабатываются антитромбоцитарные антитела, что приводит к разрушению тромбоцитов. Такие лекарственные препараты, как ацетазоламид, аспирин, аминосалициловая кислота, карбамазепин, цефалотин, дигитоксин, фенитоин, мепробамат, метилдопа, хинидин, рифампицин и сульфаметазин, также могут вызывать ИТП [10].

Экспонируемый тромбоцитами CD40L (CD154) может стимулировать активацию аутореактивных В-лимфоцитов при ИТП, индуцируя выработку аутоантител. Доказанная продукция аутоантител, в частности класса иммуноглобулинов G (IgG), считается патогенетическим признаком ИТП. С другой стороны, неспособность обнаружить такие антитела не исключает ИТП. Несколько механизмов способствуют развитию ИТП, включая цитотоксическое опосредованное Т-клетками разрушение тромбоцитов и ингибирование мегакариоцитов, образование микротромбов вследствие активации тромбоцитов аутоантителами, фагоцитоз антителоопсонизированных тромбоцитов, усиленное десалилирование тромбоцитов и апоптоз, а также активацию комплемента [7].

Селезенка является важным местом выработки аутоантител. Секвестрация антитромбоцитарных IgG-антител происходит в красной пульпе селезенки, где происходит удаление сенсibilизированных тромбоцитов путем фагоцитоза. Исследования показали, что удаление радиоактивно меченных IgG-сенсibilизированных тромбоцитов происходит за несколько часов по сравнению с нормальным периодом полураспада тромбоцитов, составляющим от 8 до 9 дней. При ИТП, вызванном лекарственным средством, препарат поглощает мембрану тромбоцитарных клеток. Иммунная система вырабатывает антитела к целевому лекарственно-тромбоцитар-

ному комплексу, что приводит к удалению сенсibilизированных тромбоцитов фагоцитами, находящимися в селезенке и печени. Активация системы комплемента классическим путем является другим эффекторным механизмом повреждения клеток тромбоцитов [10].

Одним из важнейших этапов патофизиологии ИТП является потеря иммунологической толерантности к аутоантигенам на собственных тромбоцитах пациента. В ряде исследований показано, что при ИТП дисрегуляция Т-клеточного ответа приводит к дисбалансу Т-хелперных клеток (Th1/Th2), в результате чего увеличивается количество и повышается активность цитотоксических Т-клеток. Повышение активности цитотоксических Т-клеток сочетается с увеличением выживаемости В-клеток, что приводит к усиленному разрушению тромбоцитов. Следовательно, повышенная выживаемость В-клеток способствует большей выработке аутоантител, что приводит к ускорению выведения тромбоцитов. Аутоантитела опсонизируют тромбоциты, приводя к усиленному фагоцитозу, апоптозу, активации комплемента и нарушению тромбопоэза. Аутоантитела, вырабатываемые во время ИТП, влияют не только на выживаемость тромбоцитов, но и на образование тромбоцитов мегакариоцитами. Было показано, что аутоантитела связываются и препятствуют созреванию мегакариоцитов, что приводит к снижению образования тромбоцитов. Было продемонстрировано *in vitro*, что аутоантитела ингибируют выработку тромбоцитов, нарушая мегакариопоз и созревание [11].

Р-селектин, или гранулированный мембранный белок 140 (GMP140), представляет собой адгезивный гликопротеин, который экспрессируется на поверхности тромбоцитов, способствуя адгезии тромбоцитов к лейкоцитам. Аутоантитела против Р-селектина могут влиять на функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Р-селектин является маркером активации тромбоцитов, который опосредует накопление тромбоцитов. Сообщалось, что аутоантитела к Р-селектину приводят к разрушению тромбоцитов и нарушают функцию тромбоцитов. Иммуноное разрушение тромбоцитов может быть усилено анти-Р-селектином на мембране тромбоцитов. Таким образом, было обнаружено, что аутоантитела к Р-селектину связаны с низким количеством тромбоцитов [12].

Классификация

Международная рабочая группа по ИТП определяет ИТП в соответствии со следующими клиническими фазами. К ним относятся следующие:

- впервые диагностированная ИТП возникает в первые 3 мес. после установки диагноза;
- персистирующая ИТП длится 3–12 мес.;
- хроническая ИТП длится более 12 мес.;
- рефрактерная ИТП — это неудача после спленэктомии.

ИТП можно разделить на две классификации: острую и хроническую. Острая форма проявляется в детском возрасте, поражает представителей обоих полов и может

предшествовать вирусной инфекции. Хроническая форма поражает лиц в возрасте от 20 до 50 лет; соотношение женщин и мужчин 3:1, и ей обычно не предшествует вирусная инфекция. Считается, что преобладание женщин имеет некоторую связь с повышенной распространенностью аутоиммунных заболеваний у женщин. Она может сопровождаться эпизодами кровотечения в течение месяцев или лет; в течение этого времени количество тромбоцитов близко к норме. [10]

Диагностика

Диагноз ИТП обычно устанавливается после исключения других возможных причин тромбоцитопении. Диагноз устанавливается пациентам со сниженным количеством тромбоцитов ($<150 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии признаков основного заболевания в анамнезе, которое может привести к тромбоцитопении, включая физикальный осмотр, оценку показателей крови и визуальный осмотр мазков крови [13]. История болезни пациента должна включать вопросы, касающиеся дифференциальной диагностики тромбоцитопении, такой как злоупотребление наркотиками и этанолом, диета, инфекции, заболевания печени (цирроз или портальная гипертензия), аутоиммунные заболевания и первичные гематологические нарушения, такие как миелодиспластический синдром (МДС), лейкомия, лимфома, миелофиброз, апластическая анемия и т.д. Исследование костного мозга имеет ограниченную полезность для диагностики ИТП. Ранее это считалось обычным у пациентов с ИТП старше 60 лет, чтобы исключить МДС. Однако это больше не рекомендуется, поскольку длительное наблюдение не выявило увеличения частоты МДС. Более того, в слепом исследовании, в котором сравнивались образцы костного мозга у 32 пациентов с ИТП и 51 контрольной группы, не страдающей тромбоцитопенией, опытные патологи не смогли идентифицировать пациентов с ИТП по сравнению с контролем, что позволяет предположить, что ИТП является морфологически гетерогенным заболеванием. В настоящее время обследование костного мозга не требуется регулярно, но может быть полезным пациентам с системными симптомами (повышение температуры тела, ночная потливость, снижение веса), аномальными признаками (такими как спленомегалия), аномальными результатами в мазке периферической крови или с другими необъяснимыми цитопениями, навещающими на мысль о другом диагнозе. Это также может быть выполнено пациентам, показатели которых не поддаются лечению, перед переключением на новое лечение или перед спленэктомией [14].

Подтверждение ИТП достигается путем выявления характерных аутоантител, специфичных к тромбоцитам, свободных в сыворотке крови пациента или связанных с собственными тромбоцитами [13]. Связанные аутоантитела против эпитопов GPIb и Pib/IIIa могут быть обнаружены у 60–80% пациентов. Важны только связанные антитела, в то время как свободные антитела не очень чувствительны [4]. Положительный результат теста на этом этапе создает прочную основу для дальнейших

диагностических процедур и открывает пути для начала лечения [13]. Однако, у пациентов с персистирующей или хронической ИТП и атипичными проявлениями выявление антител к тромбоцитам иногда может помочь подтвердить диагноз ИТП или исключить другие дифференциальные диагнозы [4].

Лечение

Текущее лечение ИТП не является строго регламентированным. Терапия первой линии обычно состоит из стероидов (высоких доз дексаметазона или преднизолона) или внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), или даже комбинации того и другого для определенных пациентов. Лечение второй линии включает в себя агонисты рецепторов тромбопоэтина (TPO-RAs) и ритуксимаб, спленэктомия откладывается до ≥ 1 года с момента установки диагноза. Дополнительные препараты второй линии включают фостаматиниб и иммунодепрессанты (например, азатиоприн, циклоспорин, микофенолат мофетил и другие) [15].

ИТП считается доброкачественным расстройством с примерно на 60% более высоким уровнем смертности, чем субъекты сравнения с соответствующим полом и возрастом без ИТП. Этот повышенный риск смерти в основном сосредоточен у пациентов в возрасте 60 лет и старше. Однако смертельное кровотечение возникает только при тяжелой тромбоцитопении, и специфическая терапия может не потребоваться, если количество тромбоцитов не составляет $< 20 \times 10^9/\text{л}$ или имеется обширное кровотечение. Еще одним важным аспектом, который следует учитывать, является то, что для некоторых пациентов заболеваемость, связанная с побочными эффектами лечения, может превышать проблемы, вызванные ИТП. При лечении пациентов с ИТП необходимо обращать внимание на возраст пациента, тяжесть заболевания и предполагаемый анамнез. Согласно текущим рекомендациям, лечение ИТП подходит для пациентов с симптомами и для пациентов со значительным риском кровотечения. Если клиническая картина не является опасным для жизни кровотечением, кортикостероиды считаются стандартным начальным лечением. В настоящее время во многих странах принято начинать лечение с перорального приема преднизолона или преднизолона в разовой или раздельной дозе от 1 до 2 мг/кг в сутки. Около двух третей пациентов достигают полного или частичного ответа на лечение «стандартными» дозами кортикостероидов, ответ достигается на первой неделе лечения. Однако только 10–15% пациентов с ИТП, получающих преднизолон, достигают длительной ремиссии. Не рандомизированные исследования показали, что пульс-терапия высокими дозами перорального дексаметазона (40 мг/сут в течение 4 дней) переносится лучше и дает более высокие показатели ремиссии по сравнению с исследованиями, в которых использовались стандартные дозы [5].

Анти-Р-селектин-положительные пациенты имеют более низкий ответ на лечение стероидами, в то время как анти-GP IIb/IIIa-положительные пациенты, как пра-

вило, имеют лучший ответ на лечение. Таким образом, обнаружение антител к Р-селектину может быть потенциальным методом выявления пациентов, которые менее чувствительны к стероидной терапии [12].

Внутривенные иммуноглобулины обычно рекомендуются пациентам с критическим кровотечением и тем, кто не реагирует на кортикостероиды или кому кортикостероиды противопоказаны. Было использовано несколько схем для ВВИГ с сопоставимыми клиническими исходами. Стандартная доза составляет 1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней. ВВИГ эффективно повышает количество тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ и более примерно у 80% пациентов. У половины пациентов нормализовалось количество тромбоцитов ($> 100 \times 10^9/\text{л}$). Количество тромбоцитов увеличиваться через 1 день и достигает максимальных значений в течение 1 нед. после лечения. Несмотря на это, ответ обычно носит кратковременный характер и длится всего 3–4 нед., после чего количество тромбоцитов снижается до прежнего уровня. Поэтому терапия ВВИГ подходит для быстрого увеличения количества тромбоцитов у пациентов с угрожающими для жизни кровотечениями и может комбинироваться со стероидами и переливанием тромбоцитов [5].

Простой альтернативой ВВИГ является анти-D-иммуноглобулин (Anti-RhD). Anti-RhD состоит из IgG, селективно полученных из плазмы крови доноров, иммунизированных антигеном Resus D. Anti-RhD Ig взаимодействуют с Rh⁺ эритроцитами, эти эритроциты, покрытые антителами, конкурентно ингибируют разрушение тромбоцитов, покрытых антителами, связывая и занимая Fc-рецепторы на фагоцитах селезенки. Поэтому, Anti-RhD эффективны только у резус-положительных пациентов с интактной селезенкой. Рекомендуется однократное внутривенное введение препаратов в дозе 50–75 мкг/кг. [13] Anti-RhD в дозе 75 мкг/кг по сравнению со стандартной дозировкой 50 мкг/кг значительно быстрее и на более продолжительный срок увеличивает количество тромбоцитов. Частота ответа (определяемая как увеличение количества тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$), на внутривенное введение Anti-RhD в дозе 50 мкг/кг в самой большой из опубликованных на сегодняшний день серий (156 пациентов) составило 78%. Увеличение количества тромбоцитов ($95 \pm 114 \times 10^9/\text{л}$) наблюдался через 72 ч и длился более 21 дня у 50% респондентов. Кроме того, реакции тромбоцитов, происходящие в течение 24 ч, сопоставимы с теми, о которых сообщалось при ВВИГ. Подкожное Anti-RhD было опробовано у нескольких пациентов, страдающих хронической ИТП [5]. Побочные эффекты включают легкие инфузионные реакции, такие как головная боль, тошнота, озноб, лихорадка и гемолиз легкой и средней степени тяжести. Однако также сообщалось об угрожающих жизни эпизодах тяжелого внутрисосудистого гемолиза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови после введения Anti-RhD Ig [14].

Агонисты рецепторов тромбопоэтина (TPO-RAs), ритуксимаб и фостаматиниб являются основными вариантами лечения второй линии, что подтверждается надеж-

ными доказательствами. Ранее спленэктомия считалась хирургической терапией второй линии. Они различаются по способу введения, продолжительности лечения и профилю токсичности [14].

Ритуксимаб представляет собой моноклональное антитело против CD20, которое истощает CD20+ В-клетки и напрямую снижает выработку антитромбоцитарных антител. Ритуксимаб достигает значительно более высокой частоты полного ответа через 6 мес. по сравнению с глюкокортикоидами или плацебо у пациентов с ИТП без спленэктомии (46,8% против 32,5%). Во избежание побочных эффектов, связанных с лечением, рекомендована терапия низкими дозами ритуксимаба. В систематическом обзоре было показано, что у пациентов с ИТП получивших ритуксимаб в низких дозах (100 мг или 100 мг/м² в неделю в течение 4 нед.), а не в стандартной дозе (375 мг/м² в неделю в течение 4 нед.), частота ответов составила 63%, а частота полных ответов — 44%. Профиль эффективности и безопасности низкодозного ритуксимаба был удовлетворительным. В продолжительном дальнейшем исследовании (медиана наблюдения 6 лет) средняя продолжительность ответа была больше (17 месяцев против 11 мес.), а частота спленэктомии была ниже (17,2% против 26,4%) у пациентов, получавших ритуксимаб. Однако у 70% пациентов, получавших ритуксимаб, произошел рецидив в течение двух лет после ответа. Ритуксимаб не следует назначать пациентам с активной или HBV инфекцией в анамнезе из-за риска развития фульминантного гепатита, и следует рассмотреть другие варианты лечения. Сообщалось о повышенной восприимчивости к инфекциям после лечения ритуксимабом. Таким образом, ритуксимаб менее эффективен и имеет больше осложнений, чем ТРО-RAs, поэтому его не следует использовать в качестве первой линии лечения и используют только при наличии хороших доказательств ремиссии [13].

Фостаматиниб является перорально биодоступным низкомолекулярным ингибитором селезеночной тирозинкиназы. Уменьшает разрушение тромбоцитов путем ингибирования FcγR-опосредованной передачи сигнала и предотвращения перестройки цитоскелета, необходимой для фагоцитоза макрофагами тромбоцитов, покрытых аутоантителами. Он был одобрен FDA в апреле 2018 г. для лечения хронической ИТП у взрослых. В международном консенсусном отчете он рассматривается как альтернатива последующей медикаментозной терапии с надежными доказательствами, благодаря высококачественным доказательствам эффективности и безопасности. Начальная доза фостаматиниба составляет 100 мг перорально два раза в день, которая может быть увеличена до 150 мг два раза в день, если количество тромбоцитов не увеличилось по крайней мере до 50×10⁹/л через месяц. Применение фостаматиниба связано с низкой частотой артериальных и венозных тромбозов. Было показано, что фармакологическое ингибирование селезеночной тирозинкиназы предотвращает артериальный тромбоз и ограничивает прогрессирование инфаркта при остром инсульте на мышинной модели [14].

На протяжении десятилетий спленэктомия считалась лечением второй линии у взрослых с ИТП, не реагирующих на начальную терапию кортикостероидами. Однако в последнее время наличие эффективных фармакологических средств поставило под сомнение положение спленэктомии в схеме лечения. Установленные критерии спленэктомии включают в себя тяжелую тромбоцитопению (< 10–20 × 10⁹/л), высокий риск кровотечения при количестве тромбоцитов менее 30 × 10⁹/л или потребность непрерывной терапии глюкокортикоидами для поддержания безопасного количества тромбоцитов [5]. Осложнения, связанные со спленэктомией, включают послеоперационные кровотечения, бактериальные инфекции, сепсис, а также ишемическую болезнь сердца, инсульт и хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию. Ретроспективный анализ показал, что при спленэктомии отмечается самая высокая частота тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. По сравнению с открытой операцией, лапароскопическая спленэктомия характеризуется более низкой послеоперационной смертностью и заболеваемостью, а также более коротким сроком пребывания в стационаре. Кроме того, было показано, что непосредственный и постоянный риск венозной тромбоэмболии выше у пациентов с ИТП, перенесших спленэктомию, по сравнению с теми, кому она не проводилась [13].

Заключение

ИТП представляет собой сложное и гетерогенное заболевание с неясной этиологией и нечетко определенной патофизиологией. Тромбоцитопения является результатом как повышенного разрушения тромбоцитов, так и снижения выработки тромбоцитов, что связано с множественными нарушениями иммунной системы при ИТП [16]. Расширение знаний о патогенезе ИТП и доступность новых лекарств, в частности ритуксимаба, ТРО-Ras и фостаматиниба, открывают сегодня новые терапевтические возможности, которые могут значительно улучшить клинический исход [17]. Индивидуальные планы лечения должны основываться на прогнозируемой или текущей тяжести кровотечения, клиническом течении и вероятности биологических маркеров ответа [18].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Boylan B., Hong C., Vipul R., Cathy P., Michael S., Kenneth D.F. et al. Anti-GPVI-associated ITP: An acquired platelet disorder caused by autoantibody-mediated clearance of the GPVI/Fcγ-chain complex from the human platelet surface. *Blood*. 2004;104(5):1350–1355. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0896
2. Меликян А. Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В., Птушкин В.В., Грицаев С.В., Голенков А.К. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2017;60(1):44–56. [Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Tsvetaeva N.V., Ptushkin V.V., Gritsaev S.V., Golenkov A.K. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic

- thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Trasfusiologia)*. 2017;60(1):44–56. (in Russian)].
3. Grodzinski M., Goette N.P., Glembofsky A.C., Pietto M.C.B., Méndez-Huergo S.P., Pierdominici M.S., et al. Multiple concomitant mechanisms contribute to low platelet count in patients with immune thrombocytopenia. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2208. DOI:10.1038/s41598-018-38086-1
 4. Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H., Kiefel V., Eberl W., Kühne T. et al. Immune thrombocytopenia-current diagnostics and therapy: recommendations of a joint working group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncology Research and Treatment*. 2018;41(Suppl. 5):1–30. DOI: 10.1159/000492187
 5. Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. *Blood Transfusion*. 211;9(3):262. DOI: 10.2450/2010.0080-10
 6. Arnold D.M. Immune thrombocytopenia: getting back to basics. *American Journal of Hematology*. 2012;87(9):841. DOI: 10.1002/ajh.23287
 7. Sun S., Urbanus R.T., Ten Cate H., de Groot P.G., de Laat B., Heemskerk J.W.M. et al. Platelet activation mechanisms and consequences of immune thrombocytopenia. *Cells*. 2021;10(12):3386. DOI: 10.3390/cells10123386
 8. Efficace F., Mandelli F., Fazi P., Santoro C., Gaidano G., Cottone F. et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. *American Journal of Hematology*. 2016;91(10):995–1001. DOI: 10.1002/ajh.24463
 9. Efat A., Shoeib S., Nazir A., Abdelmohsen E., Dawod A., Bedair H.M. et al. Endothelial activation and Immune Thrombocytopenia: an Engagement Waiting for consolidation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211054514. DOI: 10.1177/10760296211054514
 10. Vaillant A.J., Gupta N. ITP-immune thrombocytopenic purpura. *Stat Pearls*. 2023.
 11. Mehic D., Machacek J., Schramm T., Buresch L., Kaider A., Eichelberger B. et al. Platelet function and soluble P-selectin in patients with primary immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2023;223:102–110. DOI: 10.1016/j.thromres.2023.01.012
 12. Wang L., Wang D.D., Jiao R.Y., Liu C.X., Hou Y.Q., Qin H. et al. Association between P-Selectin autoantibody positive and response to steroid treatment in newly diagnosed immune thrombocytopenia patients. *Acta Haematologica*. 2022;145(5):499–504. DOI: 10.1159/000524535 DOI: 10.1002/ajh.24463
 13. Singh A., Uzun G., Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):789. DOI: 10.3390/jcm10040789
 14. Anat G.G. Current approaches for the diagnosis and management of immune thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*. 2022;108 (2023):18–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.11.022
 15. Miltiados O., Hou M., Bussell J.B. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood. The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(7):472–490. DOI: 10.1182/blood.2019003599
 16. Liu X., Hou Y., Hou M. How we treat primary immune thrombocytopenia in adults. *Journal of Hematology and Oncology*. 2023;16(1):1–20. DOI: 10.1186/s13045-023-01401-z
 17. Vianelli N., Auteri G., Buccisano F., Carrai V., Baldacci E., Clissa C. et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (ITP): current clinical challenges and therapeutic perspectives. *Annals of Hematology*. 2022;101(5):963–978. DOI: 10.1007/s00277-022-04786-y
 18. Terrell D.R., Neunert C.E., Cooper N., Heitink-Pollé K.M., Kruse C., Imbach P. et al. Immune thrombocytopenia (ITP): current limitations in patient management. *Medicina*. 2020;56(12):667. DOI:10.3390/medicina56120667

Поступила 18.10.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Колосков Андрей Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5249-4255

Авдеева Татьяна Игоревна — ординатор кафедры трансфузиологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ORCID: 0009-0005-1188-6024

Information about the authors

Andrey V. Koloskov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia

Tatyana I. Avdeeva — resident, Department of Transfusiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia

Суковатых Б.С.¹, Боломатов Н.В.², Сидоров Д.В.³, Суковатых М.Б.¹

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЭКСТРЕННЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

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

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

В статье представлены систематизированные данные отечественной и зарубежной литературы об актуальности проблемы геморрагических осложнений, возникающих при выполнении экстренного эндоваскулярного вмешательства. Изложена обобщающая классификация осложнений и подчеркнута частота больших и малых геморрагий различной локализации в зависимости от причины, их вызвавшей. Рассмотрены различные факторы риска, причины и механизмы развития геморрагий, ассоциированные с операционным доступом, диссекцией и разрывом сосуда, проведением антикоагулянтной, дезагрегантной и тромболитической терапии. Подробно описаны методики профилактики и лечения геморрагических осложнений эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: эндоваскулярные вмешательства; геморрагические осложнения; оперативный доступ; диссекция и разрыв сосуда; антикоагулянты; дезагреганты; тромболитическая терапия.

Для цитирования: Суковатых Б.С., Боломатов Н.В., Сидоров Д.В., Суковатых М.Б. Геморрагические осложнения экстренных эндоваскулярных вмешательств. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):315–322.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-315-322>

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

Boris S. Sukovatykh¹, Nikolay V. Bolomatov², Dmitry V. Sidorov³, Mikhail B. Sukovatykh¹

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS OF EMERGENCY ENDOVASCULAR INTERVENTIONS

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Oryol Regional Clinical Hospital, Oryol, Russia

The article provides a systematic review of data from domestic and international literature on the issue of hemorrhagic complications that can occur during emergency endovascular interventions. It provides a generalized classification of these complications and highlights the frequency of major and minor hemorrhages in different locations, depending on their underlying cause. Various factors, causes, and mechanisms related to the development of hemorrhaging are discussed, including those associated with surgical access, vessel dissection, rupture, anticoagulation, anti-platelet therapy, and thrombolysis. Methods for preventing and treating these complications following endovascular procedures are also described in detail.

Key words: endovascular interventions; hemorrhagic complications; surgical access; dissection and rupture of a vessel; anticoagulants; disaggregants; thrombolytic therapy.

For citation: Sukovatykh B.S., Bolomatov N.V., Sidorov D.V., Sukovatykh M.B. Hemorrhagic complications of emergency endovascular interventions. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):315–322. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-315-322>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.10.2023

Accepted 19.12.2023

В настоящее время рентгенэндоваскулярная хирургия является неотъемлемой частью современной медицины. Она позволяет выполнить различные диагностические и лечебные манипуляции при самых разнообразных заболеваниях. Интервенционные технологии доказали свою эффективность при лечении различных заболеваний сердца и сосудов, головного мозга, органов грудной и брюшной полости.

В 1714 г. английский священник S. Hales впервые в мире сообщил о пункции артерии [1], а в 1953 г. шведский радиолог S. Seldinger предложил технику катетеризации магистральных сосудов, которая в настоящее время считается общепризнанной [2, 3]. На сегодняшний момент только в США ежегодно выполняется от 6 до 9 млн пункций сосудов различных

локализаций по методике Сельдингера. Несмотря на постоянное совершенствование инструментария, разработку новых технологий вмешательств, количество осложнений остается довольно высоким. Одним из наиболее частых видов осложнений эндоваскулярных вмешательств являются геморрагические осложнения. По данным различных авторов, частота их колеблется от 1,5 до 9% [4, 5].

Геморрагические осложнения эндоваскулярных вмешательств можно разделить на несколько групп:

- развивающиеся при операционном доступе;
- диссекции и разрывы сосудов;
- ассоциированные с антикоагулянтной терапией;
- ассоциированные с дезагрегантной терапией;
- ассоциированные с тромболитической терапией.

Осложнения, связанные с операционным доступом

Выбор операционного доступа зависит от ряда условий: характера и вида оперативного вмешательства, возраста пациента, анатомических особенностей строения артериальной и венозной системы, наличия ряда сопутствующих заболеваний (патология крови, сердца, сосудов, эндокринных органов). При выполнении вмешательства на венечных артериях в большинстве случаев применяется лучевой артериальный доступ. Клинические рекомендации по реваскуляризации миокарда от 2018 г. Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов считают его «золотым стандартом» при выполнении интервенции вследствие безопасности и простоты выполнения [6, 7]. Если использовать радиальный доступ невозможно, применяется доступ через бедренную артерию. По данным различных литературных источников, осложнения в области операционного доступа являются наиболее распространенными и составляют от 3 до 6%. Наименее часто они возникают при катетеризации лучевой артерии — в 4,9% случаях, и в 7,7% случаях — при пункции бедренной артерии [8, 9].

На первом месте по частоте развития осложнений оперативного доступа находится гематома в месте пункции артерии. Она развивается у 5–23% больных при выполнении пункции артерии вследствие недостаточной мануальной компрессии и нарушения пациентом постельного режима. Необходимо отметить, что в последние годы благодаря уменьшению диаметра современных инструментов удалось существенно снизить число постпункционных осложнений, и это — повод для дальнейшего усовершенствования технической составляющей интервенционных процедур. Исчезновению гематомы способствует мануальная компрессия в месте пункции в течение 20–30 мин после обнаружения. При очень больших размерах гематомы возможна хирургическая эвакуация крови.

Другим грозным осложнением пункции кровеносного сосуда является ложная аневризма (постпункционная пульсирующая гематома). При проведении баллонной ангиопластики со стентированием артериального русла она встречается в 7,7–9% случаев [10]. Ряд авторов отмечает, что вмешательство на венечных артериях характеризуется значительно большей частотой возникновения подобных осложнений по сравнению с вмешательствами на других сосудистых бассейнах [11]. Ложная аневризма бедренной артерии может приводить к развитию массивного кровотечения, возникновению тромбоэмболии из полости аневризмы, инфицированию как самой ложной аневризмы, так и окружающих тканей с последующим развитием сепсиса, сдавлению окружающих тканей полостью аневризмы с формированием тромбоза глубоких вен или нейропатий. В связи с возможным развитием перечисленных неблагоприятных последствий ложная аневризма является показанием для открытого оперативного вмешательства, заключающегося в ушивании дефекта артерии и удалении гематомы. В последние годы разработан новый способ лечения ложных аневризм

небольших размеров путем инъекции тромбина в их полость под контролем ультразвукового исследования [12].

Более редким, но гораздо более опасным осложнением феморального доступа является возникновение забрюшинной гематомы. Частота ее развития, по данным различных авторов, составляет 0,15 до 0,5%, при этом в редких случаях она может привести к летальному исходу [13]. Значительное скопление крови в забрюшинном пространстве вызывает резкое нарушение основных параметров гомеостаза больного, а при ее инфицировании приводит к развитию системной воспалительной реакции. В некоторых случаях основополагающей причиной забрюшинной гематомы являются коагулопатии различного генеза, в то время как пункция артерии лишь запускает каскад реакций. При проведении компьютерной томографии было установлено, что около 25% забрюшинных гематом находятся в отдалении от места пункции бедренной артерии, более того даже расположены на противоположной по отношению к месту пункции стенке артерии. Однако во всех случаях источник забрюшинной гематомы располагался ипсилатерально по отношению к месту прокола бедренной артерии и примыкал к ориентировочной области пункции. Таким образом стало очевидно, что пункция артерии носит первостепенный характер в формировании гематом, а нарушения реологических показателей крови лишь ухудшают общую картину [14]. Для диагностики забрюшинной гематомы применяют ультразвуковое исследование и компьютерную томографию, а в качестве лечения используется хирургическая тактика, заключающаяся в обнажении забрюшинного пространства, удалении гематомы и дренировании.

Диссекция и разрывы артерий

Помимо осложнений пункционного доступа, серьезной угрозой жизни пациента являются диссекция артерий или ее разрыв с кровотечением. Если кровотечение происходит в мягкие ткани, то вероятность самопроизвольной остановки достаточно высока, но если в полость органа — то возможны фатальные осложнения. Так, кровотечения в полость перикарда, по данным различных авторов, встречаются в 0,3–0,6% случаях [15]. Предрасполагающими факторами являются синдром Марфана, двустворчатый клапан аорты, выраженный атеросклероз и кальциноз артерий, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Основной причиной формирования диссекции и разрыва сосуда является механическое раздавливание атеросклеротической бляшки во время баллонной ангиопластики, в результате чего в данном сегменте артерии появляются микротрещины — диссекции, которые могут иметь вид «нечеткости контуров артерии» (тип А), представлять собой «двойной просвет» артерии с истечением крови в паравазальное пространство (тип Е), а в самом тяжелом случае — вызывать окклюзию коронарной артерии с прекращением тока крови по ней (тип F). В большинстве своем диссекция видна при выполнении контрольной ангиографии, что требует незамедлительного введения протамина сульфата, повторной

длительной баллонной ангиопластики, установки стента или, если это не привело к ее ликвидации, имплантации стент-графта [16].

В ряде случаев диссекцию не удастся увидеть при контрольной ангиографии. В литературе описаны клинические ситуации, когда при выполнении коронарографии отсутствовали ангиографические признаки поражения стенки артерии. При этом в одном случае диссекция была выявлена при повторной коронарографии, выполненной спустя 2 ч после стентирования коронарных артерий на фоне ухудшения состояния больного [17]. В другом примере также отсутствовали ангиографические признаки диссекции, и для выявления патологии было проведено внутрисосудистое ультразвуковое исследование [18].

Перфорация коронарной артерии может возникать в результате проведения коронарного проводника под атеросклеротической бляшкой. Основными предрасполагающими факторами считаются женский пол, старческий возраст, острый инфаркт миокарда, наличие хронической окклюзии артерии, выраженная извитость артерии и диффузное атеросклеротическое поражение. Как правило, перфорация диагностируется непосредственно во время проведения коронарографии и в 24–40% случаев может осложняться тампонадой сердца, особенно у пациентов, получающих антикоагулянты. Лечение заключается в отмене антикоагулянтов, введении протамина сульфата, экстренном дренировании полости перикарда и, параллельно с этим, раздувании баллона проксимальнее места перфорации, а также имплантации стента или, при неэффективности, стент-графта [19].

Необходимо помнить и о спонтанной диссекции коронарных артерий. Существует несколько причин ее формирования: артериопатии различного генеза, системные заболевания соединительной ткани, генетическая предрасположенность, гормональные факторы и их сочетание со стрессовыми ситуациями [20]. Частота распространения спонтанной диссекции в настоящее время неизвестна. Некоторые ученые считают, что она является причиной возникновения инфаркта миокарда в 1–4% случаев в общей популяции, у 30% женщин в возрасте до 50 лет и у 43% беременных. При этом бассейн левой коронарной артерии поражается в 32–50% случаях, а множественная диссекция диагностируется в 23% случаев [21].

Спонтанная диссекция может также возникать и в церебральных артериях, что приводит к возникновению транзиторной ишемической атаки или ишемического инсульта. Она может развиваться как в магистральных (внутренние сонные артерии, позвоночные артерии), так и церебральных артериях (средняя, передняя, задняя мозговые артерии, основная артерия). По данным клиники Мэйо, где были рассмотрены случаи диссекции магистральных артерий головы с 1987 по 2003 г., первоначально диссекция внутренней сонной артерии определялась чаще, чем диссекция позвоночной артерии. Однако за последние 8 лет отмечено одинаковое количество диссекций как внутренней сонной, так и позвоночной артерий. Описаний диссекций средней, передней, задней мозговых и основной артерий довольно мало, и они стали

публиковаться в своем большинстве в начале XXI века, по мере расширения лечебных и диагностических ресурсов и опыта врачей [22, 23]. Разница данных, по всей вероятности, связана с совершенствованием наших знаний об этом патологическом процессе, а не из-за изменения структуры диссекции.

В некоторых случаях диссекция может возникнуть одновременно в обеих внутренних сонных или позвоночных артериях, и, кроме того, возможно их комбинированное поражение. Чаще всего, в 38–62% случаях, диссекция двух и более артерий возникает в системе вертебрально-базиллярного бассейна, несколько реже — у 5–10% пациентов в бассейне каротидных артерий [24]. Комбинированные диссекции диагностируются далеко не всегда, так как клиническая симптоматика в большинстве случаев соответствует поражению только одной артерии, в то время как диссекции других артерий, не приводящие к гемодинамически значимым изменениям, протекают бессимптомно и выявляются лишь во время ангиографии. Комбинированные диссекции чаще встречаются у женщин — в 18%, у мужчин — в 10% случаях.

Возможен рецидив диссекции церебральных артерий. Риск формирования повторной диссекции в интактной магистральной артерии головы составляет 2% в течение первого месяца, в последующем — 1% в год [25, 26]. Ведущей причиной спонтанной диссекции являются врожденные, генетически обусловленные диспластические изменения стенки артерий, реже — воспаление стенки артерии — артериит. Диспластические изменения характеризуются истончением, расщеплением, уменьшением степени извитости внутренней эластической мембраны вплоть до ее полного распрямления, патологической трансформацией коллагеновых волокон с их беспорядочным расположением, формированием грубых пучков, рыхло расположенных и окруженных бесструктурным пространством, наличием кистозных полостей между медией и внутренней эластической мембраной, кистозной дегенерацией медики. Все это приводит к «слабости» артериальной стенки и, как следствие, к формированию диссекции [27, 28].

Тактика лечения пациентов с нарушением мозгового кровообращения, причиной которого явилась спонтанная диссекция церебральных артерий, окончательно не сформирована. Четкие показания к хирургическому эндоваскулярному лечению в настоящее время не разработаны. Оперировать необходимо небольшое число больных, у которых, несмотря на проводимое консервативное лечение, развиваются повторные инсульты. В настоящее время в литературе описаны различные виды реконструктивного и эндоваскулярного лечения, выполняемого при окклюзии артерии, гемодинамически значимом стенозе или ложной аневризме, обусловленных диссекцией внутренней сонной и позвоночной артерий [29].

Геморрагии, ассоциированные с антикоагулянтной терапией

Существенно увеличивает риск возникновения геморрагических осложнений при эндоваскулярных вме-

шательствах прием оральных антикоагулянтов. В Европе ежегодно около 1–2 млн пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, страдают мерцательной аритмией, и длительная терапия оральными антикоагулянтами является неотъемлемой частью лечения [30]. Одним из наиболее распространенных антикоагулянтных препаратов, применяемых в современной медицине, является варфарин. Лечебные свойства препарата проявляется через 24 ч после приема лекарства, а максимальная концентрация достигается через 36 ч и длится в течение 4–5 дней. Для оценки фармакологического эффекта варфарина используется определение международного нормализованного отношения (МНО). В подавляющем большинстве клинических ситуаций рекомендуется поддерживать МНО в терапевтическом диапазоне от 2,0 до 3,0. При выходе из рекомендованного диапазона в сторону его повышения возникают большие по объему кровотечения: желудочные, кишечные, маточные, мочевые. Поэтому с целью профилактики геморрагических осложнений, рекомендуется отложить эндоваскулярное вмешательство, отменить варфарин, заменив его инъекциями гепарина, и дожидаться снижения показателя МНО ниже 1,5. Эндоваскулярное вмешательство целесообразно выполнить доступом через лучевую артерию [31].

Варфарин имеет ряд недостатков: узкое терапевтическое окно, множество лекарственных и пищевых взаимодействий, которые требуют регулярного мониторинга МНО, что очень неудобно и крайне затратно. Именно это способствовало разработке новых антикоагулянтных препаратов.

К новым оральным антикоагулянтам относятся прямые ингибиторы Па фактора свертывания крови (дабигатран этексилат) и прямые ингибиторы Ха фактора свертывания крови (ривароксабан, апиксабан). Основными отличиями их от варфарина являются фиксированная дозировка, отсутствие необходимости постоянного лабораторного контроля и соблюдения диеты, более быстрое наступление лечебного эффекта и меньшее время полувыведения [32].

В отличие от варфарина новые оральные антикоагулянты вызывают развитие малых геморрагий: кожных, ротоглоточных, глазных, мочевых. Данные кровотечения не угрожают жизни и ликвидируются уменьшением на 50% дозы антикоагулянта на 3–4 дня.

С целью снижения риска геморрагических осложнений в случае приема пациентом новых оральных антикоагулянтов, целесообразно отложить вмешательство на 1 сут с отменой препарата и переводом пациента на гепаринотерапию. Если такой возможности нет — рекомендовано выполнить вмешательство через лучевой доступ [33, 34].

Для снижения риска развития тромботических осложнений после эндоваскулярных вмешательств пациентам показано проведение двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и блокатором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов клопидогрелом. Механизм формирования тромба в коронарных артериях с ишемической болезнью сердца в целом и после коронарного стентиро-

вания в частности существенно отличается от процесса тромбообразования в ушке левого предсердия на фоне мерцательной аритмии. Основную роль в процессе тромбообразования на фоне фибрилляции предсердий играют активация факторов свертывания крови, а также замедление кровотока, в то время как ведущим звеном в патогенезе образования тромба внутри стента являются адгезия и активация тромбоцитов. В связи с этим пациентам с фибрилляцией предсердий, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, требуется одномоментное предотвращение как системных кардиоэмболических эпизодов (в первую очередь ишемического инсульта), с одной стороны, и атеротромботических событий (в том числе уменьшение риска тромбоза стента) — с другой. Двойная антиагрегантная терапия недостаточно эффективна в отношении профилактики ишемических эмболических инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий, что и было продемонстрировано в исследовании ACTIVE-W. Поэтому пациенты, страдающие мерцательной аритмией и перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, нуждаются в тройной антикоагулянтной терапии: антикоагулянт + 2 антиагрегантных препарата. Именно такая тактика и предлагается в Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology — ESC) по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий. Тем не менее тройная антикоагулянтная терапия характеризуется повышением риска кровотечений в 2–4 раза, при этом частота развития тяжелых геморрагических осложнений составляет 2,2% в 1-й месяц лечения и 4–12% — в 1-й год терапии. При лечении больных с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца врачам приходится соблюдать равновесие между риском развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Одним из способов снижения угрозы развития геморрагических осложнений предлагается уменьшение длительности тройной антикоагулянтной терапии. Тем не менее исследование ISAR-Triple продемонстрировало, что частота кровотечений у пациентов, принимавших тройную антикоагулянтную терапию в течение 6 нед. и 6 мес., существенно не различалась (9,8 и 8,8%; ОР 1,14; 95% ДИ 0,68–1,91; $p = 0,63$) [35, 36].

При сравнении безопасности новых оральных антикоагулянтов и низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) определялась схожая ситуация. В рандомизированном годовом клиническом исследовании по сравнению эффективности ривароксабана в дозировках 20 и 10 мг/сут и АСК, назначенных в качестве профилактики венозных тромбоемболических осложнений, приняли участие 3365 пациентов. Частота гемодинамически значимых кровотечений у больных, принимавших ривароксабан, оказалась несколько выше: 0,5% — в группе 20 мг, 0,4% — в группе 10 мг и 0,3% — в группе принимавших АСК. Ретроспективный анализ 7 рандомизированных клинических исследований ($n = 6778$), где проводилось сравнение варфарина, новых оральных антикоагулянтов и АСК, продемонстрировал, что риск гемодинамически значимых кровотечений при терапии

новыми оральными антикоагулянтами был выше, чем на фоне приема АСК, но ниже, чем на фоне приема варфарина — отношение шансов 1,88 (95% доверительный интервал 0,19–18,06) и 1,28 (95% доверительный интервал 0,47–3,48) соответственно [37].

Осложнения, ассоциированные с дезагрегантной терапией

В настоящее время с целью уменьшения агрегации тромбоцитов возможно применение в ходе операции блокаторов гликопротеиновых рецепторов (ГПР) Пб/Ша. Антагонисты ГПР Пб/Ша — особенно мощные антиагреганты. Они блокируют взаимодействие фибриногена с ГПР Пб/Ша и тем самым препятствуют дальнейшей агрегации тромбоцитов, что способствует профилактике тромбообразования.

В настоящее время доступными ингибиторами ГПР Пб/Ша являются внутривенные агенты: абциксимаб, эптифибатид, тирофибан и монафрам. Эптифибатид и тирофибан являются ингибиторами малой молекулы ГПР Пб/Ша, тогда как абциксимаб представляет собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела мыши [38].

Наибольший объем имеющихся на сегодняшний день данных относится к абциксимабу. Он обладает не только антитромботическими свойствами, что отличает его от других ингибиторов ГПР Пб/Ша. Благодаря взаимодействию с рецепторами к витронектину (αvβ3), он проявляет антипролиферативный эффект, блокирует каскад образования тромбина, имеет противовоспалительную активность, связываясь с интегриновым рецептором αmβ2. [39].

В исследовании Abciximab GP IIb/IIIa Blockade (EPILOG) у пациентов с низким уровнем риска (пациенты с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией были исключены) производился анализ применения различных сочетаний дезагреганта и антикоагулянта. Исследовались комбинации: абциксимаб + стандартная доза гепарина (болюс 100 ЕД/кг), абциксимаб + низкая доза гепарина (болюс 70 ЕД/кг) и плацебо + стандартная доза гепарина. Частота кровотечения была ниже в группе абциксимаб + низкая дозировка гепарина (2,0%) по сравнению с пациентами в группе абциксимаб + стандартная дозировка (3,5%) и плацебо + стандартная дозировка гепарина (3,1%), хотя различия не были статистически значимыми [40].

Преимущество абциксимаба у пациентов, подвергшихся стентированию, оценивалось в исследовании STENTING (EPISTENT), куда входило 2399 больных. Гемодинамически значимые кровотечения возникли у 2,2% больных в группе стентов + плацебо, 1,5% в группе стентов + абциксимаб и 1,4% в баллонной ангиопластике + абциксимаб; эти различия не были статистически значимыми [41].

В исследовании TARGET проводился анализ применения абциксимаба и тирофибана. При этом частота кровотечения была практически одинаковой в обеих группах пациентов (0,9% против 0,7%) [42].

Клинические исследования по использованию эптифибатид у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом *ST* и первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) продемонстрировали эффективность этого препарата в сравнении с плацебо. 857 пациентам было выполнено первичное ЧКВ, из них 380 больных получили эптифибатид в качестве дополнительной терапии, а остальные — плацебо. Критерий исключения: проведение тромболитической терапии до ЧКВ. Частота возникновения гемодинамически значимых кровотечений была одинаковой в 2 группах (ОР 0,54; 95% ДИ 0,25–1,17; $p = 0,12$). По результатам исследования был сделан вывод о том, что использование эптифибатид положительно влияло на долгосрочный прогноз у пациентов инфарктом миокарда, не повышая риск возникновения геморрагических осложнений [43].

Первый отечественный антиагрегант, относящийся к группе блокаторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша представляет собой F(ab)2 фрагменты моноклональных антител FraMon (другое название CRC64) Клинические исследования, проведенные в 2004 г., продемонстрировали его эффективность у пациентов с острым коронарным синдромом (около 50%), мультифокальными поражениями магистральных сосудов, сахарным диабетом и другими факторами, увеличивающими риск возникновения тромботических осложнений. На настоящий момент результатов крупных рандомизированных исследований, где проводился анализ риска возникновения геморрагических осложнений при применении этого препарата у больных с острым коронарным синдромом на фоне гепаринотерапии и приема двойной антиагрегантной терапии в доступной литературе найти не удалось. Опубликованы данные лишь небольших исследований, где количество пациентов не превышает 300: у 0,35% пациентов развилось желудочно-кишечное кровотечение. Малые гемодинамически незначимые кровотечения (носовые, из десен, постпункционные гематомы, не сопровождающиеся снижением показателей красной крови более чем на 10%) наблюдались довольно часто — у 37,9% пациентов, которым вводили препарат, то есть примерно в 3 раза чаще, чем в контрольной группе [44].

Осложнения, ассоциированные с тромболитической терапией

В ряде случаев первым этапом восстановления кровотока в коронарных артериях является тромболитическая терапия (ТЛТ). К ее преимуществам относятся простота выполнения, относительно небольшая стоимость, возможность проведения в любом стационаре, а у больных с инфарктом миокарда — в том числе и на догоспитальном этапе, что значительно уменьшает время до начала реперфузионной терапии.

В настоящее время как в России, так и во всем мире используют два класса препаратов для проведения тромболитической терапии: фибриннеспецифичные (ФНС) — стрептокиназа и урокиназа и фибринспецифичные (ФС) — тканевые активаторы плазминогена (tPA). Основная задача тромболитических агентов за-

ключается в трансформации плазминогена в плазмин. Активированный плазмин расщепляет фибрин, который вместе с тромбоцитами и другими элементами гемостаза является причиной возникновения острых тромбозов. При разрушении тромба восстанавливается кровоснабжение ишемизированных тканей, что обуславливает уменьшение последствий нарушения кровотока. Стрептокиназа и урокиназа имеют фибриннеспецифичный механизм действия, что сопровождается высокой частотой геморрагических осложнений: частота «больших» кровотечений составляет 2,2–26,7%. Поэтому фармацевтические компании начали разрабатывать новую линию ФС-препаратов, использование которых позволило бы значительно снизить или же окончательно устранить проблему кровотечений [45, 46].

Фибринспецифические тромболитики, такие как рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, были созданы для лизиса тромбов. Однако при этом происходит и лизис фибрина в доброкачественных гемостатических образованиях, которые являются физиологическим ответом организма на повреждения сосудов и именно это может служить причиной кровотечения при использовании фибринспецифических агентов. Особенно серьезные изменения возникают, когда тромболитический процесс происходит в сосудах головного мозга, что может приводить к внутричерепному кровотечению и, как следствие, обуславливать высокую летальность [47, 48].

По данным ряда авторов, внутричерепные кровотечения после ТЛТ возникают в 0,5–1,3% случаях. В исследовании ICOPER, где проводился анализ общемировых данных, этот показатель составлял 3% [49, 50].

Анализ частоты геморрагических осложнений при применении ФС- и ФНС-тромболитиков не обнаружил статистически достоверных различий между частотой возникновения кровотечений, исходя из группы применяемого лекарственного препарата. Необходимо отметить, что это исследование носило ограниченный характер, поэтому полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Более того, на настоящий момент не проводилось ни одного рандомизированного клинического исследования, где бы сравнивалась частота геморрагических осложнений при применении этих групп лекарственных препаратов [51, 52].

Эффективность и безопасность ТЛТ напрямую зависят от критериев отбора пациентов: процедуру необходимо выполнять в случае невозможности выполнить ЧКВ в установленные сроки. Ежегодно в стране открывается все больше новых сосудистых центров, и процедура ЧКВ становится все более и более доступной, хотя и не всегда в первые часы заболевания. В этих случаях представляется целесообразным применение обоих методов реперфузии: проведение догоспитального тромболитического лечения, используя удобную в применении тенектеплазу (что позволяет значительно выиграть время), с последующим проведением ЧКВ позволяет достичь наиболее стойкий эффект реперфузии. Такая тактика, названная фармакоинвазивной стратегией, была применена и проанализирована в ряде клинических исследований [53, 54].

Исследование STREAM четко продемонстрировало, что применение ранней фармакоинвазивной стратегии позволило значительно улучшить эффективность реперфузии миокарда у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, у которых с момента начала клинических проявлений прошло не более 3 ч, а выполнить ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта не представляется возможным. При этом тромболитическая терапия сопровождалась незначительным повышением риска возникновения внутричерепного кровоизлияния [55].

Заключение

Факторами риска развития геморрагических осложнений после проведения эндоваскулярных вмешательств являются операционный доступ через бедренную артерию, механическое раздавливание атеросклеротической бляшки во время баллонной ангиопластики с развитием диссекции или перфорации артерии, выполнение вмешательства на фоне приема пациентом антикоагулянтов и дезагрегантов, проведения предварительной тромболитической терапии. Для профилактики развития геморрагических осложнений при эндоваскулярных вмешательствах целесообразно использовать радиальный доступ, во время баллонной ангиопластики избегать чрезмерного разрушения атеросклеротической бляшки и проведения под ней коронарного проводника, отменить перед вмешательством пероральные антикоагулянты и дезагреганты с переводом больного на гепаринотерапию, ограничить показания к тромболитической терапии невозможностью выполнения экстренного чрескожного коронарного вмешательства.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киркина Н.Ю., Куличенкова Ю.С. Применение чрескожного коронарного вмешательства в лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. *Клиническая медицина и фармакология*. 2020; 6(1):48–52. [Kirkina N. Yu., Kulichenkova Yu.S. Use of percutaneous coronary in the treatment ST elevation myocardial infarction. *Clinical medicine and pharmacology*. 2020;6(1):48–52. (In Russian)].
2. Хоролец Е.В., Шлык С.В. Возможности реперфузионной терапии пациентов с острым инфарктом миокарда. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):87–91. [Khorolets E.V., Shlyk S.V. Possibilities of reperfusion therapy for patients with acute myocardial infarction. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):87–91. (In Russian)].
3. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Дьякова А.О. и др. Эндоваскулярная реваскуляризация при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты 10 летнего наблюдения. *Кардиология*. 2020;60(6):69–75. [Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Dyakova A.O. et al. Percutaneous coronary interventions in patients with ST-elevation myocardial infarction: 10-years follow-up. *Cardiology*. 2020;60(6):69–75. (In Russian)].
4. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А. и др. Отсроченное эндоваскулярное вмешательство при остром инфаркте миокарда с массивным тромбозом инфаркт-связанной коронарной артерии. *Сибирский медицинский журнал*. 2018;33(2):16–20. [Aleksseeva Ya.V., Vyshlov E.V., Markov V.A. Deferred stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and massive coronary thrombosis. *Siberian Medical Journal*. 2018;33(2):16–20. (In Russian)].

5. Андрюшков А.Р. Сравнение результатов раннего и отсроченного чрескожного коронарного вмешательства у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST системный анализ рандомизированных клинических исследований. *Уральский медицинский журнал*. 2020;7(190):46–49. [Andreushkov A.R. Comparison of results of early and delayed pci in patients with acs without ST segment elevation. system analysis of rct. *Ural Medical Journal*. 2020;7(190):46–49. (In Russian)].
6. Téblick A., Vanderbruggen W., Vandendriessche T. Comparison of radial access versus femoral access with the use of a vascular closure device for the prevention of vascular complications and mortality after percutaneous coronary intervention. *Acta Cardiol*. 2018;73(3):241–247. DOI: 10.1080/00015385.2017.1363947. PMID: 28851255
7. Badri M., Shapiro T., Wang Y. et. al. Adoption of the transradial approach for percutaneous coronary intervention and rates of vascular complications following transfemoral procedures: Insights from NCDR. *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2018;1:92(5):835–841. DOI: 10.1002/ccd.27490. PMID: 29359497
8. Андреев А.А., Ольшанский М.С., Сухочев Е.Н. Локальный гемостаз при эндоваскулярных вмешательствах. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8 (4):382–387. [Andreev A.A., Olshansky M.S., Sukhochev E.N. Local hemostasis in endovascular interventions. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2015;8(4):382–387. (In Russian)].
9. Киреев К.А., Абайдулин Р.Ж., Фокин А.А., Киреева Т.С. Клиническое наблюдение геморрагического и тромботического осложнения после чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015;9(2–1):72–78. [Kireev K.A., Abaidulin R.Zh., Fokin A.A., Kireeva T.S. Clinical observation of hemorrhagic and thrombotic complications after percutaneous coronary intervention in myocardial infarction. *Diagnostic and interventional radiology*. 2015;9(2–1):72–78. (In Russian)].
10. Roule V., Lemaître A., Sabatier R., Lognoné T. et al. Transradial versus transfemoral approach for percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock: A radial-first centre experience and meta-analysis of published studies. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2015;108(11):563–75. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.06.005
11. Галимов О.В., Ханов В.О., Ибрагимов Т.Р. Постпункционный гемостаз в эндоваскулярной хирургии. *Хирург*. 2018;11–12:77–81. [Galimov O.V., Khanov V.O. Ibragimov T.R. Post-paracentesis hemostasis during endovascular surgery. *Surgeon*. 2018;11–12:77–81. (In Russian)].
12. Шевченко Ю.Л., Боломатов Н.В., Виллер А.Г., Харпунов В.Ф. Лечение постпункционных пульсирующих гематом. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2013;35: 88a. [Shevchenko Yu.L., Bolomatov N.V., Viller A.G., Harpunov V.F. Treatment of post-functional pulsating hematomas. *International Journal of interventional cardiology*. 2013;35:88a. (In Russian)].
13. Vogiatzis I., Sdogkos E., Aidinis A. et al. Spontaneous dissection of the coronary vessels. epidemiological and coronary angiographic study. *Mater Sociomed*. 2019;31(3):177–180. DOI:10.5455/msm.2019;31:177-180
14. Sahu K.K., Mishra A.K., George S.V. et al. Managing retroperitoneal hematoma: Associated complexities and its challenges. *Am. J. Emerg. Med*. 2020;38(9):1957–1958. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.02.003
15. Shah S.R., Alweis R. Acute coronary artery dissection: a review of the literature and current evidence. *Cardiol. Rev*. 2018;26(5):274–276. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000186
16. Yamamoto K., Sakakura K., Momomura Sh.-I. et al. Conservative management of severe coronary artery hematoma and dissection following stent implantation. *Cardiovasc. Revasc. Med*. 2019;20(4):347–350. DOI: 10.1016/j.carrev.2018.04.019
17. Майнгарт С.В., Гречишкин А.А., Пахолков А.Н. Случай эндоваскулярного лечения острой антероретроградной диссекции левой коронарной артерии после чрескожного коронарного вмешательства на передней нисходящей артерии с имплантацией стента. *Эндоваскулярная хирургия*. 2016;3 (4):45–51. [Mayngart S.V., Grechishkin A.A., Pakholkov A.N. Case of the successful treatment of antero-retrograde dissection of the left main coronary artery after percutaneous coronary intervention on left anterior descending artery with the stent implantation. *Russian journal of Endovascular surgery*. 2016;3 (4):45–51. (In Russian)].
18. Тлегенова Ж.Ш., Б.К. Жолдин, Г.Л. Курманалина Г.Л. Спонтанная диссекция коронарной артерии: обзор литературы и описание клинического случая. *Западно-Казахстанский медицинский журнал*. 2020;62(1):86–92. [Tlegenova ZH.SH., Zholdin B.K., Kurmanalina G.L. Spontaneous coronary artery dissection: literature review and case report. *West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University*. Aktobe, Kazakhstan. 2020;62(1):86–92. (In Russian)].
19. Verlaeck E., Van de Bruaene L., Coeman M. et al. Spontaneous coronary artery dissection in a patient with hereditary polycystic kidney disease and a recent liver transplant: a case report. *Eur. Heart J. Case Rep*. ed. Ghanem A. et al. 2019;3(4):1–5. DOI:10.1093/ehjcr/ytz216
20. Luong C., Starovoytov A., Heydari M. et al. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection: clinical presentation of patients with SCAD. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2017;89(7):1149–1154. DOI: 10.1002/ccd.26977
21. Hayes S.N., Kim E.S., Saw J. et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):523–557. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000564
22. Urasyanandana K., Songsang D., Aurboonyawat T. et. al. Treatment outcomes in cerebral artery dissection and literature review. *Interv. Neuroradiol*. 2018;24(3):254–262. DOI: 10.1177/1591019918755692
23. Iwamoto T., Oyama N., Kitano T. et al. Spontaneous dissection of both vertebral arteries diagnosed with three-dimensional t1-weighted image. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2019;28(6):e71–e72. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.035
24. Hensler J., Jensen-Kondering U., Ulmer S. Spontaneous dissections of the anterior cerebral artery: a meta-analysis of the literature and three recent cases. *Neuroradiology*. 2016;58(10):997–1004. DOI: 10.1007/s00234-016-1731-9
25. Anadure R.K., Mohimen A., Saxena R. et al. A study on the clinical and angiographic spectrum of spontaneous extracranial dissections in the cerebral vasculature. *J. Neurosci. Rural. Pract*. 2018;9(3):344–349. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp.540_17
26. Sporns P.B., Niederstadt T., Heindel W. et al. Imaging of spontaneous and traumatic cervical artery dissection : comparison of typical ct angiographic features. *Clin. Neuroradiol*. 2019;29(2):269–275. DOI: 10.1007/s00062-018-0666-4
27. Ikeda H., Sano N., Torikoshi S. et al. Dissection of the vertebral artery fenestration limb presenting with occlusion after rupture. *World Neurosurg*. 2020;135:324–329. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.12.133
28. Shibahara T., Yasaka M., Wakugawa Y. et al. Improvement and aggravation of spontaneous unruptured vertebral artery dissection. *Cerebrovasc. Dis. Extra*. 2017;7(3):153–164. DOI: 10.1159/000481442
29. Felice Pecoraro, Ettore Dinoto, David Pakeliani et al. Endovascular Treatment of Spontaneous Internal Carotid Artery Dissection with Proximal Embolic Protection Device. *Ann. Vasc. Surg*. 2020;66:667. e9–667.e14. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.12.019
30. Cannon Ch.P., Gropper S., Bhatt D.L. et al. Design and rationale of the RE-DUAL PCI trial: a prospective, randomized, phase 3b study comparing the safety and efficacy of dual antithrombotic therapy with dabigatran etexilate versus warfarin triple therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation who have undergone percutaneous coronary intervention with stenting. *Clin. Cardiol*. 2016;39(10):555–564. DOI: 10.1002/clc.22572
31. Dahal Kh., Mosleh W., Almnajam M. et al. NOAC-Based dual therapy versus warfarin-based triple therapy after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc. Revasc. Med*. 2020;21(10):1202–1208. DOI: 10.1016/j.carrev.2020.03.012
32. Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Суковатых М.Б. Эндоваскулярная хирургия тромбоза глубоких вен. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2023;2:79–85. [Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Sukovatykh M.B. Endovascular surgery of deep vein thrombosis. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2023; 2:79–85. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202302179
33. Khan S.U., Osman M., Khan-Dual M.U. et al. Versus triple therapy for atrial fibrillation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med*. 2020;172(7):474–483. DOI: 10.7326/M19-3763
34. Ten Berg J.M., de Veer A., Oldgren J. et al. Switching of oral anticoagulation therapy after pci in patients with atrial fibrillation: The RE-DUAL PCI Trial Subanalysis. *JACC Cardiovasc. Interv*. 2019;12(23):2331–2341. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.08.039
35. Bagur R., Jolly S.S. et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Circ. Cardiovasc. Interv*. 2018;11(10):e007368. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007368

36. Aaqib H Malik, Srikanth Yandrapalli, Suchith S Shetty et. al. Meta-analysis of Dual Antiplatelet Therapy Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2020;15;127:25–29. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.027
37. Dominick J. Angiolillo¹, Matthew J. Price Antiplatelet and Anticoagulation Therapy in Percutaneous Coronary Intervention. *Interv. Cardiol. Clin.* 2017;6(1):xi–xii. DOI: 10.1016/j.iccl.2016.10.001
38. Bedjaoui A., Allal K., Lounes M.S. et. al. Intracoronary or intravenous abciximab after aspiration thrombectomy in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc. J. Afr.* 2019;30(1):45–51. DOI: 10.5830/CVJA-2018-063
39. Ahmed N Rgeeb , Hussein A Alsalkh , Ali Kadhim Radhi , Khalid Amber. Effect of Intravenous Abciximab on Coronary Flow Improvement After Re-vascularization in Primary Coronary Intervention and Short Term Impact. 2020 Aug;74(4):265–269. DOI: 10.5455/medarh.2020.74.265-269.
40. Rgeeb A.N., Alsalkh H.A. et al. Effect of Intravenous Abciximab on coronary flow improvement after re-vascularization in primary coronary intervention and short term impact. *Med. Arch.* 2020;74(4):265–269. DOI: 10.5455/medarh.2020.74.265-269.
41. Karathanos A., Lin Y., Dannenberg L. et al. Routine glycoprotein IIb/IIIa inhibitor therapy in st-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(11):1576–1588. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.05.003.
42. Dannenberg L., Wolff G., Naguib D. et al. Safety and efficacy of Tirofiban in STEMI-patients. *Int. J. Cardiol.* 2019;274:35–39. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.09.052
43. Fischer F., Buxy S., Kurz D.J. et al. Efficacy and safety of abbreviated eptifibatide treatment in patients with st-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2021;15;139:15–21. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.09.054
44. Певзнер Д.В., Староверов И.И., Самко А.Н. и др. Применение антагониста гликопротеинов IIb–IIIa монофрама при первичной ангиопластике у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2010;50 (6):22–26. [Pevzner D.V., Staroverov I.I., Samko A.M. et al. Glycoprotein IIb–IIIa antagonist monofram in primary angioplasty of patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Cardiology*. 2010;50 (6):22–26. (In Russian)].
45. Суковатых Б.С., Середицкий А.В., Мурадян В.Ф., Азаров А.М., Суковатых М.Б., Лапинас А.А. Результаты лечения позднего проксимального тромбоза глубоких вен регионарным катетерным тромболизом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023;(1):61–66. [Sukovatykh B.S., Sereditsky A.V., Muradyan V.F., Azarov A.M., Sukovatykh M.B., Lapinas A.A. Results of treatment of late proximal deep vein thrombosis by regional catheter thrombolysis. *Surgery. Magazine named after N.I. Pirogov*. 2023;(1):61–66. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202301161
46. Pu J., Ding S., Ge H. et al. Efficacy and safety of a pharmacoinvasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in st-segment-elevation myocardial infarction: EARLY-MYO Trial (Early routine catheterization after alteplase fibrinolysis versus primary PCI in acute ST-segment-elevation myocardial infarction). *Circulation*. 2017;136(16):1462–1473. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.117.030582
47. Kocayigit I., Yaylaci S., Osken A., Aydın E. et al. Comparison of effects of thrombolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction on in-hospital, six-month, and one-year mortality. *Arch. Med. Sci. Atheroscler. Dis.* 2019;4:e82–e88. DOI: 10.5114/amsad.2019.85378. eCollection 2019
48. Vyshlov E.V., Avetisyan V.Y., Kuzeleva E.A. et al. In-hospital and long-term results of delayed percutaneous coronary intervention after successful thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Adv. Gerontol.* 2018;31(1):121–125.
49. Bawaskar H.S., Bawaskar P.H., Bawaskar P.H. Preintensive care: Thrombolytic (streptokinase or tenecteplase) in ST elevated acute myocardial infarction at peripheral hospital. *J. Family Med. Prim. Care*. 2019;8(1):62–71. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe.297_18
50. Soleimani M., Soleimani A., Roohafza H. et al. The comparison of procedural and clinical outcomes of thrombolytic-facilitated and primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI): Findings from PROVE/ACS study. *ARYA Atheroscler.* 2020;16(3):123–129. DOI: 10.22122/arya.v16i3.1869
51. Hathi V., Anadkat M. A Comparative study of in-hospital outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with and without diabetes mellitus, after thrombolytic therapy; in government hospital of Rajkot, Gujarat, India. *J. Assoc. Physicians India*. 2017;65(11):22–25.
52. Joy E.R., Kurian J., Gale C.P. Comparative effectiveness of primary PCI versus fibrinolytic therapy for ST-elevation myocardial infarction: a review of the literature. *J. Comp. Eff. Res.* 2016;5(2):217–26. DOI: 10.2217/ceer-2015-0011
53. Mallidi J.R., Robinson P., Visintainer P.F. et al. Comparison of anti-thrombotic agents during urgent percutaneous coronary intervention following thrombolytic therapy: A retrospective cohort study. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2017;15;90(6):898–904. DOI: 10.1002/ccd.27042
54. Zia-Behbahani M., Hossein H., Kojuri J. et al. Tenecteplase Versus Reteplase in Acute Myocardial Infarction: A Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Iran. J. Pharm. Res.* 2019;18(3):1622–1631. DOI: 10.22037/ijpr.2019.1100743
55. Armstrong PW, Bogaerts K, Welsh R. et al. The Second Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM-2) study optimizing pharmacoinvasive reperfusion strategy in older ST-elevation myocardial infarction patients. *Am. Heart J.* 2020;226:140–146. DO : 10.1016/j.ahj.2020.04.029

Поступила 13.10.2023
Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Суковатых Борис Семенович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>
Боломатов Николай Владимирович — д-р мед. наук, профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгеноваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>
Сидоров Дмитрий Викторович — канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Орловская областная клиническая больница, <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>
Суковатых Михаил Борисович — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0003-1907-4395>

Information about the authors

Boris S. Sukovatykh — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>
Nikolay V. Bolomatov — Head of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Kursk City Emergency Hospital, <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>
Dmitry V. Sidorov — Cand. of Sci. (Med.), doctor of the Department of X-ray surgical methods of diagnosis and treatment, Oryol Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>
Mikhail B. Sukovatykh — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-1907-4395>

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Далинин В.В., Борисов И.А., Горин Д.Ю.

БЕСШОВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА. 100 ИМПЛАНТАЦИЙ И 10 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЙ

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

Протезирование аортального клапана уже многие годы является признанным «золотым стандартом» в лечении аортального порока. В то же время все большей доле больных требуются сочетанные хирургические вмешательства в дополнение к протезированию аортального клапана. В настоящее время оперативная летальность при изолированном аортальном стенозе варьирует в пределах 3–8% у пациентов низкого риска моложе 70 лет и между 5 и 11% у «возрастных пациентов», достигая 15% в случаях сочетанных вмешательств на сердце. Применение бесшовных клапанов для открытой имплантации требует тщательного анализа ближайших и отдаленных результатов их использования и сравнения с результатами стандартных методов протезирования. **Материал и методы.** Разработанный дизайн исследования представляет собой сравнительное проспективно-ретроспективное исследование по оценке вмешательств с использованием разных видов биологических протезов при поражении аортального клапана в сочетании с сопутствующей кардиальной патологией и без таковой. В исследование были включены пациенты старше 65 лет с аортальным стенозом, которым было выполнено протезирование аортального клапана с применением бесшовных биологических протезов. В качестве группы сравнения для анализа ключевых результатов хирургического лечения использовались данные пациентов с имплантированными шовными биологическими клапанами. Сравнение проводилось по следующим показателям: интраоперационные показатели, количество и характер послеоперационных осложнений, выживаемость, свобода от репротезирования, динамика трансаортального градиента, гемодинамические характеристики за весь срок наблюдения. **Результаты.** В результате в группе пациентов с имплантированными бесшовным клапаном отмечалось низкое количество послеоперационных осложнений, более быстрое восстановление, достоверно более низкие показатели смертности, более высокая свобода от клапансвязанных осложнений как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. **Выводы.** Применение бесшовных протезов вполне оправдано для протезирования аортального клапана и более безопасно по сравнению со стандартными шовными клапанами при отсутствии противопоказаний. Хирургическое лечение пациентов с аортальным стенозом с применением бесшовных клапанов привело к значительному клиническому улучшению у большинства из них, а уровень характерных осложнений оказался достоверно ниже. Простота и воспроизводимость самой процедуры, быстрый процесс обучения, безусловно, могут способствовать более широкому и активному внедрению данной технологии в клиническую практику.

Ключевые слова: протезирование аортального клапана; бесшовный биологический протез; Perceval S.

Для цитирования: Далинин В.В., Борисов И.А., Горин Д.Ю. Бесшовные биологические протезы аортального клапана. 100 имплантаций и 10 лет наблюдений. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):323–330.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-323-330>

Для корреспонденции: Далинин Вадим Вадимович — e-mail: vdalinin@mail.ru

Vadim V. Dalinin, Igor A. Borisov, Dmitry Yu. Gorin

AORTIC VALVE SUTURELESS BIOPROTHESIS. 100 IMPLANTATIONS AND 10 YEARS OF OBSERVATION

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

Aortic valve replacement has long been recognized as the “gold standard” in the treatment of aortic valve disease. However, an increasing number of patients require combined surgical interventions in addition to aortic valve replacement. Currently, operative mortality in isolated aortic stenosis ranges from 3–8% in low-risk patients younger than 70 years and between 5 and 11% in “elderly patients”, reaching 15% in cases of combined heart interventions. The use of sutureless valves for open implantation requires careful analysis of the short-term and long-term outcomes of their use and comparison with the results of standard prosthetic methods. **Material and methods.** The study design is a comparative prospective-retrospective study evaluating interventions using different types of biological prostheses for aortic valve disease in combination with associated cardiac pathology and without it. The study included patients over 65 years old with aortic stenosis who underwent aortic valve replacement using sutureless biological prostheses. Key surgical treatment outcomes were compared with data from patients implanted with sewn biological valves. Comparison was made based on intraoperative parameters, the number and nature of postoperative complications, survival, freedom from reoperation, dynamics of transaortic gradient, hemodynamic characteristics throughout the observation period. **Results.** In the group of patients with implanted sutureless valves, there was a low number of postoperative complications, faster recovery, significantly lower mortality rates, higher freedom from valve-related complications in both short-term and long-term postoperative periods. **Conclusions.** The use of sutureless prostheses is justified for aortic valve replacement and is safer compared to standard sewn prostheses in the absence of contraindications. Surgical treatment of patients with aortic stenosis using sutureless valves led to significant clinical improvement in most cases, with significantly lower rates of typical complications. The simplicity and reproducibility of the procedure, rapid learning process can undoubtedly contribute to a wider and more active implementation of this technology in clinical practice.

Key words: *aortic valve replacement; sutureless biological prosthesis; Perceval S.*

For citation: Dalinin V.V., Borisov I.A., Gorin D.Yu. Aortic valve sutureless bioprosthesis. 100 implantations and 10 years of observation. *Kinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):323–330. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-323-330>

For correspondence: Vadim V. Dalinin — e-mail: vdalinin@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.01.2024

Accepted 20.02.2024

С появлением и дальнейшим совершенствованием механических и биологических протезов клапанов их замена вошла в рутинную практику хирургического лечения пациентов с аортальным стенозом и уже многие годы является признанным «золотым стандартом» в лечении данной патологии [1]. При этом все большей доле больных требуются сочетанные хирургические вмешательства в дополнение к протезированию аортального клапана (АК) [2]. В настоящее время оперативная летальность при изолированном аортальном стенозе варьирует в пределах 3–8% у пациентов низкого риска моложе 70 лет и между 5 и 11% у «возрастных пациентов», достигая 15% при сочетанных вмешательствах на сердце [3, 4].

Общепризнано, что у пациентов старше 65 лет следует использовать биологические клапаны [5]. Выбор типа протеза клапана у таких пациентов (стандартный, бесшовный, транскатетерная имплантация аортального клапана) определяется состоянием аорты, необходимостью выполнения сопутствующих вмешательств на сердце и тяжестью общего состояния.

Транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) продемонстрировала хорошие результаты у пациентов высокого риска как при трансфеморальном, так и при антеградном трансапикальном доступе [6–8]. Доложенная 30-дневная летальность варьирует между 5 и 15% и является приемлемой, когда сравнивается с риском, рассчитанным по EuroSCORE (20–35%) и STS Score, хотя EuroSCORE несколько переоценивает операционный риск [9]. Основной проблемой данного метода остаются параклапанные фистулы, которые наблюдаются достаточно часто и признаны влияющими на отдаленную выживаемость. Также ТИАК присущи такие специфические осложнения, как материальная эмболия и нарушения проводимости [10, 11].

Параллельно с развитием транскатетерных методов в клиническую практику стали внедряться и приобретают все большую популярность бесшовные протезы, предназначенные для открытой имплантации. Они позволяют избегать известных осложнений, присущих транскатетерным методам, и в то же время расширяют возможности для выполнения сочетанных вмешательств, а также клинических ситуаций, при которых ТИАК невыполнима или противопоказана. И, по последним данным, обеспечивают достоверно более высокую выживаемость [10].

Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что бесшовные клапаны для открытой имплантации должны занять свое достойное место в ряду устройств, применяемых для коррекции аортального по-

рока у пациентов пожилого и старческого возраста, а произойти это может только после тщательного анализа ближайших и отдаленных результатов их использования.

Материал и методы

Исследование представлено как проспективно-ретроспективный анализ вмешательств с использованием бесшовных биологических протезов при поражении аортального клапана в сочетании с сопутствующей кардиальной патологией и без таковой.

Были отобраны пациенты старше 65 лет с аортальным стенозом ($n = 100$), которым было выполнено протезирование аортального клапана с применением бесшовного биологического протеза аортального клапана (БПАК).

С 2013 по 2023 г. 100 пациентам с указанной патологией аортального клапана имплантирован бесшовный протез аортального клапана Perceval S. Имплантация выполнялась в соответствии с требованиями производителя к подбору пациентов, скорректированными нашими исследованиями [12]. Перед имплантацией хирурги проходили теоретический курс обучения и практические занятия по установке протезов на свиных сердцах.

При наличии сопутствующей кардиальной патологии пациентам выполнялись аортокоронарное шунтирование, резекция аневризмы левого желудочка, пластика митрального клапана.

Пациентам, которым технически было невозможно имплантировать биопротезы Perceval S, устанавливались вшиваемые биологические клапаны. Для определения показаний к применению бесшовного биопротеза использовали разработанные нами критерии [12].

Средний возраст пациентов составил $72,9 \pm 7,9$ года. Показанием к выполнению протезирования АК явились дегенеративные атеросклеротические изменения аортального клапана с формированием выраженного или критического стеноза. Клиническая характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1.

Целью исследования было оценить безопасность и эффективность использования биологического протеза Perceval S и проанализировать опыт применения данного клапана у пациентов старше 65 лет с аортальным стенозом, для чего были сформированы следующие конечные точки исследования.

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности и безопасности биологического клапана Perceval S с точки зрения послеоперационных осложнений, гемодинамических характеристик и смертности в течение всего срока наблюдения (120 мес.).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Клиническая характеристика Clinical characteristics	Группа БПАК SAVP (sutureless aortic valve prosthesis) group, n = 100
Возраст (годы); ср (SD) Age (years), avg. (SD)	75 ± 5,2
Пол м/ж, n Gender m/f, %	31/19
Ожирение, % Obesity, %	4
ИБС, % IHD (Ischemic Heart Disease), %	50
ППТ, м² ср. (SD) BSA (Body Surface Area), m² avg. (SD)	1,9 ± 0,18
ХОБЛ, % COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), %	4
Сахарный диабет 2-го типа, % Type 2 Diabetes Mellitus, %	6
Дооперационное ОНМК, % Preoperative ACA (acute cerebrovascular accident), %	2
Мультифокальный атеросклероз, % Multifocal Atherosclerosis, %	4
F-индекс, n F-index, n	4 – 94 3 – 4 2 – 2
Риск летального исхода по STS-score, % ср. (SD) Risk of lethal outcome according to STS-score, % avg. (SD)	8,7 ± 1,2
Операционный риск по EuroSCORE II, % ср. (SD) Operative risk according to EuroSCORE II, % avg. (SD)	6,9 ± 2,7
NYHA III–IV, %	10
Средняя ФВ ЛЖ, % ср. (SD) Average LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction), % avg. (SD)	60,1 ± 7,1
Ср.иЭПО. см²/кг; ср. (SD) Mean iEPO, cm²/kg (SD)	0,72 ± 0,23
Масса ЛЖ, г; ср. (SD) LV mass, g; avg. (SD)	255 ± 77,6
Дооперационный средний трансаортальный градиент, мм рт. ст.; ср. (SD) Preoperative mean transaortic gradient, mmHg; avg. (SD)	41,1 ± 8,2
Дооперационный пиковый трансаортальный градиент, мм рт. ст.; ср. (SD) Preoperative peak transaortic gradient, mmHg; avg. (SD)	67,9 ± 11,5
Диаметр фиброзного кольца АК, мм; ср. (SD) Aortic annulus fibrosis diameter, mm; avg. (SD)	22,8 ± 0,5
Дооперационная аортальная регургитация > 2+, n Preoperative aortic regurgitation, n	1

Примечание: ППТ — площадь поверхности тела; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иЭПО — индекс эффективной площади открытия.
Note: BSA — Body Surface Area, LVEF — Left Ventricular Ejection Fraction; iEPO — Index of Effective Orifice Area.

Вторичными конечными точками исследования считали гемодинамические характеристики, клинический статус пациентов и смертность за все время наблюдения после имплантации биологического клапана Perceval S. Все пациенты из исследуемой группы были оперированы с применением стандартной срединной стернотомии в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии с пережатием аорты. Помимо изолированного протезирования аортального клапана (ПАК), также выполняли вмешательства на коронарных артериях, митральном клапане, левом желудочке и по поводу фибрилляции предсердий (табл. 2).

Методы статистической обработки

Все демографические и клинические характеристики, а также операционные данные пациентов сведены в форме таблиц в формате *.xls и обобщены с помощью описательной статистики. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10 (Eureca, Borland, США). Сформированные группы были проверены на нормальность распределе-

ния показателей. При нормальном распределении определяли среднее значение и его стандартное отклонение. При распределении, отличающемся от нормального,

Таблица 2. Виды вмешательств
Table 2. Types of interventions

Операция Operation	Количество, абс. Quantity, abs.
ПАК (изолированно) AVP (isolated)	44
ПАК + АКШ AVP + CABG	42
ПАК + РЧА ФП AVP+RFA AF	8
ПАК + ПАЛЖ + АКШ AVP + PALV + CABG	2
ПАК + ПЛМК + АКШ AVP + MVP + CABG	4
Всего Total	100

Примечание: ПАК — протезирование аортального клапана; АКШ — аортокоронарное шунтирование; РЧА — радиочастотная абляция; ПАЛЖ — постинфарктная аневризма левого желудочка; ПЛМК — пластика митрального клапана.
Note: AVP — aortic valve replacement; CABG — arteria coronaria bypass manu; RFA — radiofrequency ablatio; PALV — post-infarctum aneurysm left ventricular; MVP — tricuspides valvae reparatione.

использовали методы непараметрической статистики с вычислением медианы и межквартильных интервалов. Количественные переменные представлены в виде средних величин со стандартным отклонением и сравнивались с помощью t-теста. Категорийные переменные указаны в процентах. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью теста Фишера и критерия хи-квадрат (χ^2). Для корректного отображения полученных данных с целью избежать ложных и необоснованных интерпретаций, возможных при получении одинаковых результатов статистического анализа, использовалось графическое отображение распределения совокупностей, наиболее адекватно отражающих суть исследуемых процессов (метод «квартета Энскомба»). Кривые выживаемости построены с использованием модели пропорционального риска по методу Каплана–Мейера на основе всех имеющихся исходных данных в течение всего периода наблюдения, в том числе и по достижению «конечных точек» исследования. Различия в частоте наступления событий в группах оценивались с помощью логарифмического рангового критерия. Линейные показатели осложнений рассчитывали как отношение количества событий к количеству пациенто-лет. Обобщенные гемодинамические данные выражены как средние значения со стандартным отклонением. Также использовались: дисперсионный анализ, логистическая регрессия. Значения p менее 0,05 считали статистически значимыми.

Операционные данные

Во всех случаях операций протезы были адекватно имплантированы под контролем зрения, что подтверж-

дено интраоперационной чреспищеводной эхокардиографией (ЧПЭхоКГ). 42 пациентам выполнено также аортокоронарное шунтирование (АКШ). 8 пациентам дополнительно проведена радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен. В двух случаях протезирование аортального клапана сочеталось с пластикой левого желудочка (ЛЖ) по поводу постинфарктной аневризмы левого желудочка (ПАЛЖ) и АКШ, в четырех случаях — с пластикой митрального клапана опорным кольцом и аортокоронарным шунтированием. Интраоперационные данные по группе исследования представлены в табл. 3.

В табл. 3 наглядно показано время пережатия аорты и искусственного кровообращения (ИК). Это актуально для пациентов пожилого и старческого возраста, особенно в случаях как изолированного протезирования (ПАК), так и сочетанных с ПАК операций на сердце (ПАК+).

В табл. 4 интраоперационные данные представлены в сравнении с аналогичными результатами крупных многоцентровых исследований.

В сравнении с аналогичными показателями в крупных многоцентровых исследованиях нам удалось добиться почти тех же временных показателей. Имеющаяся недостоверная разница может быть объяснена различным количеством пациентов в упомянутых исследованиях, а отсюда — различным опытом.

Разница в количестве пациентов между оригинальным и упомянутыми исследованиями составляет десятки раз, а показатели разнятся не существенно. Это говорит о том, что процедура имплантации БПАК легко воспроизводима, особенно учитывая, что первые имплантации выполняются под руководством протектора.

Таблица 3. Операционные данные

Table 3. Operational data

Изолированное ПАК Isolated AVP		ПАК + AVP +	
Время пережатия аорты (ср., SD), мин Aortic compression time (average, SD), min	Время ИК (ср., SD), мин Artificial circulation (AC) time, min	Время пережатия аорты (ср., SD), мин Aortic compression time (average, SD), min	Время ИК (ср., SD), мин Artificial circulation (AC) time, min
33,0 ± 11	55,3 ± 19,8	62,2 ± 19,5	90,6 ± 24,0

Таблица 4. Сравнение операционных данных имплантации БПАК по данным литературы и оригинального исследования

Table 4. Comparison of the operational data of SAVP implantation according to the literature and the original study

Автор (год) Author (year)	Годы наблюдения Years of observation	Количество пациентов Number of patients	Изолированное ПАК Isolated AVP		ПАК + сочетанное вмешательство AVP + combined interventions	
			время пережатия аорты (ср., SD), мин aortic compression time (average, SD), min	время ИК (ср., SD), мин artificial circulation (AC) time, min	время пережатия аорты (ср., SD), мин aortic compression time (average, SD), min	время ИК (ср., SD), мин artificial circulation (AC) time, min
Shrestha et al. (2016) [8]	2007–2012	730	30,8 (10,8)	50,8 (19)	51,5 (23,6)	79,5 (33)
Laborde et al. (2015) [8]	2010–2013	658	32,4 (10,9)	53,4 (20)	52,9 (23,3)	79,1 (29)
ЦВКГ (2023)	2013–2023	100	33,0 (11)	55,3 (19,8)	62,2 (19,5)	9,6 (24,0)

Меньшее время ИК и пережатия аорты (Ао) достигались в основном за счет уменьшения времени, затраченного на имплантацию.

Результаты

В ближайшем послеоперационном периоде фиксировали ряд осложнений (табл. 5).

Одна больная умерла в первые сутки после операции. У пациентки помимо критического стеноза АК имелись устьевая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА) и субокклюзия ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Предположительно, переоперационно у пациентки развился фатальный инфаркт миокарда.

В ближайшем послеоперационном периоде количество послеоперационных и клапан-ассоциированных осложнений у пациентов с имплантированными бесшовными клапанами Perceval S было значимо низким, что не могло не отразиться на более быстром восстановлении пациентов пожилого возраста после перенесенной операции. На госпитальном этапе летальных исходов не было. Также не выявлено дислокации протеза, тромбэмболических явлений, параклапанных фистул и дисфункции протеза клапана.

Максимальный срок наблюдения после имплантации БПАК к настоящему времени составляет 10 лет. По протоколу исследования больных с БПАК оценивали через 3, 6, 12 мес. и затем ежегодно в течение всего срока наблюдения. Из 100 пациентов наблюдаемой группы были оценены 72 пациента. Среднее время наблюдения составило 8,1 года.

Таблица 5. Основные послеоперационные осложнения
Table 5. The main postoperative complications

Послеоперационные осложнения Postoperative complications	БПАК SAVP
AV-блокада, временная ЭКС, ср% (абс.) AV block, temporary pacemaker, mean % (abs.)	0
Нарушения ритма (ФП), ср% (абс.) Rhythm disturbances (AF), mean % (abs.)	10
Эмболические явления, ср% (абс.) Embolic events, mean % (abs.)	0
Перикардит, ср% (абс.) Pericarditis, mean % (abs.)	10
ПКФ, ср% (абс.) CABG, mean % (abs.)	0
ОПН, ср% (абс.) CPB, mean % (abs.)	0
ОНМК, ср% (абс.) ACA (acute cerebrovascular accident), mean %, (abs.)	0
Постоянный ЭКС, ср% (абс.) Permanent pacemaker, mean % (abs.)	0
Трансфузия крови (дозы), ср% (абс.) Blood transfusion (doses), mean % (abs.)	0
Кровотечение, ср% (абс.) Bleeding, mean % (abs.)	0
Операционная летальность, ср% (абс.) Operative mortality, mean % (abs.)	0
Госпитальная летальность, ср% (абс.) Hospital mortality, mean % (abs.)	2

Таблица 6. Гемодинамические показатели (ЭхоКГ) пациентов обеих групп — БПАК и ВПАК
Table 6 Hemodynamic parameters (EchoCG) of patients of both groups — SAVP and IAVP

Показатель Indicator	Вид протеза Type of prosthesis	До операции Before surgery	При выписке At discharge	3–6 мес. 3–6 months	12 мес. 12 months	24 мес. 24 months	64 мес. 64 months	75 мес. 75 months	120 мес. 120 months
ФВ ЛЖ, ср.% (ср., SD) LV EF, mean% (avg. SD)	БПАК SAVP	60,1 (7,1)	58,4 (11,2)	60,7 (9,9)	61,4 (9,9)	63,0 (8,5)	64,0 (8,5)	64,0 (6,5)	64,0 (6,5)
	ВПАК IAVP	62,1 (5,3)	57,2 (11,2)	59,5 (6,9)	61,4 (9,9)	63,0 (8,5)	64,0 (8,5)	64,0 (6,5)	64,0 (6,5)
Град. ср. (мм рт. ст.) (ср., SD) Mean gradient (mmHg) (avg. SD)	БПАК SAVP	41,1 (8,2)	8,9 (4,4)	8,5 (4,3)	8,2 (4,7)	7,9 (3,9)	8,0 (3,0)	7,8 (2,9)	7,8 (2,9)
	ВПАК IAVP	42,6 (7,0)	15,1 (6,4)	14,1 (6,4)	14,1 (6,4)	13,1 (6,4)	12,1 (6,4)	12,1 (6,4)	12,1 (6,4)
Град. пик. (мм рт. ст.) (ср., SD) Peak gradient (mmHg) (avg. SD)	БПАК SAVP	67,9 (11,5)	15,1 (6,4)	14,1 (6,4)	14,1 (6,3)	13,1 (6,1)	12,1 (6,8)	12,1 (6,1)	12,1 (6,1)
	ВПАК IAVP	66,3 (11,9)	20,5 (3,2)	20,1 (2,2)	19,5 (2,4)	18,5 (2,9)	18,5 (3,1)	17,9 (3,2)	17,9 (3,2)
иЭПО, см ² /м ² (ср., SD) iEPA, cm ² /m ² (avg. SD)	БПАК SAVP	0,72 (0,23)	1,52 (0,39)	1,51 (0,37)	1,55 (0,37)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)	1,70 (0,46)
	ВПАК IAVP	0,7 (0,19)	1,32 (0,39)	1,31 (0,37)	1,35 (0,37)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)	1,50 (0,46)
Масса ЛЖ (г) (ср) LV mass (g) (mean)	БПАК SAVP	255	238,6	216,2	216,6	188,6	188,6	188,6	188,6
	ВПАК IAVP	248,5	247,6	245,8	244,3	220,4	219,3	205,6	205,6

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иЭПО — индексированная эффективная площадь отверстия клапана.
Note: LV EF — left ventricular ejection fraction; iEPA — indexed effective orifice area of the valve.

Пациенты были проанализированы по выживаемости, гемодинамическим характеристикам протеза, свободе от параклапанных фистул и репротезирования. Произведено сравнение по перечисленным показателям с пациентами того же срока наблюдения, которым были имплантированы вшиваемые биологические протезы аортального клапана (ВПАК).

Гемодинамические показатели до и после оперативного вмешательства, а также за время наблюдения, представлены в табл. 6.

Как видно из таблицы, гемодинамические характеристики пациентов после имплантации бесшовных протезов АК (БПАК) превосходят таковые при использовании каркасных биологических протезов (ВПАК), хотя разница и не достигла уровня статистической значимости.

Так, максимальный трансортальный градиент (средний показатель по БПАК для всех размеров клапанов) изменился с 72,0 мм рт. ст. до операции до 15,1 мм рт. ст. в послеоперационном периоде. В отдаленные сроки после операции показатель продолжает опускаться, достигая к 4-му году наблюдения 12,1 мм рт. ст.

В группе ВПАК максимальный трансортальный градиент с предоперационного 74,0 мм рт. ст. снизился до 20,5 мм рт. ст. и к 4-му году наблюдения достигал значения 17,9 мм рт. ст. При этом следует учитывать, что в группе ВПАК были как перикардиальные, так и свиные биологические клапаны (рис. 1).

Динамика более быстрого регресса гипертрофии ЛЖ в группе БПАК (рис. 2) свидетельствует о менее выраженной «травме» сердца в целом (достоверно ниже время ИК и пережатия аорты, бесшовность).

По функциональной классификации NYHA уже в первый год после операции улучшение было отмечено у 97% пациентов группы БПАК (до операции NYHA IV–III, после операции — NYHA II–I), у 3% пациентов отмечено лишь незначительное улучшение, что было связано с прогрессированием сопутствующей некардиальной патологии. В группе ВПАК соотношение выглядело следующим образом: значительное улучшение было отмечено у 85% пациентов (до операции NYHA IV–III, после операции NYHA II–I), а у 15% пациентов улучшение не отмечено.

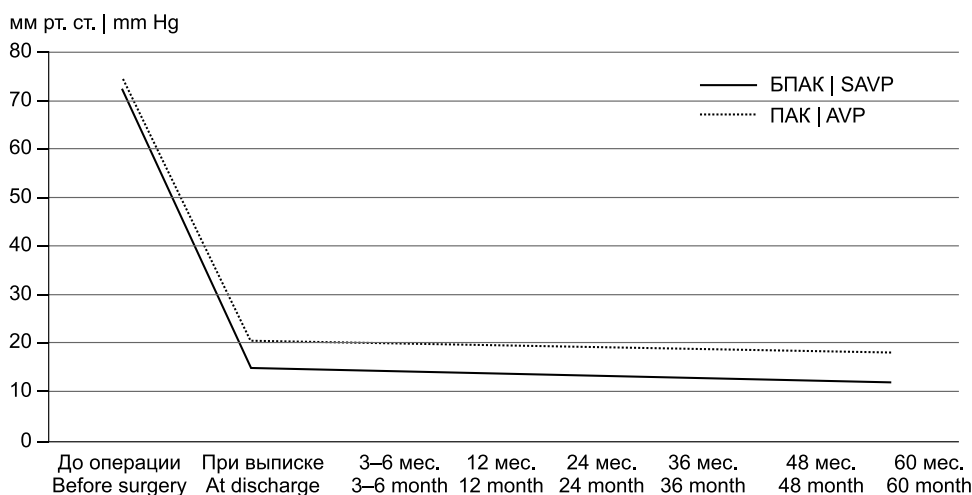


Рис. 1. Динамика максимального трансортального градиента в обеих группах

Fig. 1. Dynamics of the maximum transaortic gradient in both groups

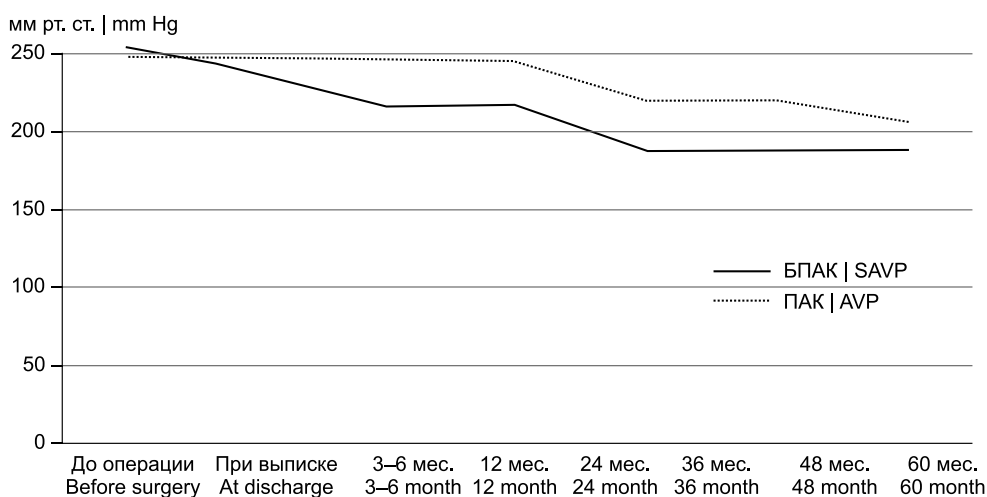


Рис. 2. Динамика регресса массы миокарда ЛЖ после устранения аортального стеноза в обеих группах

Fig. 2. Dynamics of regression of LV myocardial mass after elimination of aortic stenosis in both groups

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (ВПАК) в одном случае в отдаленном периоде потребовалось выполнить репротезирование АК — причиной послужили дегенеративные явления на биопротезе АК. В группе пациентов с имплантированными БПАК за все время наблюдения необходимости в репротезировании не возникло.

В результате свобода от повторных вмешательств на АК составила 100% в группе БПАК и 98% — в группе ВПАК.

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (ВПАК) за время наблюдения осложнения ишемического генеза со стороны головного мозга выявлены у 2 пациентов при нормальных цифрах МНО в первые 6 мес. после операции и у 4 пациентов в первые 2 года после отмены варфарина. У одного пациента отмечались эмболические явления со стороны почек через 2 года после операции.

В группе пациентов с имплантированными бесшовными ПАК (БПАК) за все время наблюдения не было выявлено осложнений эмболического генеза как со стороны головного мозга, так и других органов. В результате свобода от ишемических событий составила 100% в группе БПАК и 86% — в группе ВПАК.

В группе пациентов с вшиваемыми протезами АК (ВПАК) в процессе наблюдения выявлены параклапанные фистулы с уровнем регургитации до 2-й степени, развившиеся на 3-м, 6-м и 24-м месяце наблюдения (3 пациента). Все эти пациенты отмечали длительные эпизоды необоснованного подъема температуры тела, хронологически совпадающие с появлением параклапанной фистулы (ПКФ). Все параклапанные фистулы были выявлены в области правого коронарного синуса.

В группе пациентов с имплантированными бесшовными ПАК (БПАК) был выявлен один случай ПКФ с уровнем регургитации до 1-й степени. У данной пациентки на операции отмечался выраженный кальциноз сворота АК с переходом на фиброзное кольцо. При декальцинации не удалось сформировать ровную округлую площадку для фиксации манжеты протеза, что привело в результате к неплотному облганию манжетой протеза ригидного кальцинированного фиброзного кольца и в итоге — к формированию ПКФ (с минимальной степенью регургитации и без прогрессирования в динамике). В результате, свобода от параклапанных фистул составила 98% в БПАК и 94% в ВПАК.

Выживаемость за 10 лет наблюдения составила в группе пациентов с имплантированными БПАК 98% (умерло 2 пациента) и 86% (умерли 7 пациентов) в группе с вшиваемыми протезами АК (рис. 3). Лишь у одного пациента в группе 2 летальный исход был обусловлен проблемами, связанными с протезом клапана (клапан-ассоциированная смерть): развился протезный эндокардит АК с тяжелыми гемодинамическими расстройствами, приведшими к летальному исходу. У остальных пациентов причины смерти были связаны с сопутствующей некардиальной патологией (онкологические заболевания).

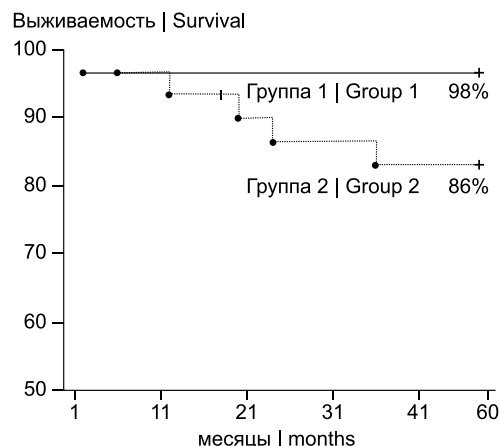


Рис. 3. Выживаемость в группах в отдаленном периоде

Fig. 3. Survival in the long-term period

Заключение

Применение бесшовных протезов вполне оправдано для протезирования АК и более безопасно по сравнению со стандартными вшиваемыми при отсутствии противопоказаний. Хирургическое лечение пациентов с АК с применением БПАК привело к значительному клиническому улучшению у большинства из них, что проявилось в изменении как функционального класса, так и порога толерантности к физической нагрузке, а уровень характерных осложнений оказался достоверно ниже.

Можно с достаточной долей уверенности заключить, что настоящее исследование способно развеять распространенные опасения, бытующие в кардиохирургическом сообществе в отношении бесшовных протезов АК, как то образование ПКФ и дислокация протеза в аорте и т.д.

Простота и воспроизводимость самой процедуры, быстрый процесс обучения, безусловно, могут способствовать более широкому и активному внедрению данной технологии в клиническую практику.

Бесшовные клапаны позволяют выполнить ПАК с достоверно более коротким временем ИК и пережатия аорты, используя различные доступы и при различной сопутствующей патологии у пациентов высокого риска [13]. Имеющиеся клинические данные позволяют считать, что данная технология имеет в некоторых исследованиях те же, а в других — меньшие показатели смертности и осложнений, чем при стандартном ПАК, но с лучшим гемодинамическим результатом. По результатам этих исследований бесшовные клапаны могут вытеснить вшиваемые биопротезы при стандартном ПАК при аортальном стенозе у пациентов пожилого и старческого возраста, а особенно — при наличии сопутствующих вмешательств на сердце (АКШ, ПЛМК и т.д.). Для пациентов с крайне высоким риском существуют бесшовные клапаны для закрытой имплантации (интервенционной), не требующие ИК. Тем не менее попытки расширить показания для ТИАК в сторону уменьшения возраста пациентов и использования у пациентов среднего и низкого операционного риска являются преждевременными [14].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chaikof E.L. The development of prosthetic heart valves — Lessons in form and function. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(14):1368–1371.
2. Крайнюков П.Е., Далинин В.В., Борисов И.А., Афонасков О.В. Первый опыт применения бесшовного протеза аортального клапана Perceval S. *Военно-медицинский журнал*. 2016;337:28–34. [Krayniukov P.E., Dalinin V.V., Borisov I.A., Afonaskov O.V. First experience of using a seamless aortic valve prosthesis Perceval S. *Military medical journal*. 2016;337:28–34. (In Russian)].
3. Hemmann K., Sirotina M., Rosa S. De., Ehrlich J.R., Fox H., Weber J. et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2013;17(2):359–364.
4. Lung B., Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W. et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2003;24(13):1231–1243.
5. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., Aboyans V. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38(36):2739–2791.
6. Thoma M., Schymik G., Walther T., Himbert D., Lefèvre T., Treede H. et al. Thirty-Day results of the SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*. 2010;122:62–9.
7. Zahn R., Gerckens U., Grube E., Linke A., Sievert H., Eggebrecht H. et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur. Heart J*. 2010;32:198–204.
8. Villa E., Messina A., Laborde F., Shrestha M., Troise G., Zannis K. et al. Challenge for Perceval: Aortic Valve Replacement With Small Sutureless Valves – A Multicenter Study. *Ann. Thorac. Surg*. 2015;99(4):1248–1254.
9. Kalavrouziotis D., Li D., Buth K.J., Légaré J.-F. The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) is not appropriate for withholding surgery in high-risk patients with aortic stenosis: a retrospective cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2009;4(1):32.
10. Qureshi S.H., Boulemden A., Szafranek A., Vohra H. Meta-analysis of sutureless technology versus standard aortic valve replacement

and transcatheter aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(2):463–471.

11. Sinning J.-M., Werner N., Nickenig G., Grube E. Challenges in transcatheter valve treatment: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2013;9(S):S72–S76.
12. Далинин В.В., Борисов И.А., Кузнецов А.Н., Андреев Д.Б. Протезирование аортального клапана биопротезом PERCEVAL S. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2017;18(4):30–36. [Dalinin V.V., Borisov I.A., Kuznetsov A.N., Andreev D.B. Prosthetics of the aortic valve with Perceval S bioprosthesis. *Clinical and experimental surgery. Magazine named after him. Akad. B.V. Petrovskogo*. 2017;18(4):30–36. (In Russian)].
13. Santarpino G., Pfeiffer S., Concistrè G., Fischlein T. Perceval S aortic valve implantation in mini-invasive surgery: The simple sutureless solution. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;15(3):357–360.
14. Santarpino G., Pietsch L.E., Jessl J., Pfeiffer S., Pollari F., Pauschinger M. et al. Transcatheter aortic valve-in-valve implantation and sutureless aortic valve replacement: two strategies for one goal in redo patients. *Minerva Cardioangica*. 2016;64(6):581–5.

Поступила 23.01.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Далинин Вадим Вадимович — д-р мед. наук, заслуженный врач РФ, заведующий отделением центра сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0002-4552-3513>

Борисов Игорь Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, Центр сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-9671-6852>

Горин Дмитрий Юрьевич — врач — сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии центра сердечно-сосудистой хирургии ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» Минобороны России.

Information about authors

Vadim V. Dalinin — Dr. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of the Center of Cardiovascular Surgery, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Russian Ministry of Defense, <https://orcid.org/0000-0002-4552-3513>

Igor A. Borisov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Center of Cardiovascular Surgery, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Russian Ministry of Defense, <https://orcid.org/0000-0001-9671-6852>

Dmitry Yu. Gorin — cardiovascular surgeon of the department of cardiac surgery, Center of Cardiovascular Surgery of the Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of the Ministry of Defense of Russia

Колеватова Л.А.¹, Овчинников Ю.В.², Гуляев Н.И.^{2,3,4}, Прохорчик А.А.^{2,3}, Эуро Л.Л.⁵

СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ СВОБОДНОГО ГЛЮТАТИОНА КРОВИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ООО «НТЦ «Курс», Московская обл., г.о. Истра, Россия

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Россия

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Минобрнауки РФ, Москва, Россия

⁵Исследовательская программа по изучению стволовых клеток и метаболизма, медицинский факультет, Университет Хельсинки, Хельсинки, Финляндия

Цель работы: изучение динамики концентрации метаболитов глутатиона в крови больных в остром периоде коронавирусной инфекции, а также их зависимости: между собой, с НАД⁺-метаболитами, выраженностью воспалительного ответа, преморбидного состояния. **Материал и методы.** Проанализированы изменения концентрации окисленных и восстановленных форм глутатиона и их соотношение, а также клинические и биохимические параметры, в том числе метаболиты НАД⁺ и НАДФ⁺, у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде. **Результаты.** Показано значительное снижение концентрации как восстановленной, так и окисленной форм глутатиона и повышение соотношения восстановленной к окисленной формам в сравнении с контролем. Отмечена положительная корреляционная связь выраженности дыхательной недостаточности к окисленной форме глутатиона и НАДФ⁺. Восстановленная форма глутатиона имела положительную корреляционную связь с концентрацией НАД⁺ и НАДФ⁺ и отрицательную корреляцию с наличием ожирения и концентрацией ферритина. **Заключение.** Впервые показано снижение концентрации компонентов ключевого фактора антиоксидантной защиты клеток — системы глутатиона у больных COVID-19, что открывает перспективы разработки методов лечения больных в активной фазе донорами сульфгидрильных групп.

Ключевые слова: COVID-19; глутатион; НАД⁺; НАД⁺(H); НАДФ⁺; анализ метаболитов глутатиона в крови; биохимические изменения крови при COVID-19.

Для цитирования: Колеватова Л.А., Овчинников Ю.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л. Снижение концентрации свободного глутатиона крови в острой фазе коронавирусной инфекции. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):331–337.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-331-337>

Для корреспонденции: Гуляев Николай Иванович — nig27@mail.ru

Lyubov A. Kolevatova¹, Yuri V. Ovchinnikov², Nikolay I. Gulyaev^{2,3,4}, Alexandr A. Prokhorchik^{2,3}, Lilia L. Euro⁵
A DECREASE IN THE CONCENTRATION OF FREE BLOOD GLUTATHIONE IN THE ACUTE PHASE OF CORONAVIRUS INFECTION

¹ООО "STC "Course", Moscow reg., Istra, Russia

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia Moscow, Russia

³National Medical Research Center of High Medical Technologies — A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Krasnogorsk, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

⁵Wartiovaara Lab & Stem Cells and Metabolism Research Program, Faculty of Medicine University of Helsinki, Helsinki, Finland

Aim of the study: to investigate the dynamics of glutathione metabolite concentrations in the blood of patients during the acute phase of coronavirus infection, as well as their dependencies on each other, on NAD⁺ metabolites, the severity of the inflammatory response, and pre-existing conditions. **Materials and methods.** Changes in the concentration of oxidized and reduced forms of glutathione and their ratio, as well as clinical and biochemical parameters, including NAD⁺ and NADPH⁺ metabolites, were analyzed in patients with new coronavirus infection COVID-19 during the acute phase. **Results.** A significant decrease in the concentration of both reduced and oxidized forms of glutathione and an increase in the ratio of reduced to oxidized forms compared to the control were demonstrated. A positive correlation was noted between the severity of respiratory failure and the oxidized form of glutathione and NADPH⁺. The reduced form of glutathione had a positive correlation with the concentration of NAD⁺ and NADPH⁺ and a negative correlation with the presence of obesity and ferritin concentration. **Conclusion.** For the first time, a decrease in the concentration of key components of the cell's antioxidant defense system — glutathione system — has been shown in patients with COVID-19, opening up prospects for the development of treatment methods for patients in the active phase using sulphydryl group donors.

Key words: COVID-19; glutathione; NAD⁺; NAD⁺(H); NADPH⁺; analysis of glutathione metabolites in blood; biochemical changes in blood with COVID-19.

For citation: Kolevatova L.A., Ovchinnikov Yu.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L. A decrease in the concentration of free blood glutathione in the acute phase of coronavirus infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):331–337.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-331-337>

For correspondence: Nikolai I. Gulyaev — e-mail: nig27@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Коронавирусная инфекция явилась серьезной медицинской и общественной проблемой, обуславливающей важность изучения ее клинических особенностей, механизмов патогенеза и поиска новых средств лечения.

Известно, что важным звеном любого патологического процесса является оксидативный стресс, и от адекватности работы внутриклеточных систем антиоксидантной защиты может зависеть исход заболевания.

Основой антиоксидантной защиты клеток, а также регулятором внутриклеточного метаболизма и окислительно-восстановительного состояния является система глутатиона. Уникальная роль глутатиона обусловлена наличием в его молекуле тиоловой группы. В клетке глутатион представлен тремя различными вариантами: восстановленный 98% (активный), окисленный (неактивный) и в виде ковалентных конъюгатов с различными экзо- и эндогенными соединениями, например белками (содержащими в своем составе остатки цистеина) [1].

В настоящее время изучены следующие функции системы глутатиона:

- 1) антиоксидантная защита — нейтрализация свободных радикалов кислорода, удаление перекиси водорода и липидов, восстановление активности других антиоксидантов (витаминов А и С);

- 2) регуляция внутриклеточного окислительно-восстановительного потенциала;

- 3) образование малотоксичных, легко экскретируемых конъюгатов с различными молекулами, в т.ч. лекарственными веществами;

- 4) глутатионизация белков с целью регуляции их активности, а также защиты от окисления [2];

- 5) участие в метаболизме и иммунном ответе клетки, так как он является кофактором многих ферментов, необходимых для синтеза лейкотриенов и простагландинов, продукции цитокинов, регуляции синтеза оксида азота [2] и др.;

- 6) передача сигналов генной экспрессии, участие в синтезе ДНК и белка, процессах размножения и апоптоза клеток;

- 7) участие в синтезе и транспортировке железосерных центров [3];

- 8) поддержание функциональной активности митохондрий [4, 5].

Важным показателем нормальной жизнедеятельности клетки, наряду с рН, температурой, напряжением кислорода и др., является соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона, называемое окислительно-восстановительным (редокс) потенциалом. Нормальное значение редокс-потенциала составляет 100/1.

В норме в различных компонентах клетки, и больше всего в митохондриях, происходит постоянная генерация активных форм кислорода (АФК), выполняющих роль сигнальных молекул и обладающих способностью менять активность определенных транскрипционных факторов, в том числе различных факторов противоинфекционной защиты клетки [6, 7].

В зависимости от исходного состояния редокс-статуса клетки одни и те же сигнальные молекулы могут оказывать активирующее, подавляющее или нейтральное действие на ДНК. Сигнальная функция АФК тесно связана с системой глутатиона. Нарушение регуляции редокс-статуса клетки является одним из патогенетических механизмов практически всех заболеваний.

В условиях любого патологического процесса возникает дисбаланс между генерацией и инактивацией АФК, нарушается баланс сигналинга и контроля [8], то есть развивается оксидативный стресс, что запускает процесс свободнорадикального окисления. В условиях же инфекционного процесса в ответ на внедрение инфекционного агента НАДФ(Н)-зависимая оксидаза клеточных мембран активирует продукцию перекиси водорода, инициируя как процессы сигналинга, так и процессы перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и др. [5, 9]. Процессы свободнорадикального и перекисного окисления внутриклеточных компонентов могут привести к гибели клетки, в частности, за счет нарушения процессов синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в митохондриях вследствие окисления белков цепи переноса электронов (ЦПЭ), содержащих в своем составе железосерные центры, которые наиболее подвержены процессу окисления за счет переменной валентности атома железа. На процессы репарации этих ферментов и защиты диссоциированных железосерных центров и расходуется в основном восстановленная форма глутатиона [3]. Снижение ее концентрации опосредованно приводит к торможению экспрессии генов, обеспечивающих процесс энергообеспечения, и в дальнейшем может инициировать запуск апоптоза клетки [10].

Восстановление окисленной формы глутатиона осуществляется ферментом глутатионредуктазой с участием НАДФ(Н) (никотинамидадениндинуклеотид-фосфат).

Таким образом, процессы активации иммунного ответа, продукции энергии и восстановления и поддержания нормального окислительно-восстановительного потенциала клетки в условиях нормы и патологии тесно взаимосвязаны между собой на разных уровнях (сигналинг, экспрессия генов, модификация активности ферментов и др.).

То есть для выживания клетки в условиях оксидативного стресса, сопровождающего любой патологический, в том числе инфекционный процесс, необходима достаточная концентрация восстановленной формы глутатиона и НАДФ(Н).

Однако данные о роли системы глутатиона в условиях различных патологических процессов ограничены. Мы также не встретили информации об изменениях системы глутатиона при коронавирусной инфекции.

Цель нашего исследования — изучение динамики концентрации окисленной и восстановленной форм глутатиона у больных в остром периоде коронавирусной инфекции, а также их зависимости между собой, НАД⁺-метаболитами, выраженностью воспалительного ответа, преморбидного состояния.

Материал и методы

Изучены образцы крови 14 больных различной степени тяжести новой коронавирусной инфекции (НКВИ), госпитализированных во временно созданное функциональное подразделение ФГБУ «Национальный медицинский центр высоких медицинских технологий — центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России по борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Группу составили 8 (57,2%) мужчин и 6 (42,8%) женщин, средний возраст $54,8 \pm 13,7$ года. Диагноз COVID-19 был установлен на основании клинических рекомендаций Минздрава России: сбор данных анамнеза, физикального осмотра, и далее в динамике — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК); мониторинг лабораторных и инструментальных показателей.

Длительность заболевания до момента забора крови на анализ составила 10 ± 5 дней.

По степени дыхательной недостаточности (ДН) отмечено следующее распределение: у 9 (64%) пациентов — ДН 0, у 2 (14%) — ДН 1 и у 3 (21%) — ДН 2.

Среднетяжелое течение отмечено у 9 (64%), тяжелое — у 2 (14%) и крайне тяжелое — у 3 (21%) больных. Тяжесть поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии: КТ1 — у 6 (42%), КТ2 — у 4 (28%), КТ3 — у 1 (7%) и КТ4 — у 3 (21%).

Отмечены следующие сопутствующие заболевания: у 4 (28%) больных патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь), у 7 (50%) имелась гипертоническая болезнь, у 2 (14%) — ИБС в форме стенокардии напряжения ФК2 и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, у 3 — (21%) сахарный диабет 2-го типа, ожирение — у 4 (28%), у 1 — ревматоидный артрит, у 3 — хроническая анемия.

Средний уровень креатинина 90 ± 26 (159–54) мкм/л, медиана 83 мкм/л, межквартильный интервал (МКИ) [78Q1; 05Q3]

Хроническая болезнь почек 1-й стадии отмечена у 6 (42%), 2-й стадии — у 7 (50%), 4-й стадии — у одного (7%) пациента.

Медиана лихорадочного периода 7,5 дня [МКИ]: [5–10] дней.

Температура тела $37,9 \pm 0,69$ °C, медиана 37,9 °C [МКИ]: [37,5–38,2] °C.

Уровень гемоглобина при поступлении 138 ± 18 г/л, у одного больного — 92 г/л.

Количество лейкоцитов при поступлении $5,26 \pm 1,6 \times 10^3$, медиана — 5×10^3 [МКИ]: $[4,4–6,0] \times 10^3$ в 1 мкл, в динамике наблюдалось нарастание числа лейкоцитов, максимально до 26 000 в 1 мкл у одного больного.

Значения ферритина при поступлении — $279,3 \pm 148$ мкм/л, в динамике — 363 ± 232 мкм/л. Снижение уровня ферритина у троих больных, у остальных — нарастание.

Данные ЭКГ: без патологии у 7 (50%), у 3 (21%) — синусовая тахикардия, у одного — синусовая брадикардия,

у двоих — изменение процессов реполяризации, у одного — фибрилляция предсердий.

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в той или иной степени в процессе заболевания отмечено практически у всех больных.

Кровь на анализ метаболитов глутатиона забирали в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), она экспонировалась до момента экстракции 24 ч при температуре 8 °C. После этого образцы были заморожены и экстракция проводилась из замороженных образцов.

Анализ проводился с использованием патентованного метода НАД⁺мед (www.nadmed.fi) в университете Хельсинки. Метод представляет собой вариант циклического энзиматического анализа с калориметрической детекцией.

Контрольная группа состояла из 48 доноров Красного Креста службы переливания крови Финской Республики, соответствующих по возрасту (50–60 лет). Образцы крови доноров забирались в момент донации крови.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.0 и GraphPad Prism Version 8. Категориальные переменные выражались в виде частот и процентов, а непрерывные переменные с нормальным распределением данных в виде среднего (М) и стандартного отклонения (m).

Для сравнений количественных показателей применяли медианы значений (Me) и межквартильные интервалы (Q25; Q75). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$. С целью выявления силы и направления связи между анализируемыми признаками был применен корреляционный анализ. Корреляция оценивалась на основе трех признаков: силы, направления и статистической значимости связи. При этом в качестве показателей оценки были взяты коэффициенты корреляции r Пирсона и R Спирмена, а также уровень их значимости p .

По критерию силы связь считалась слабой тогда, когда коэффициент корреляции имел значение менее 0,3, умеренной — при значении в пределах от 0,3 до 0,7, сильной — при значении, равном 0,7 и больше.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом госпиталя.

Результаты

Данные о концентрации и соотношении метаболитов глутатиона, полученные на пациентах с НКВИ, представлены в табл. 1.

Показатели уровня окисленной и восстановленной форм глутатиона оказались значимо снижены в сравнении с контролем (рис. 1). В то время как соотношения восстановленной к окисленной формам глутатиона оказалось достоверно повышенным относительно здоровых людей (рис. 2).

Выраженность дыхательной недостаточности зависела от наличия ожирения ($p = 0,034$; $R = 0,75$), сахарного

диабета ($p = 0,006$; $R = 0,181$), гипертонической болезни ($p = 0,025$; $R = 0,585$), а также коррелировала с уровнем окисленного глутатиона ($p = 0,035$; $R = 0,534$), и НАДФ⁺ ($p = 0,042$; $R = 0,51$) (рис. 4).

Показана положительная связь ожирения с наличием сердечно-сосудистого заболевания ($p = 0,036$; $R = 0,620$), а также отрицательная связь с показателями глутатиона восстановленного ($p = 0,017$; $R = -0,322$).

В прямой зависимости находились уровни глутатиона восстановленного к НАД⁺ ($r = 0,792$; $p < 0,0001$) и НАДФ⁺ ($r = 0,53$; $p = 0,042$) (рис. 5)

Выявлена тенденция снижения ($r = -0,479$; $p = 0,083$) концентрации глутатиона при увеличении ферритина (рис. 6).

Кроме того, имела тенденция, не достигающая статистической значимости, тяжести заболевания с уровнем креатинина ($p = 0,055$; $R = 0,54$), а также гипертонической болезнью ($p = 0,093$; $R = 0,51$), наличием сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0,077$; $R = 0,44$) и суммарным уровнем НАДФ⁺ ($p = 0,071$; $R = 0,41$). При этом не получено достоверной зависимости тяжести заболевания и возраста, вероятно ввиду малой численности опытной группы ($R = 0,2$; $p > 0,05$).

Не выявлено связи уровня глутатиона с выраженностью и продолжительностью лихорадочной реакции, уровнем лейкоцитов и другими клинико-лабораторными параметрами.

Таблица 1. Показатели окисленной и восстановленной форм глутатиона, а также их соотношений у больных НКВИ

Table 1. Indicators of oxidized and reduced forms of glutathione, as well as their ratios, in patients with NCVI

Глутатион восстановленный, мМ Reduced glutathione, mM	Глутатион окисленный, мМ Oxidized glutathione, mM	Глутатион восстановленный/ глутатион окисленный Reduced glutathione/ Oxidized glutathione
0,36	0,00	85,19
0,33	0,01	56,21
0,76	0,02	39,86
0,50	0,04	11,91
0,40	0,03	11,68
0,40	0,01	50,17
0,59	0,01	85,06
0,68	0,02	34,42
0,65	0,02	34,07
0,71	0,03	27,70
0,53	0,02	25,62
0,62	0,03	21,29
0,74	0,02	44,61
0,46	0,04	12,14
0,49	0,05	8,93
0,42	0,05	7,92

Обсуждение

Несмотря на всем очевидную важную роль глутатиона, мы знаем о нем мало. Представленное обсуждение является нашим пониманием проблемы.

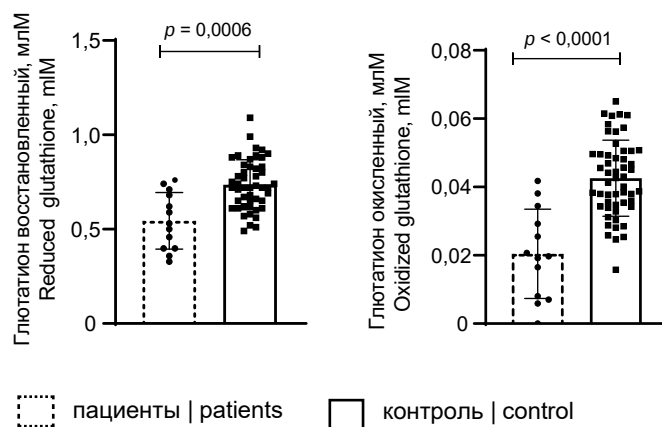


Рис. 1. Характеристика изменений восстановленной и окисленной форм глутатиона в сравнении с контролем в острый период НКВИ

Fig. 1. Characteristics of changes in the reduced and oxidized forms of glutathione compared to the control group in the acute period of NCVI

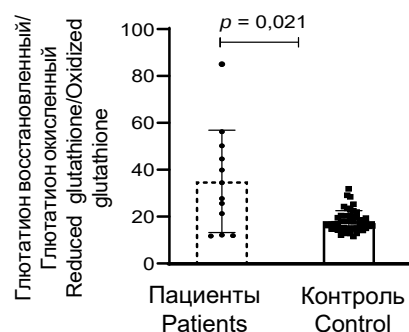


Рис. 2. Характеристика изменения соотношения восстановленной к окисленной форме глутатиона в острый период НКВИ

Fig. 2. Characteristics of the change in the ratio of the reduced to oxidized form of glutathione in the acute period of NCVI

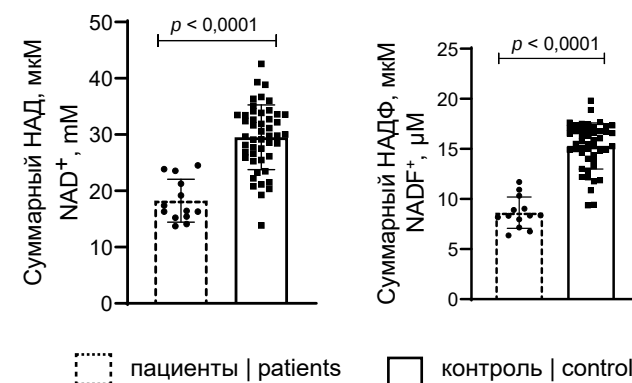


Рис. 3. Снижение концентрации метаболитов НАД⁺ и НАДФ⁺ в сравнении с контролем

Fig. 3. Decrease in the concentration of NAD⁺ and NADP⁺ metabolites compared to the control group

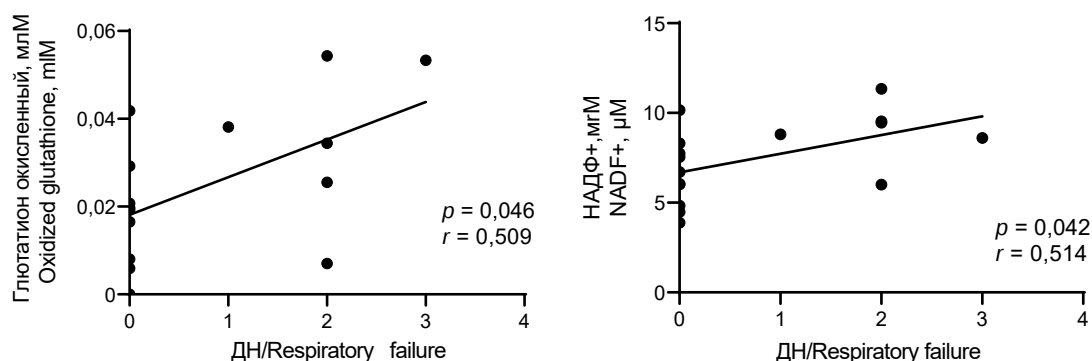


Рис. 4. Повышение уровня окисленной формы глутатиона и НАДФ⁺ при прогрессировании дыхательной недостаточности
Fig. 4. An increase in the level of oxidized forms of glutathione and NADP⁺ with the progression of respiratory failure

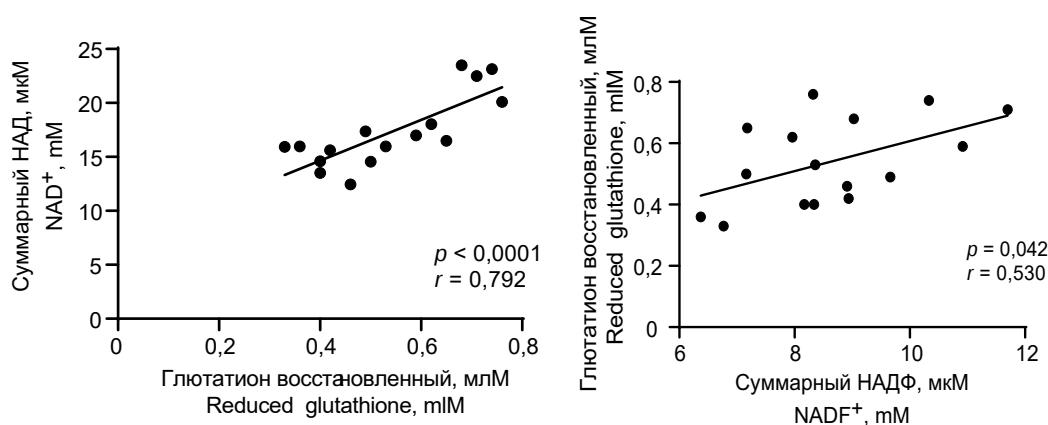


Рис. 5. Зависимость концентрации восстановленного глутатиона к НАД⁺ и НАДФ⁺ в опытной группе
Fig. 5. Dependence of the concentration of reduced glutathione on NAD⁺ and NADP⁺ in the experimental group

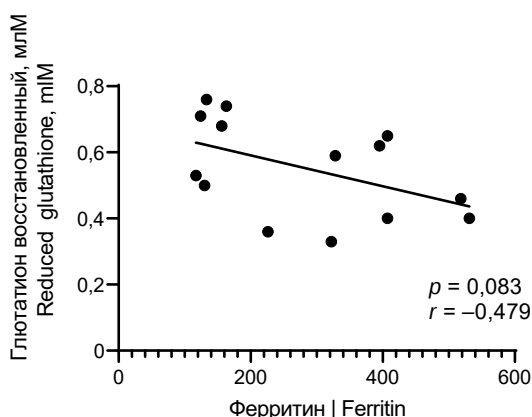


Рис. 6. Снижение содержания восстановленной формы глутатиона при повышении концентрации ферритина
Fig. 6. Decrease in the content of the reduced form of glutathione with an increase in the concentration of ferritin

На нашей небольшой выборке мы видим однотипное снижение восстановленной и окисленной форм глутатиона на 29 и 25% соответственно, НАД⁺ — на 27% и НАДФ⁺ — на 40% в сравнении с контролем. Повышение соотношения восстановленной формы глутатиона к окисленной обусловлено, вероятнее всего, методикой измерения: мы измеряем пул свободного окис-

ленного глутатиона, в то время как его значительная часть в условиях активации генерации АФК и ПОЛ ковалентно связывается с сульфгидрильными группами белков с целью протекции, и связанная форма не определяется [11–13], однако не исключено, что данное изменение отражает изменение (нарушение?) регуляции редокс-потенциала в клетках с целью увеличения антиоксидантной защиты.

НАД⁺ является источником всех форм НАД⁺-метаболитов, поэтому логично, что мы наблюдаем снижение суммарной концентрации и НАД⁺, и НАДФ⁺. Доступность НАД⁺ определяет функциональную активность НАДФ⁺ и, через пентозофосфатный путь, глутатиона. Нами показано прямое взаимоотношение концентрации НАД⁺, НАДФ⁺ и восстановленной формы глутатиона у наших пациентов.

Глутатион считается одним из важнейших факторов обеспечения нормального функционирования окислительных ферментов, поддержания необходимого ионного градиента мембран, биосинтеза белков и всех энергозависимых процессов в клетке и, в частности, для работы механизмов регуляции процесса активации генов системы врожденного иммунитета (то есть неспецифической противовоспалительной реакции). Однако наиболее изучена его роль как антиоксиданта в каче-

стве «ловушки» свободных радикалов, так и в качестве кофактора глутатионпероксидазы. Именно от этой функции зависит поддержание окислительно-восстановительного внутриклеточного потенциала и, соответственно, адекватность процессов, протекающих на мембранах митохондрий [14].

Выявленная в нашем исследовании положительная корреляционная связь уровня НАД⁺ и глутатиона подтверждает гипотезу, что следом за снижением уровня НАД⁺ снизится как антиоксидантная, так и противомикробная защита клетки. Подробно изменения НАД⁺ метаболитов у данной категории больных мы анализируем в статье [15].

Интересно наблюдение положительной корреляции выраженности дыхательной недостаточности с уровнем окисленного глутатиона и НАДФ⁺. Мы считаем, что это обусловлено окислением глутатиона в условиях нарастания окислительного стресса. По мере нарастания гипоксии восстановленная форма глутатиона окисляется в процессе нейтрализации активных форм кислорода, что и приводит к повышению концентрации окисленной формы. Для ее восстановления требуется НАДФ(Н). Соответственно, НАДФ(Н) окисляется, и концентрация НАДФ⁺ повышается.

Снижение показателей восстановленной и окисленной форм глутатиона у наших пациентов свидетельствует об активации процессов окислительного стресса как защитной реакции пораженных клеток. Нами выявлена тенденция (вероятно, за счет малого числа группы) снижения уровня восстановленной формы глутатиона при нарастании выраженности воспалительной реакции, которую отражает концентрация ферритина. Кроме того, показано достоверное снижение уровня восстановленного глутатиона у больных с ожирением, чего не отмечается у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. Вероятно, патологические процессы у людей с ожирением приводят к более выраженной уязвимости системы антиоксидантной защиты клетки, и это одно из объяснений более тяжелого течения коронавирусной инфекции у этих больных.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют участие системы глутатиона в развитии патологического процесса НКВИ. Уникальность использованного метода позволяет выделить и исследовать все метаболиты в крови пациентов.

С учетом этих данных открывается возможность добавления N-ацетилцистеина в качестве предшественника синтеза глутатиона и улучшения процессов антиоксидантной и противовирусной защиты клетки в лечении наших больных. Применение N-ацетилцистеина в лечении пациентов с НКВИ было изучено в нескольких исследованиях [16, 17]. Однако в доступной литературе мы не встретили подтверждения факта снижения глутатиона в крови этих больных, а также возможности коррекции развивающихся изменений на фоне приема препаратов N-ацетилцистеина.

Необходимо проведение дальнейших исследований с большим количеством пациентов с использованием ме-

тода оценки уровня глутатиона и его динамики на фоне добавления N-ацетилцистеина.

Выводы

1. Снижение концентрации метаболитов глутатиона, НАД⁺ и НАДФ⁺ является одним из факторов патогенеза НКВИ.

2. Концентрация восстановленной формы глутатиона снижается по мере прогрессирования дыхательной недостаточности.

3. Среди пациентов с различными сопутствующими заболеваниями наиболее низкий уровень восстановленного глутатиона выявлен у больных ожирением.

4. Снижение показателей восстановленной и окисленной форм глутатиона указывает на активацию процессов окислительного стресса как защитной реакции пораженных клеток и потенциальную пользу назначения субстрата глутатиона — ацетилцистеина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akerboom T.P., Bilzer M., Sies H. The relationship of biliary glutathione disulfide efflux and intracellular glutathione disulfide content in perfused rat liver. *J. Biol. Chem.* 1982;257(8):4248–4252.
2. Fang Y.Z., Yang S., Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872–9. DOI: 10.1016/s0899-9007(02)00916-4. PMID: 12361782
3. Wang Y., Yen F.S., Zhu X.G. et al. SLC25A39 is necessary for mitochondrial glutathione import in mammalian cells. *Nature*. 2021;599(7883):136–140. DOI: 10.1038/s41586-021-04025-w
4. Sies H. Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;27(9–10):916–921. DOI: 10.1016/s0891-5849(99)00177-x
5. Zhang H., Forman H.J. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012;23(7):722–728. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.03.017
6. Tiku V., Tan M., Dikic I. Mitochondrial Functions in Infection and Immunity. *Trends Cell Biol.* 2020;30(9):748. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.07.001
7. Guzzi P., Mercatelli D., Ceraolo C., Giorgi F. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):982. DOI: 10.3390/jcm9040982
8. Jones D.P. Redefining oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2006;8(9–10):1865–1879. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1865
9. Gloire G., Piette J. Redox regulation of nuclear post-translational modifications during NF-kappaB activation. *Antioxid. Redox Signal.* 2009;11(9):2209–2222. DOI: 10.1089/ars.2009.2463
10. Родионов Г.Г., Хурцилава О.Г., Плужников Н.Н. и др. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. Санкт-Петербург, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2012;340:40. [Rodionov G.G., Xurcilava O.G., Pluzhnikov N.N. et al. Oxidative stress and inflammation: a pathogenetic partnership. Sankt-Peterburg, Severo-Zapadnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet im. I.I. Mechnikova, 2012;340:40. (In Russian)]. ISBN 978-5-89588-048-7. EDN RXYBHH
11. Rossi R., Milzani A., Dalle-Donne I. et al. Blood glutathione disulfide: in vivo factor or in vitro artifact? *Clin. Chem.* 2002;48(5):742–753.
12. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal. Biochem.* 1969;27(3):502–522. DOI:10.1016/0003-2697(69)90064-5
13. Shaik I.H., Mehvar R. Rapid determination of reduced and oxidized glutathione levels using a new thiol-masking reagent and the enzymatic recycling method: application to the rat liver and bile

- samples. *Anal. Bioanal. Chem.* 2006;385(1):105–113. DOI:10.1007/s00216-006-0375-8
14. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патофизиология и экспериментальная терапия.* 2011;1:3–19. [Luk'yanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. *Patofiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011;1:3–19. (In Russian)].
15. Колеватова Л.А., Алехнович А.В., Гуляев Н.И., Прохорчик А.А., Эуро Л.Л. Снижение НАД⁺-метаболитов в крови пациентов острой фазы новой коронавирусной инфекции как показатель системного нарушения энергетического обмена и индикатор возможного терапевтического воздействия. *Госпитальная медицина: наука и практика.* 2023;6(2):48–57. [Kolevatova L.A., Alekhovich A.V., Gulyaev N.I., Prokhorchik A.A., Euro L.L. A decrease in NAD⁺ metabolites in the blood of patients in the acute phase of a new coronavirus infection as an indicator of a systemic disorder of energy metabolism and an indicator of possible therapeutic effects. *Gospital'naya medicina: nauka i praktika.* 2023;6(2):48–57. (In Russian)]. DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.95.75.017. EDN SKENTW
16. Shi Z., Puyo C.A. N-acetylcysteine to combat COVID-19: an evidence review. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020;16:1047–1055. Published 2020 Nov 2. DOI:10.2147/TCRM.S273700
17. Faverio P., Rebora P., Rossi E. et al. Impact of N-acetyl-L-cysteine on SARS-CoV-2 pneumonia and its sequelae: results from a large cohort study. *ERJ Open Res.* 2021;8(1):00542–2021. Published 2021 Feb 7. DOI: 10.1183/23120541.00542-2021

Поступила 07.12.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Колеватова Любовь Анатольевна — канд. мед. наук, врач-кардиолог НТЦ «Доктор Курс», <https://orcid.org/0000-0002-0559-8588>

Овчинников Юрий Викторович — д-р мед. наук, профессор, заведующий терапевтическим отделением медицинского частного учреждения «Отраслевой клинко-диагностический центр ПАО «Газпром», профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве, <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Гуляев Николай Иванович — д-р мед. наук, доцент, главный специалист по функциональной диагностике Минобороны России, началь-

ник кардиологического центра — главный кардиолог НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики РУДН, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Прохорчик Александр Александрович — канд. мед. наук, главный терапевт НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого Минобороны России, <https://orcid.org/0000-0001-5542-3527>

Эуро Лилия Леонидовна — старший научный сотрудник, доцент, Исследовательская программа по изучению стволовых клеток и метаболизма, медицинский факультет, Университет Хельсинки, <https://orcid.org/0000-0001-9705-3886>

Information about the authors

Lyubov A. Kolevatova — Cand. of Sci. (Med.), cardiologist at the Scientific and Technical Center “Doctor Course”, <https://orcid.org/0000-0002-0559-8588>

Yury V. Ovchinnikov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Therapeutic Department of the Private Medical Institution “Departmental Clinical Diagnostic Center of PJSC Gazprom”, Professor of the Department of Emergency Treatment of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch), <https://orcid.org/0000-0003-1843-087X>

Nikolay I. Gulyaev — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chief Specialist in Functional Diagnostics of the Ministry of Defense of Russia, Head of the Cardiology Center — Chief Cardiologist of the National Medical Research Center of High Medical Technologies, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, Professor of the Department of Emergency Treatment at the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch), Professor of the Department of Hospital Therapy with courses in endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of RUDN University, <https://orcid.org/0000-0002-7578-8715>

Alexander A. Prokhorchik — Cand. of Sci. (Med.), chief therapist of the National Medical Research Center of High Medical Technologies, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5542-3527>

Lilia L. Euro — Senior Researcher, Associate Professor, Stem Cells and Metabolism Research Program, Faculty of Medicine, University of Helsinki, <https://orcid.org/0000-0001-9705-3886>

Усенко Г.А.¹, Васендин Д.В.², Величко Н.П.³, Колодин Д.Л.⁴

СИЛА И ВЫНОСЛИВОСТЬ КИСТИ И УРОВЕНЬ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВАРИАНТЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный университет геосистем и технологий», Новосибирск, Россия

³ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 11», Новосибирск, Россия

⁴ФГКУ «Военный клинический госпиталь № 425» Минобороны России, Новосибирск, Россия

Несмотря на успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, не снижается число осложнений, связанных с артериальной гипертензией (АГ). На фоне высокого АД изменяется функционирование центральной нервной системы (ЦНС), и для достижения целевого АД требуется персонализированная и более активная антигипертензивная терапия. **Цель.** Определить уровень утилизации кислорода тканями, силу и выносливость кисти, а также минутный объем крови и уровень осложнений у высоко- и низкотревожных больных с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с превалированием возбуждающих или тормозных процессов в ЦНС, принимающих эмпирический и персонализированный вариант антигипертензивной терапии, а также определить наиболее эффективный из подходов к лечению. **Материал и методы.** Дизайн: амбулаторное одноцентровое когортное проспективное контролируемое нерандомизированное длительное клиническое исследование. С 2011 по 2018 г. больные с ГБ II стадии, степень 2, риск 3 ($n = 328$) и здоровые ($n = 164$) мужчины ($54,6 \pm 0,6$ года) были разделены по типу высшей нервной деятельности на равные группы с превалированием в ЦНС возбуждающих (симпатикотония) или тормозных (парасимпатикотония) и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) процессов с высокой и низкой тревожностью. Определяли реактивную и личностную тревожность, коэффициент утилизации кислорода тканями, коэффициент выносливости и максимальную силу кисти, а также уровень осложнений АГ. Одни группы высоко- и низкотревожных пациентов принимали эмпирический вариант, а другие такие же группы соответствующей активности ЦНС и отделов вегетативной нервной системы — персонализированный вариант антигипертензивной терапии. Последняя включала коррекцию симпатикотонии у лиц с преобладанием возбуждающих процессов и блокаду минералокортикоидных рецепторов у лиц с превалированием тормозных процессов. **Результаты и обсуждение.** В отличие от эмпирической, на фоне персонализированной терапии величина коэффициента утилизации кислорода тканями, коэффициент выносливости кисти и максимальная сила кисти были выше, а минутный объем кровотока ниже. Значения показателей на фоне персонализированной антигипертензивной терапии были таким же, как у здоровых лиц соответствующей активности ЦНС и отделов вегетативной нервной системы. Уровень осложнений АГ по острому нарушению мозгового кровотока в группах больных, принимавших персонализированный вариант терапии, был существенно ниже, чем в группах, принимавших эмпирический вариант. **Заключение.** Равенство значений со здоровыми лицами по величине коэффициента утилизации кислорода тканями, коэффициента выносливости кисти и максимальная сила кисти, а также низкий уровень осложнений АГ, по сравнению с эмпирическим вариантом лечения, свидетельствуют в пользу эффективности персонализированного подхода к фармакотерапии АГ.

Ключевые слова: персонализированная антигипертензивная терапия; активность ЦНС; утилизация кислорода.

Для цитирования: Усенко Г.А., Васендин Д.В., Величко Н.П., Колодин Д.Л. Сила и выносливость кисти и уровень осложнений у больных артериальной гипертензией и варианты антигипертензивной терапии. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):338–343. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-338-343>

Для корреспонденции: Васендин Дмитрий Викторович — e-mail: vasendindv@gmail.com

Gennady A. Usenko¹, Dmitry V. Vasendin², Natalia P. Velichko³, Dmitry L. Kolodin⁴

STRENGTH AND ENDURANCE OF THE HAND AND THE LEVEL OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OPTIONS FOR ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Siberian State University of Geosystems and Technologies, Novosibirsk, Russia

³City Clinical Hospital № 11, Novosibirsk, Russia

⁴Military Clinical Hospital № 425, Novosibirsk, Russia

Despite the success in the treatment of cardiovascular diseases, the number of complications associated with arterial hypertension (AH) does not decrease. Against the background of high blood pressure, the functioning of the central nervous system (CNS) changes and personalized and more active antihypertensive therapy is required to achieve the target blood pressure. **Aim.** To determine the level of oxygen utilization by tissues, strength and endurance of the hand, as well as the minute volume of blood and the level of complications in high- and low-anxiety patients with stage II hypertension (AH) with a predominance of excitatory or inhibitory processes in the central nervous system taking an empirical and personalized version of antihypertensive therapy, as well as to determine the most effective treatment approach. **Material and methods.** Design: outpatient, single-center, cohort, prospective, controlled, non-randomized, long-term clinical trial. From 2011 to 2018 patients with stage II AH, degree 2, risk 3 ($n = 328$) and healthy ($n = 164$) men (54.6 ± 0.6 years) were divided by type of higher nervous activity into equal groups with a predominance of excitatory (sympathicotonia) or inhibitory (parasympathicotonia and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in the central nervous system) processes with high and low anxiety. Reactive and personal anxiety, the coefficient of oxygen utilization by tissues, the coefficient of endurance and maximum hand strength, as well as the level of complications of hypertension were determined. Some groups of high- and low-anxiety patients took the empirical option, while others of the same groups of the corresponding activity of the central nervous system and

departments of the autonomic nervous system took a personalized version of antihypertensive therapy. It included correction of sympathicotonia in people with a predominance of excitatory processes, and blockade of mineralocorticoid receptors in those with a predominance of inhibitory processes. **Results and discussion.** In contrast to the empirical one, against the background of personalized therapy, the value of the oxygen utilization coefficient by tissues, the coefficient of endurance of the hand and the maximum strength of the hand were higher, and the minute volume of blood flow was lower. The values of the indicators against the background of personalized antihypertensive therapy were the same as in healthy individuals with the corresponding activity of the central nervous system and departments of the autonomic nervous system. The level of hypertension complications due to acute cerebral blood flow disorder in the groups of patients taking the personalized therapy option was significantly lower than in the groups taking the empirical option. **Conclusion.** The equality of values with healthy individuals in terms of the coefficient of oxygen utilization by tissues, the coefficient of endurance of the hand and the maximum strength of the hand, as well as the low level of complications of hypertension, compared with the empirical treatment option, indicate the effectiveness of a personalized approach to pharmacotherapy of hypertension.

Key words: personalized antihypertensive therapy; CNS activity; oxygen utilization.

For citation: Usenko G.A., Vasendin D.V., Velichko N.P., Kolodin D.L. Strength and endurance of the hand and the level of complications in patients with arterial hypertension and options for antihypertensive therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):338–343. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-338-343>

For correspondence: Dmitry V. Vasendin — e-mail: vasendindv@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 27.01.2024
Accepted 20.02.2024

Несмотря на успехи в лечении артериальной гипертензии (АГ), в напряженных средовых условиях частота осложнений заболевания не снижается. При этом достижение целевого артериального давления (АД) каждого больного гипертонической болезнью (ГБ) связано с длительным подбором антигипертензивных препаратов [1, 2]. Вместе с тем на величину АД не могут не оказывать влияния состояние активности корковых процессов в центральной нервной системе (ЦНС) и отделов вегетативной нервной системы (ВНС).

Цель исследования

На фоне эмпирического (ЭАТ) и персонализированного варианта (ПАТ) антигипертензивной терапии (АТ) определить уровень утилизации кислорода тканями, силу и выносливость кисти, минутный объем крови (МОК) и уровень осложнений АГ, а также определить наиболее эффективный вариант АТ.

Материал и методы

Дизайн исследования: амбулаторное одноцентровое когортное проспективное контролируемое нерандомизированное длительное клиническое исследование (2011–2018 гг.). Контингент: инженерно-технические работники, больные АГ ($n = 328$), из них с превалированием возбуждательных процессов (ВП) в ЦНС: на фоне ЭАТ 41 и ПАТ 41 обследованный, также в группах с превалированием тормозных процессов (ТП) в ЦНС: ЭАТ = 41 и ПАТ 41 человек в возрасте 44–62 года (в среднем $54,4 \pm 2,0$ года). Обследованные были разделены на лиц с высокой (ВТ) и низкой (НТ) тревожностью. В кардиологическом отделении была установлена ГБ II стадии, степень 2, риск 3 (по критериям Клинических рекомендаций РМОАГ) [2]. Длительность заболевания составила в среднем $11,6 \pm 1,4$ года. Контрольными показателями служили данные 164 здоровых мужчин (в группах ВТ с ВП и ТП по 41 человеку, также в группах НТ). Все группы совместимы по основным антропосо-

циальным параметрам. Равновесность корковых процессов определяли по реакции на движущийся объект (РДО). В пробе РДО стрелка электросекундомера двигалась со скоростью 20 м/с. Согласно условиям РДО, если обследуемый останавливал стрелку на 20 ± 5 делений и более до нуля, то по условиям пробы это трактовалось как превалирование возбуждательных процессов, а если на столько же и более после нуля — как превалирование тормозных процессов в ЦНС [3]. Величину реактивной (РТ) и личностной (ЛТ) тревожности определяли по методике, предложенной Э.Р. Ахметжановым [4]. К НТ отнесены лица, набравшие $32,0 \pm 0,6$ балла, к ВТ — от $42,8 \pm 0,4$ балла и выше. По шкале депрессии учитывали степень депрессивности (D, балл) [5]. Депрессивность легкой степени соматогенного характера установлена только у ВТ больных с ТП. Высокотревожные больные с превалированием ТП в ЦНС в 96% получали антидепрессант тианептин по 12,5 мг утром и на ночь, в 4% случаев — сертралин по 25 мг/сут. Высокотревожные больные с превалированием возбуждательных процессов получали в 96% случаев анксиолитик диазепам по 2,5 мг утром и на ночь. В условиях ГБ наблюдается снижение нормальной циркуляции крови в тканях мозга, и развивается так называемая дисциркуляторная энцефалопатия. Последняя проявляется снижением памяти, познавательных процессов и силы кисти. Сила кисти служит показателем функциональной активности моторной зоны ЦНС и нервно-мышечного комплекса [6]. Использовался пружинный динамометр с автоматически фиксируемой (после жима) стрелкой. Сила кисти определялась путем трехкратного последовательного жима. Интервал между жимами 10 с. Учитывался лучший показатель. Коэффициент выносливости кисти (КВк) рассчитывался посредством отношения силы кисти в 3-м жиме (P3) к таковой в 1-м: $КВк = (P2/P1) \times 100\%$ или $КВк = (P3/P1) \times 100\%$. При условии, если АД в момент пробы не превышала 140/90 мм рт. ст., определялась максимальная сила кисти (МСК) и время ее удержания

(без колебаний стрелки). МСК определялась на указанном выше динамометре без фиксации стрелки [6, 7]. Учитывался аппаратный и расчетный метод определения минутного объема кровотока (МОК). Для аппаратного измерения МОК (не реже 2–3 раз в год) применялся аппарат 6-НЭГ с компьютерной приставкой. Наряду с аппаратным методом использовался общепринятый расчетный метод, который пригоден для получения сравнительных характеристик в одних и тех же условиях. Для вычисления МОК использовалась формула Лиллештранда и Цандера: $МОК = [(САД - ДАД) \times 100] / [(САД + ДАД) : 2] \times ЧСС$, где САД — систолическое, ДАД — диастолическое АД, а ЧСС — частота сердечных сокращений [7]. Величина МОК на аппарате 6-NEG превышала расчетный на $0,5 \pm 0,1$ л. Для вычисления коэффициента утилизации кислорода тканями (КУКТ, %) определяли следующие показатели. Так, напряжение кислорода в крови (pO_2 , мм рт. ст.) и насыщение (сатурацию) гемоглобина (Hb) кислородом ($СаО_2$, %) определяли с помощью анализатора газов крови STAT PROFILE. рНОх. Содержание Hb (г/л) определяли гемоглобинцианидным методом на приборе КФК-2 [7]. Содержание O_2 в крови ($СаО_2$) определяли по формуле: $СаО_2 = 1,34 \times Hb \times СаО_2, \% / 100 + pO_2, мм\ рт.\ ст. \times 0,0031$, где $СаО_2$ — содержание кислорода в крови (в 1 мл на 100 мл); 1,34 — константа Хьюфнера; Hb — содержание гемоглобина в крови (в г на 100 мл); $СаО_2$ — насыщение Hb кислородом (в %); pO_2 — напряжение кислорода в крови (в мм рт. ст.); 0,0031 — коэффициент растворимости кислорода по Бунзену.

Исходя из положений Хельсинкской декларации по обследованию и лечению, а также согласно методике, исследовали не чисто артериальную, а артериализованную венозную кровь, как это указано в методике, изложенной в [7]. Для этого средний палец человека (по его согласию) помещали в воду с температурой 50 °C на 3 мин и забирали до 2 мл крови по методике [7]. Для определения утилизации кислорода тканями сравнивали с данными, полученными при анализе чисто венозной крови из локтевой вены. В исследовании учитывали осложнения АГ.

Антигипертензивная терапия включала препараты, установленные приказом № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 [8], а именно: бета-адреноблокатор метопролол, НТ-пациентам 100, ВТ-пациентам 200 мг/сут, иАПФ эналаприл 20 мг/сут, диуретик гидрохлортиазид 12,5–25 мг/сут. ВТ-пациенты с превалированием возбуждающих процессов в ЦНС получали гидрохлортиазид 25 мг/сут, а НТ с ВП в ЦНС — 12,5 мг/сут. Из иАПФ ВТ-пациенты в 96% случаев принимали эналаприл 20 мг/сут + спиронолактон по 100–200 мг/сут (в 75%), реже (25%) — гидрохлортиазид 25 мг/сут, поскольку содержания калия в крови у них было более низким, чем у пациентов с преобладанием ВП. НТ-пациенты с преобладанием тормозных процессов в ЦНС получали эналаприл 10 мг/сут + гидрохлортиазид 12,5 мг/сут. Особенность персонализированной АТ: у пациентов с превалированием ВП, по сравнению с лицами с ТП, отмечена активность гипотала-

мо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) (по кортизолу) и симпатического отдела ВНС. Активность последнего блокировалась селективными бета-блокаторами. У лиц с ТП по сравнению с первыми превалировала активность парасимпатического отдела ВНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС, по альдостерону). Активность РААС блокировалась иАПФ [9]. Все остальные варианты АТ названы эмпирическими (ЭАТ). 41 ВТ-больной с превалированием возбуждающих процессов в ЦНС получал ЭАТ и такое же число ВТ-больных получали ПАТ ($n = 84$). В группах ВТ-больных с тормозными процессами в ЦНС 41 больной получал ЭАТ, а 41 больной с ВТ — ПАТ ($n = 82$) (всего 164 ВТ пациента). Такое же распределение в группах с низкой тревожностью с ВП ($n = 82$) и с ТП ($n = 82$) (всего НТ лиц $n = 164$ чел.). Вариант ПАТ успешно апробирован в ходе ремоделирования гипертрофии левого желудочка [9].

Статистическая обработка исследуемых показателей проводилась с использованием пакета программ SPSS (версия 26.0). Оценивались групповые средние, стандартные ошибки средних и доверительные интервалы. Достоверность межгрупповых различий рассчитывалась по параметрическому t-критерию Стьюдента, F-критерию Фишера и U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали значения $p < 0,05$. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г., а также стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета 27.10.2011, протокол № 18. До включения в исследование у всех участников было получено информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Анализ уровня утилизации кислорода тканями показал, что величина КУКТ у ВТ (НТ) здоровых лиц и ВТ (НТ) больных АГ с превалированием возбуждающих процессов в ЦНС и симпатического отдела ВНС была достоверно выше, чем у ВТ (НТ) больных АГ и ВТ (НТ) здоровых лиц с превалированием тормозных процессов в ЦНС и парасимпатического отдела ВНС. Вместе с тем у высокотревожных лиц с ВП или ТП в ЦНС величина КУКТ была достоверно ниже, чем у соответствующих им по активности корковых процессов в ЦНС низкотревожных лиц. Наряду с вышесказанным установлено, что значения КУКТ у ВТ (НТ) больных на фоне ЭАТ были ниже, чем у здоровых ВТ (НТ) лиц соответствующей активности корковых процессов в ЦНС и активности отделов ВНС (табл. 1). В то же время величина КУКТ у ВТ (НТ) больных на фоне ПАТ не отличалась от таковой у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующей активности ЦНС и отделов ВНС (табл. 1).

Установлено, что в процессе АТ сила кисти, коэффициент ее выносливости (по КВк), а также максимальная сила кисти (МСК) и время ее удержания у ВТ (НТ) больных и ВТ(НТ) здоровых лиц с превалированием возбуждающих процессов в ЦНС (ВП) были выше, чем у таких же

Таблица 1. Коэффициент утилизации кислорода тканями (%) у больных на фоне эмпирической (ЭАТ) и персонализированной (ПАТ) АТ за период исследования с 2011 по 2018 г.

Table 1. Coefficient of oxygen utilization by tissues (%) in patients with empirical (EAT) and personalized (PAT) AT for the study period from 2011 to 2018

Тревожность и группы обследованных лиц Anxiety and the groups of people surveyed		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена в сторону превалирования процессов The equilibrium of cortical processes in the central nervous system is shifted towards the predominance of processes	
		возбудительных excitatory	тормозных inhibitory
Highly anxious individuals	ЭАТ EAT	30,20 ± 0,19	25,62 ± 0,25
	ПАТ PAT	45,40 ± 0,20*	42,16 ± 0,36*
	Здоровые Healthy	45,9 ± 0,22	42,53 ± 0,13
Low-anxiety individuals	ЭАТ EAT	34,43 ± 0,20	31,80 ± 0,24
	ПАТ PAT	46,90 ± 0,45*	42,80 ± 0,16*
	Здоровые Healthy	46,40 ± 0,20	43,20 ± 0,21

Примечание: здесь и в табл. 2 – 4 количество лиц в каждой группе по 41 человеку; * — различия между ЭАТ и ПАТ, ЭАТ и здоровыми: $p < 0,001$, между ПАТ и здоровыми: $p > 0,05$.

Note: here and in Tables 2-4, the number of persons in each group is 41 people; * — differences between EAT and PAT, EAT and healthy: $p < 0.001$, between PAT and healthy: $p > 0.05$.

групп обследуемых ВТ (НТ) лиц с превалированием тормозных процессов в ЦНС (табл. 2, 3). На фоне проведения ЭАТ значения КВк и МСК у ВТ (НТ) пациентов были достоверно ниже (хуже), чем у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующей активности ЦНС и отделов ВНС (табл. 2, 3).

Таким образом, в отличие от эмпирической АТ, эффект персонализированной, направленной на купирование симпатикотонии у ВТ (НТ) больных с ВП в ЦНС, а также активности РААС (по альдостерону) у ВТ (НТ) больных с ТП в ЦНС в сочетании с парасимпатикотонией сочетался с более высокой утилизацией кислорода тканями и выравнивании значений по КВк и МСК с таковыми у ВТ (НТ) здоровых лиц, соответствующей активности корковых процессов в ЦНС и отделов ВНС.

Исследование показало, что величина минутного объема кровотока (расчетного и определенного методом тетраполярной реовазографии) у ВТ (НТ) больных и ВТ (НТ) здоровых лиц с превалированием возбудительных процессов в ЦНС была достоверно выше по сравнению с МОК у лиц с превалированием тормозных процессов в ЦНС в сочетании с парасимпатикотонией (табл. 4). Это различие отмечено как на фоне ЭАТ, так и на фоне ПАТ. Особенность в том, что на фоне ПАТ, в отличие от эмпирической АТ, МОК (расчетный и аппаратный) достоверно не отличались от такового у ВТ (НТ) здоровых лиц соответствующего состояния равновесности корковых процессов и активности отделов ВНС (табл. 4). Следовательно, в отличие от ЭАТ, на фоне ПАТ с более высо-

Таблица 2. Коэффициент выносливости кисти (%) по отношению силы в III жиме (кг) пружины динамометра к силе в I жиме (кг) у больных на фоне эмпирической (ЭАТ) и персонализированной (ПАТ) АТ в период с 2011 по 2018 г.

Table 2. The coefficient of hand endurance (%) in relation to the force on the third press of the dynamometer (kg) compared to the first press (kg), in patients with empiric (EAT) and personal (PAT) AT, between 2011 and 2018

Тревожность и группы обследованных лиц Anxiety and the groups of people surveyed		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена в сторону превалирования процессов The equilibrium of cortical processes in the central nervous system is shifted towards the predominance of processes					
		возбудительных excitatory			тормозных inhibitory		
Жим динамометра Dynamometer press		I, кг/kg	III, кг/kg	КВк, % HEC	I, кг/kg	III, кг/kg	КВк, % HEC
Высокотревожные Highly anxious individuals	ЭАТ EAT	54,7 ± 0,9	42,2 ± 0,9	78,1 ± 0,8	50,1 ± 0,9	37,6 ± 0,7	75,0 ± 0,8
	ПАТ PAT	54,6 ± 0,5*	53,6 ± 0,5*	98,2 ± 0,2*	52,0 ± 0,3*	50,1 ± 0,4*	96,4 ± 0,4*
	Здоровые Healthy	54,7 ± 0,4	53,6 ± 0,4	98,1 ± 0,3	51,7 ± 0,5	49,5 ± 0,5	95,7 ± 0,3
Низкотревожные Low-anxiety individuals	ЭАТ EAT	51,3 ± 0,5	45,3 ± 0,5	88,3 ± 0,5	47,5 ± 0,4	39,7 ± 0,4	83,5 ± 0,3
	ПАТ PAT	53,4 ± 0,4	51,9 ± 0,3	99,3 ± 0,4	49,5 ± 0,3	48,8 ± 0,3	98,6 ± 0,3
	Здоровые Healthy	53,3 ± 0,3	52,9 ± 0,5	99,3 ± 0,1	50,6 ± 0,2	49,5 ± 0,6	97,8 ± 0,6

Примечание: КВк — коэффициент выносливости кисти.

Note: HEC — hand endurance coefficient.

Таблица 3. Максимальная сила кисти и время ее удержания у больных на фоне эмпирической (ЭАТ) и персонализированной (ПАТ) АТ за период исследования с 2011 по 2018 г.

Table 3. The maximum strength of the hand and the time of its retention in patients against the background of empirical (EAT) and personalized (PAT) AT for the study period from 2011 to 2018

Тревожность и группы обследованных лиц Anxiety and the groups of people surveyed		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена в сторону превалирования The equilibrium of cortical processes in the central nervous system is shifted towards prevalence of			
		возбудительных excitatory		тормозных inhibitory	
		МСК, кг MHS (maximum hand strength), kg	время, с time, sec	МСК, кг MHS (maximum hand strength), kg	время, с time, sec
Высокотревожные Highly anxious individuals	ЭАТ EAT	73,20 ± 0,23	3,57 ± 0,06	66,84 ± 0,27	2,55 ± 0,07
	ПАТ PAT	75,91 ± 0,28*	5,24 ± 0,08*	68,83 ± 0,34*	3,93 ± 0,09*
	Здоровые Healthy	75,34 ± 0,54	5,33 ± 0,08	68,99 ± 0,36	3,91 ± 0,08
Низкотревожные Low-anxiety individuals	ЭАТ EAT	68,04 ± 0,37	4,63 ± 0,09	63,23 ± 0,34	3,29 ± 0,06
	ПАТ PAT	73,09 ± 0,41*	6,45 ± 0,07*	65,22 ± 0,31*	4,64 ± 0,14*
	Здоровые Healthy	73,33 ± 0,43	6,51 ± 0,07*	65,33 ± 0,25*	4,63 ± 0,12*

кими значениями утилизации кислорода тканями сочеталось более низкое напряжение в сердечно-сосудистой системе (по МОК). Выравнивание величины МОК у ВТ (НТ) больных с таковой у ВТ (НТ) здоровых лиц посредством ПАТ сочеталось с более ранним и более выраженным приближением массы миокарда левого желудочка к таковому у здоровых ВТ (НТ) лиц равного состояния активности корковых процессов [10, 11]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу преимущественной эффективности ПАТ по сравнению с ЭАТ.

В группах больных, принимавших ЭАТ или ПАТ, случаев острого инфаркта миокарда не отмечено. Вместе с тем доля лиц с острым нарушением мозгового кровотока (ОНМК) на фоне ЭАТ была существенно выше, чем на фоне ПАТ (табл. 5). Наиболее вероятно, что оптимальные

значения по КВк, МСК, а также доле лиц с ОНМК у больных на фоне ПАТ, в отличие от ЭАТ, обусловлены более высокой утилизацией кислорода тканями ЦНС (в том числе нейронами и нервно-мышечным комплексом) [6].

Выводы

1. Выравнивание значений по КУКТ, КВк, МСК и МОК у ВТ (НТ) больных на фоне персонализированной АТ с таковыми у здоровых лиц равного состояния активности корковых процессов в ЦНС и отделов ВНС, а также низкая доля лиц с осложнениями АГ свидетельствуют о преимущественной эффективности ПАТ по сравнению с ЭАТ.

2. По существенно низкому уровню осложнений АГ установлена эффективность персонализированного подхода к фармакотерапии АГ в зависимости от превалирова-

Таблица 4. Минутный объем крови у больных на фоне эмпирической (ЭАТ) и персонализированной (ПАТ) АТ за период исследования с 2011 по 2018 г.

Table 4. Minute blood volume in patients with empirical (EAT) and personalized (PAT) AT for the study period from 2011 to 2018

Тревожность и группы обследованных лиц Anxiety and the groups of people surveyed		Равновесность корковых процессов в ЦНС смещена в сторону превалирования процессов The equilibrium of cortical processes in the central nervous system is shifted towards the predominance of excitatory processes			
		возбудительных excitatory		тормозных inhibitory	
		МОК (л/мин) расчетный Minute blood volume (MBV) (l/min) estimated	МОК, л/мин (тетраполярная реография на аппарате 6-НЭГ) MBV, l/min (tetrapolar rheography on the 6-NEG apparatus)	МОК (л/мин) расчетный Minute blood volume (MBV) (l/min) estimated	МОК, л/мин (тетраполярная реография на аппарате 6-НЭГ) MBV, l/min (tetrapolar rheography on the 6-NEG apparatus)
Высокотревожные Highly anxious individuals	ЭАТ EAT	6,71 ± 0,027	7,61 ± 0,030	6,2 ± 0,03	6,7 ± 0,03
	ПАТ PAT	4,70 ± 0,034	5,23 ± 0,037	4,20 ± 0,04	4,9 ± 0,07
	Здоровые Healthy	4,65 ± 0,027	5,36 ± 0,023	4,15 ± 0,03	4,8 ± 0,025
Низкотревожные Low-anxiety individuals	ЭАТ EAT	5,41 ± 0,026	6,12 ± 0,03	4,90 ± 0,027	5,72 ± 0,029
	ПАТ PAT	4,04 ± 0,036	4,50 ± 0,039	3,63 ± 0,020	4,23 ± 0,048
	Здоровые Healthy	3,99 ± 0,042	4,44 ± 0,037	3,61 ± 0,029	4,20 ± 0,042

Таблица 5. Доля лиц (%) в группе высоко- и низкотревожных больных АГII, перенесших осложнения АГ (ОНМК) на фоне эмпирической (ЭАТ) и персонализированной (ПАТ) АТ за период исследования с 2011 по 2018 г.

Table 5. The proportion of individuals (%) in the group of high and low anxiety AH-II patients who suffered complications of AH (ACVA) on the background of empirical (EAT) and personalized (PAT) therapy during the study period from 2011 to 2018

Состояние процессов в ЦНС и группы обследованных лиц The state of processes in the central nervous system and the group of examined persons		Высокотревожные, n (%) Highly anxious individuals		Низкотревожные, n (%) Low-anxiety individuals	
Равновесность корковых процессов в ЦНС сместена в сторону The equilibrium of cortical processes in the central nervous system is shifted towards the predominance of processes превалирования процессов	Возбудительных Excitatory	ЭАТ EAT	18 (43,9)	9 (22,0)	
		ПАТ PAT	5 (12,2)	0 (0,0)	
	Тормозных Inhibitory	ЭАТ EAT	31 (75,6)	13 (31,7)	
		ПАТ PAT	8 (19,5)	2 (4,9)	

ния в ЦНС возбудительных (коррекция симпатикотонии бета-адреноблокатором) и тормозных процессов (блокада минералокортикоидных рецепторов спиронолактоном/эплереноном). Выявлена целесообразность рандомизированных клинических исследований этого подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Котова М.Б., Розанов В.Б., Александров А.А., Драпкина О.М. Ассоциация психоэмоционального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин в г. Москве. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):94–102. [Kotova M.B., Rosanov V.B., Alexandrov A.A., Drapkina O.M. Association of psychosocial stress with the social environment, lifestyle and risk factors for cardiovascular diseases in middle-aged male muscovites. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):94–102. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4335
- Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации РФ 2018–2020. [Arterial hypertension in adults: Clinical recommendations of the Russian Federation 2018–2020. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: http://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
- Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте. *Вопросы психологии*. 1978;6:94–106. [Hanin Yu.L. A study of anxiety in sport. *Voprosy psichologii*. 1978;6:94–106. (In Russian)].
- Ахметжанов Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты. М., 1996. [Ahmetzhanov Je.R. Depression scale. Psychological tests. Moscow, 1996. (In Russian)].
- Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Заболевания вегетативной нервной системы. М., 1991. [Vejn A.M., Voznesenskaya T.G., Golubev V.L. Diseases of the autonomic nervous system. Moscow, 1991. (In Russian)].
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007. [Kishkun A.A. A manual of laboratory methods for diagnosis. Moscow, 2007. (In Russian)].
- Васендин Д.В., Усенко Г.А., Усков А.В. Опыт применения антигипертензивной терапии, направленной на коррекцию особенностей психосоматического статуса пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;S2(21):12. [Vasendin D.V., Usenko G.A., Uskov A.V. Experience in the use of antihypertensive therapy aimed at correcting the characteristics of the psychosomatic status of patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;S2(21):12. (In Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-S2
- Приказ №254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертензией». М., 2004. [Order №254 Ministry of Health and social development of the Russian Federation RF 22.11.2004: «About the approval of the

standard medical help to patients with arterial hypertension». Moscow, 2004. (In Russian)].

- Изотова Т.А., Усенко А.Г., Васендин Д.В., Усков А.В. Опыт ремоделирования гипертрофии миокарда у больных гипертонической болезнью с различным психосоматическим статусом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;S6(22):14–15. [Izotova T.A., Usenko A.G., Vasendin D.V., Uskov A.V. The experience of remodeling myocardial hypertrophy in patients with hypertension with various psychosomatic status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;S6(22):14–15. (In Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-6S
- Усенко Г.А., Ставский Е.А., Васендин Д.В. Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин в зависимости от темперамента, тревожности, Солнечной активности и лечения. Новосибирск, 2016. [Usenko G.A., Stavskiy E.A., Vasendin D.V. Features of the course of arterial hypertension in men in dependent on temperament, anxiety, solar activity and treatment. Novosibirsk, 2016. (In Russian)].
- Усенко Г.А., Усенко А.Г., Васендин Д.В. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(1):123–133. [Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.V. Features of oxygen utilization by the body of patients with arterial hypertension in the days of magnetic storms depending on the psychosomatic status and treatment option. *Russian Journal of Physiology (formerly I.M. Sechenov Physiological Journal)*. 2015;101(1):123–133. (in Russian)].

Поступила 27.01.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Усенко Геннадий Александрович — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-4916-2599>

Васендин Дмитрий Викторович — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры техносферной безопасности ФГБОУ ВО «СГУиТ», <https://orcid.org/0000-0002-9503-6940>

Величко Наталья Павловна — врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №11»

Колодин Дмитрий Леонидович — заместитель начальника по медицинской части ФГКУ «Военный клинический госпиталь №425» Минобороны России

Information about the authors

Gennady A. Usenko — Dr. of (Med.) Sci., Professor of the Department of Hospital Therapy of the Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4916-2599>

Dmitry V. Vasendin — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Technosphere Safety, Siberian State University of Geosystems and Technologies, <https://orcid.org/0000-0002-9503-6940>

Natalia P. Velichko — a therapist, City Clinical Hospital No. 11, Novosibirsk

Dmitry L. Kolodin — Deputy Head of the Medical Unit of the Military Clinical Hospital No. 425 of the Ministry of Defense Russia

Гавриленко А.В.^{1,2}, Пирадов М.А.³, Танашиян М.М.³, Аль-Юсеф Н.Н.¹, Булатова Л.Р.¹,
Зиярова Д.Я.¹, Тарабрин Е.А.²

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ СТЕНОЗОМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

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

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Контралатеральная окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА) часто считалась предиктором развития нежелательных осложнений при выполнении хирургических вмешательств в каротидном бассейне. При анализе результатов крупных международных исследований (NASCET и ACAS) можно найти подтверждение этой зависимости. Однако в упомянутых выше исследованиях количество пациентов с контралатеральной окклюзией было относительно мало. В последнее время специалисты, занимающиеся эндоваскулярной хирургией, рассматривают рентгенхирургические методики лечения (стентирование, ангиопластика) внутренней сонной артерии как наиболее безопасные способы хирургического лечения пациентов с контралатеральной окклюзией ВСА. Целью данного исследования является сравнение и анализ результатов выполнения каротидной эндартерэктомии и стентирования ВСА у пациентов с контралатеральной окклюзией, а также оценка влияния сопутствующих факторов и анамнеза заболевания на исход оперативного вмешательства.

Ключевые слова: атеросклероз; каротидная эндартерэктомия; стентирование сонных артерий; контралатеральная окклюзия; инсульт.

Для цитирования: Гавриленко А.В., Пирадов М.А., Танашиян М.М., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р., Зиярова Д.Я., Тарабрин Е.А. Отдаленные результаты лечения больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):344–350.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-344-350>

Для корреспонденции: Тарабрин Евгений Александрович — e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru

**Alexandr V. Gavrilenko^{1,2}, Mikhail A. Piradov³, Marine M. Tanashyan³, Nadeem N. Al-Yousef¹,
Diana Ya. Ziyarova¹, Evgeny A. Tarabrin²**

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS AND CONTRALATERAL OCCLUSION

¹Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

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

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Contralateral occlusion of the internal carotid artery (ICA) has often been considered a predictor of adverse outcomes in surgical interventions in the carotid basin. Analysis of the results of major international studies (NASCET and ACAS) confirms this association. However, the number of patients with contralateral occlusion in the aforementioned studies was relatively small. Recently, specialists in endovascular surgery have been evaluating radiological surgical techniques (stenting, angioplasty) of the internal carotid artery as the safest methods of surgical treatment for patients with contralateral ICA occlusion. The aim of this study is to compare and analyze the results of carotid endarterectomy and ICA stenting in patients with contralateral occlusion, as well as to evaluate the impact of concomitant factors and medical history on the outcomes of surgical intervention.

Key words: atherosclerosis; occlusion of the internal carotid artery; contralateral occlusion; endarterectomy; temporary intraluminal shunt (TIS).

For citation: Gavrilenko A.V., Piradov M.A., Tanashyan M.M., Al-Yousef N.N., Ziyarova D.Ya., Tarabrin E.A. Long-term results of treatment of patients with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis and contralateral occlusion. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):344–350. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-344-350>

For correspondence: Evgeny A. Tarabrin — e-mail: tarabrin_e_a@staff.sechenov.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.01.2024

Accepted 20.02.2024

Профилактика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга является одной из главных проблем здравоохранения большинства экономически развитых стран [1–4].

Предупреждение развития ишемического инсульта — основная цель, которую преследуют хирурги при выполнении каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования. Результаты данных вмешательств в настоящее

время в достаточной мере изучены у больных со стенозом сонных артерий. Однако в современной литературе довольно редко встречаются фундаментальные исследования с подробным анализом эффективности проведенного хирургического лечения у пациентов со стенозом сонных артерий при наличии контралатеральной окклюзии. Таким образом, единая тактика ведения таких пациентов, которая позволила бы в значительной мере улучшить результаты лечения, в настоящее время отсутствует [1, 4–6].

Данный аспект представляется очень важным в научном и практическом отношении, что и определяет актуальность вопроса, необходимость в его изучении [7–10].

Методы каротидной эндартерэктомии и каротидного стентирования показывают хорошие ближайшие результаты при лечении больных со стенозом внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией, и в целом по результатам различаются незначительно. Очевидно, что для каждого метода существуют свои предикторы неблагоприятных цереброваскулярных (инсульт) и кардиальных (инфаркт миокарда) событий в пери-, раннем, отдаленном послеоперационных периодах [11–13].

Целью данного исследования является оценка отдаленных результатов открытого и эндоваскулярного хирургического лечения пациентов со стенозом сонных артерий и контралатеральной окклюзией.

Задачи, поставленные в данном исследовании: изучить состояние церебральной гемодинамики в отдаленном послеоперационном периоде у больных со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) и контралатеральной окклюзией; провести сравнительный анализ отдаленных (до 36 мес. после хирургического лечения) результатов каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием у больных с гемодинамически значимым стенозом ВСА и контралатеральной окклюзией; определить тактику хирургического лечения у больных с гемодинамически значимым стенозом ВСА и контралатеральной окклюзией.

Материал и методы

На основании результатов исследования больных с гемодинамически значимым стенозом ВСА и контралатеральной окклюзией проанализированы данные отдаленного периода лечения (до 36 мес.).

В исследование вошло 140 пациентов с гемодинамически значимым стенозом ВСА и контралатеральной окклюзией. Лечение проводилось на базах ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (80 пациентов) и ФГБНУ «На-

учный центр неврологии» (60 пациентов). Все пациенты были разделены на 3 группы: I группа (50 человек) — пациенты, которым была выполнена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ); II группа (50 человек) — пациенты, которым было проведено каротидное стентирование (КС) на стороне стеноза; III группа (40 человек) — пациенты, получающие консервативное лечение вследствие отказа от хирургического лечения.

Критерии включения:

- пациенты с наличием гемодинамически значимого стеноза ВСА более 60% в сочетании с перенесенными ранее транзиторными ишемическими атаками (ТИА), с наличием дисциркуляторной энцефалопатии; эмбологенной атеросклеротической бляшки (АСБ).
- пациенты со стенозом ВСА более 70% при отсутствии клинических проявлений хронической сосудисто-мозговой недостаточности и стабильной АСБ.

Критерии исключения:

- 1) пациенты с развившимся после хирургического лечения рестенозом сонных артерий;
- 2) пациенты в остром периоде ОНМК;
- 3) пациенты с поражением позвоночных и подключичных артерий;
- 4) декомпенсированные формы патологии сердца (ИБС, ХСН);
- 5) пациенты, имеющие противопоказания к одному из методов лечения.

Средний возраст больных составлял 65 ± 9,48 года. В табл. 1 представлена характеристика пациентов по гендерному признаку.

Перед хирургическим лечением проводился тщательный сбор жалоб и анамнеза, выявлялись характерные для поражения сонных артерий симптомы. Всем пациентам при наличии сопутствующей патологии проводилась консультация профильных специалистов: кардиолога, невролога, эндокринолога, офтальмолога. Особое внимание уделялось наличию в анамнезе нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). В случае перенесенного ОНМК пациента направляли к неврологу для составления развернутого неврологического статуса, проводилась оценка степени выраженности хронической сосудисто-мозговой недостаточности (ХСМН) (по классификации А.В. Покровского) [8, 14]. В табл. 2 представлено распределение больных в зависимости от ХСМН по группам.

В группе I с открытым хирургическим вмешательством все операции выполнялись под общим наркозом в условиях компенсаторной контролируемой гипертензии. Вид эндартерэктомии (классическая или эверси-

Таблица 1. Характеристика групп по полу
Table 1. Characteristics of groups by gender

Пол Gender	Каротидная эндартерэктомия Carotid endarterectomy (n = 50)	Каротидное стентирование Carotid Artery Stenting (n = 50)	Консервативное лечение пациента Conservative treatment of patients (n = 40)
Мужчины/Men, n (%)	34 (24)	39 (28)	16 (11)
Женщины/Women, n (%)	16 (11)	11 (8)	24 (17)

Таблица 2. Характеристика групп больных по степени ХСМН (по классификации А.В. Покровского)
Table 2. Characteristics of groups according to the degree of CCVI/ Chronic Cerebral Vascular Insufficiency (according to the classification of A.V. Pokrovsky)

Проявление сосудисто-мозговой недостаточности Manifestation of cerebrovascular insufficiency	I группа Group I (n = 50)	II группа Group II (n = 50)	III группа Group III (n = 40)	Всего n (%)
ХСМН 1-й степени CCVI of the 1 st degree	4	5	10	19 (14)
ХСМН 2-й степени CCVI of the 2 nd degree	13	9	19	41 (29)
ХСМН 3-й степени CCVI of the 3 rd degree	26	27	10	63 (45)
ХСМН 4-й степени CCVI of the 4 th degree	7	9	1	17 (12)

онная; с сохранением или разрушением гломуса) определялся интраоперационно. Контроль оксигенации головного мозга проводился при помощи церебрального оксиметра. По изменению параметров оксигенации интраоперационно принималось решение о необходимости постановки временного внутрипросветного шунта. В послеоперационном периоде всем пациентам назначалась соответствующая антикоагулянтная, дезагрегантная терапия, гипотензивная терапия (чаще в группе с разрушенным гломусом).

В группе II с эндоваскулярным лечением все операции выполнялись через пункцию бедренной артерии под местной анестезией и умеренной седацией пациента. Имплантация стентов в пораженный участок выполнялась вместе с церебральной протекцией (для исключения возможности возникновения дистальной эмболии). Всем пациентам данной группы за несколько дней до вмешательства назначалась двойная дезагрегантная терапия.

В группе III без хирургического вмешательства всем пациентам была подобрана и назначена терапия в соответствии с Российским консенсусом по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий.

Статистический анализ проведен при помощи программного обеспечения StatTech v.3.0. Количественные

показатели на соответствие нормальному распределению оценивались при помощи критериев Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50), Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Оценка различий двух показателей проводилась с использованием точного критерия Фишера. Допустимой считали вероятность ошибки, равную 0,05 (5%).

Результаты отдаленного периода наблюдений

Оценка соотношения исходной и итоговой степени ХСМН во всех группах пациентов в период наблюдения продолжительностью 36 мес. представлена в табл. 3.

Как видно, в группах I (КЭЭ) и II (КС) отмечается положительная динамика, в основном за счет пациентов с ХСМН 2-й степени, перешедших в асимптомную группу. При сравнении исходных и итоговых результатов между группами консервативного лечения, КЭЭ, КС статистически достоверное различие отмечается по частоте летальных исходов от инсульта, а также по частоте возникновения новых ОНМК и динамике ХСМН 2-й степени (симптомная).

Таблица 3. Отдаленные результаты групп сравнения
Table 3. Long-term results of the comparison groups

Результат Result	I группа Group I (n = 69)		II группа Group II (n = 70)		III группа Group III (n = 15)		p
	до операции before surgery	через 3 года in 3 years	до операции before surgery	через 3 года in 3 years	до операции before surgery	через 3 года in 3 years	
Летальный исход от инсульта Death from stroke	0	4	0	6	0	4	0,039
ХСМН 1-й степени CCVI of the 1 st degree	4	22	5	27	2	2	0,163
ХСМН 2-й степени CCVI of the 2 nd degree	18	0	20	1	4	2	0,003
ХСМН 3-й степени CCVI of the 3 rd degree	32	26	34	19	6	6	0,351
ХСМН 4-й степени CCVI of the 4 th degree	15	17	11	17	3	1	0,295
ОНМК ACA (acute cerebrovascular accident)	0	7	0	8	0	5	0,047

Примечание: * — $p < 0,05$.
Note: * — $p < 0.05$.

Результаты наблюдения за группой неоперированных больных совпадают со среднестатистическими данными проанализированной литературы, согласно которым риск инсульта у пациентов с гемодинамически значимым стенозом и контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии составляет 30% и более, несмотря на прием медикаментов.

На протяжении всего периода наблюдения в I группе (КЭЭ) пациенты с ОНМК в анамнезе (2-й степени ХСМН) не имели новых признаков ишемической атаки и перешли в группу асимптомных пациентов, однако в отдаленном периоде отмечено 3 случая контралатеральной транзиторной ишемической атаки у пациентов с ХСМН 3-й степени, отчего перераспределения в другую подгруппу не произошло. Суммарно отмечено 6 случаев развития инсульта, которые возникли у пациентов с ХСМН 4-й степени, 4 из которых завершились летальным исходом; 1 ипсилатеральный инсульт возник у пациента с ХСМН 3-й степени и он был отнесен в группу с ХСМН 4-й степени. Динамика представлена на рис. 1.

При сопоставлении исходного статуса с данными через 36 мес. зафиксировано статистически достоверное различие в пользу итогового результата, $\chi^2 = 13,69$, $p = 0,00013$ ($p < 0,001$), преимущественно за счет пациентов с ХСМН 2-й степени, перераспределенных в группу асимптомных пациентов.

За весь период наблюдения во II группе (КС) в отдаленном периоде отмечено 3 случая контралатераль-

ной ТИА, 2 — у пациентов с ХСМН 3-й степени и 1 — у пациента с ХСМН 4-й степени. Также 4 случая ипсилатерального инсульта возникли у пациентов с ХСМН 3-й степени, они перешли в группу с 4-й степенью ХСМН, 1 ипсилатеральный инсульт возник у пациента с ХСМН 2-й степени, и он перешел в группу с 4-й степенью ХСМН и 1 случай контралатерального инсульта отмечен у пациента с ХСМН 4-й степени. Динамика представлена на рис. 2.

При сравнении исходного статуса с показателем через 36 мес. отмечено статистически достоверное различие в пользу итогового результата, $\chi^2 = 20,74$, $p < 0,0001$, так же как и в I группе (КЭЭ), в основном за счет пациентов с ХСМН 2-й степени, перешедших в группу асимптомных пациентов.

В III группе (консервативного лечения) в отдаленном периоде зафиксировано 4 случая контралатеральной ТИА у пациентов с ХСМН 1-й степени, что привело к обратному переходу в группу со 2-й степенью ХСМН. В отдаленном периоде у 2 пациентов стала отмечаться клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии, что привело к переходу из группы ХСМН 1-й степени в группу с ХСМН 3-й степени. Всего отмечено 3 случая развития инсульта, которые возникли у пациентов с ХСМН 4-й степени все они завершились летальным исходом. 2 ипсилатеральных инсульта возникло у пациентов с ХСМН 3-й степени, 1 из которых завершился летальным исходом. Динамика представлена на рис. 3.

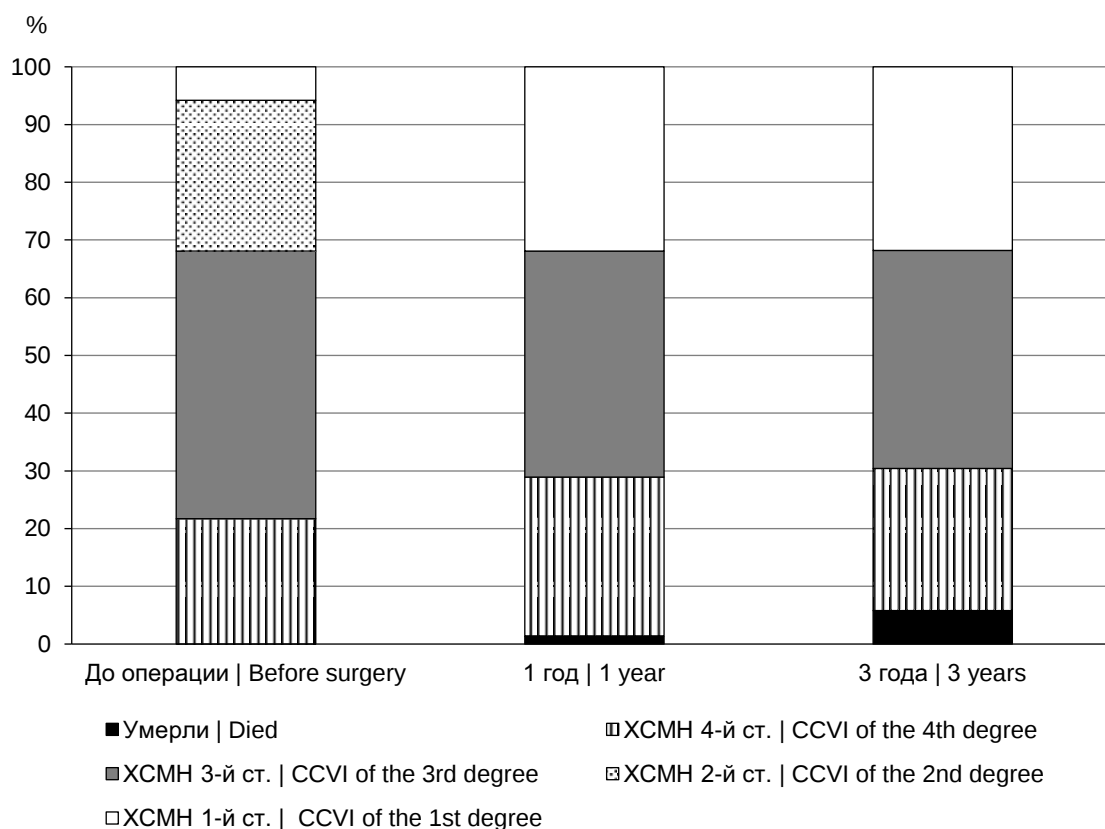


Рис. 1. Динамика степени ХСМН на протяжении 36 мес. наблюдения. Группа I (каротидной эндартерэктомии)
Fig. 1. Dynamics of the CCVI degree over 36 months of observation. Group I (carotid endarterectomy)

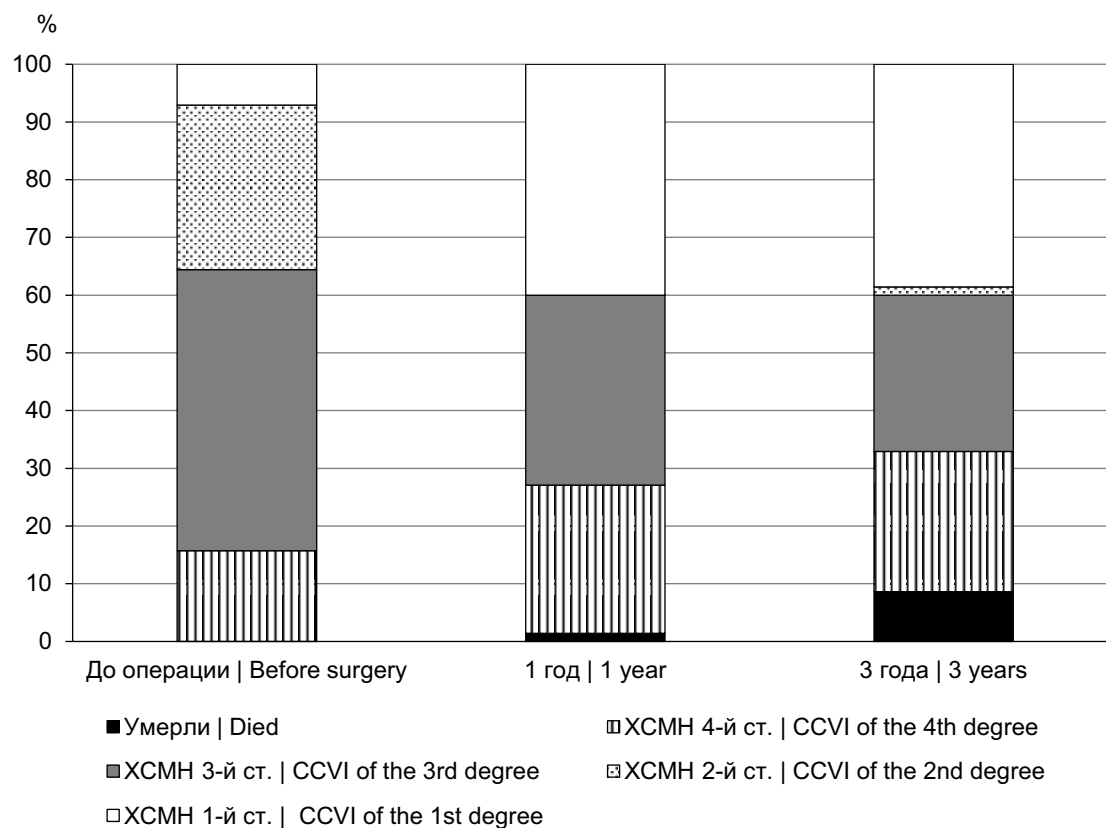


Рис. 2. Динамика степени XCMH в группе II (каротидного стентирования) на протяжении 36 мес. наблюдения
Fig. 2. Dynamics of the CCVI degree in group II (carotid stenting) over 36 months observations

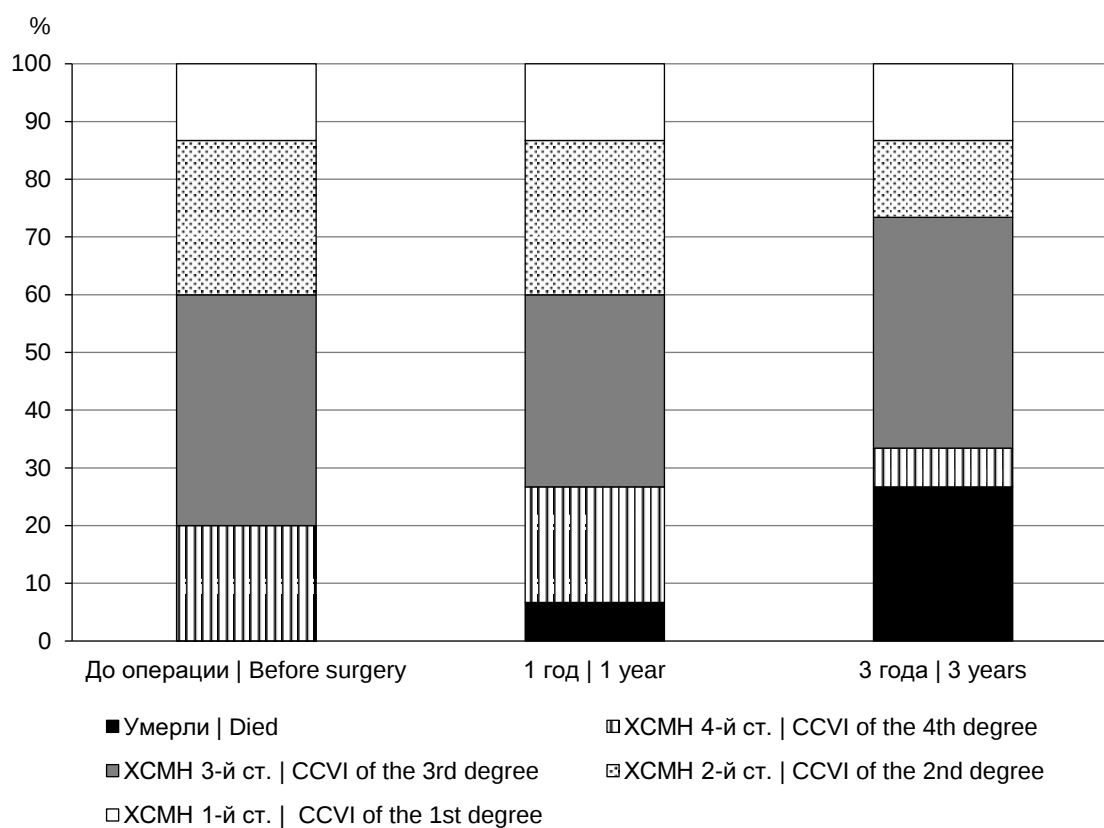


Рис. 3. Динамика степени XCMH на протяжении 36 мес. наблюдения. Группа III (пациентов консервативного лечения)
Fig. 3. Dynamics of the CCVI degree over 36 months of observations. Group III (patients who underwent conservative treatment)

При сопоставлении исходного статуса с показателем через 36 мес. зафиксировано статистически достоверное различие в худшую сторону конечного результата по количеству летальных исходов от инсульта, $\chi^2 = 2,59$, $p = 0,049$ ($p < 0,05$). А также наблюдается статистически достоверное различие по количеству вновь возникших ОНМК, $\chi^2 = 3,84$, $p = 0,021$ ($p < 0,05$).

Заключение

В настоящее время существует три основных способа лечения стенозирующих заболеваний внутренней сонной артерии: консервативное — коррекция факторов риска и фармакологическая терапия, хирургические и интервенционные радиологические (рентгенэндоваскулярные) вмешательства. В литературе имеется ряд данных, доказывающих эффективность антиагрегантной терапии, которая позволяет уменьшить риск серьезных сосудистых эпизодов [15–17]. В настоящее время для профилактики повторных нарушений мозгового кровообращения используются ацетилсалициловая кислота, дипиридамол и клопидогрел, воздействующие на разные звенья тромбообразования. Однако если антитромбоцитарные препараты позволяют лишь предотвратить тромбообразование в области атеросклеротической бляшки, то КЭЭ и КС устраняют источник тромбообразования, источник поступления инородного эмболического материала в мозговой кровоток. Иначе говоря, КЭЭ и КС являются эффективными методами профилактики инсульта у пациентов с существенным симптоматическим и бессимптомным стенозом сонных артерий [18–20].

Проанализированы результаты исследования больных с гемодинамически значимым стенозом ВСА и контралатеральной окклюзией в отдаленном периоде лечения (до 36 мес.). При выполнении КЭЭ и КС в подгруппах пациентов с различной исходной степенью хронической сосудисто-мозговой недостаточности частота цереброваскулярных осложнений (ОНМК) в отдаленном послеоперационном периоде достоверно не различается ($p > 0,05$). Степень ХСМН не является предиктором риска цереброваскулярных осложнений ($p > 0,05$), если не сочетается с другими факторами риска. Профилактическая и лечебная эффективность методов КЭЭ и КС на протяжении 36 мес. сопоставима и достигается за счет преобразования симптомной ХСМН в асимптомную ($p < 0,05$) [21–24].

Очевидно, что каждый из методов лечения имеет не просто показания и противопоказания, а оптимальные условия выполнения, соблюдение которых позволяет минимизировать возможные периоперационные, ранние послеоперационные осложнения и осложнения отдаленного послеоперационного периода. Тщательный отбор пациентов является обязательным при рассмотрении каротидной хирургии. Статус неврологической симптоматики, степень стеноза, наличие факторов риска, оценка коллатерального кровообращения поможет в выборе тактики хирургического лечения. Кроме того, наличие качественного и комплексного интраоперационного

церебрального мониторинга и выборочного применения защиты головного мозга может свести к минимуму неблагоприятные цереброваскулярные события у этих пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гавриленко А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Булатова Л.Р. Особенности течения послеоперационного периода после каротидной эндартерэктомии у пациентов с сохраненным или удаленным каротидным гломусом. *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2022;10;3(37):23–27. [Gavrilenko A.V., Al-Yusef N.N., Bulatova L.R. Features of the course of the postoperative period after carotid endarterectomy in patients with preserved or removed carotid glomus. *Clinical and experimental surgery*. 2022;10;3(37):23–27. (In Russian)].
2. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Аль-Юсеф Н.Н., Ван С., Булатова Л.Р. Метаанализ результатов эверсионной каротидной эндартерэктомии и эндартерэктомии с пластикой заплатой. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(1):176–183. [Gavrilenko A.V., Kuklin A.V., Al-Youssef N.N., Wang S., Bulatova L.R. Meta-analysis of the results of eversion carotid endarterectomy and endarterectomy with patch surgery. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(1):176–183. (In Russian)].
3. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Новиков А.В. Хирургическое лечение больных с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):111–115. [Gavrilenko A.V., Kuklin A.V., Novikov A.V. Surgical treatment of patients with hemodynamically significant internal carotid artery stenosis and contralateral occlusion. *Angiology and vascular surgery*. 2017;23(1):111–115. (In Russian)].
4. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Неврология. Национальное руководство; под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехта А.Б. Москва «ГЭОТАР-Медиа», 2019 г. [Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Neurology. National leadership. Ed.: Gusev E.I., Konovalev A.N., Gheht A.B. Moscow "GEOTAR-Media", 2019 (In Russian)].
5. Гавриленко А.В., Николенько В.Н., Аль-Юсеф Н.Н., Жарикова Т.С., Булатова Л.Р., Ли Ч. Корреляция между морфологическими и биомеханическими особенностями и атеросклерозом сонных артерий. *Наука и инновации в медицине*. 2022;3(7):160–163. [Gavrilenko A.V., Nikolenko V.N., Al-Yousef N.N., Zharikova T.S., Bulatova L.R., Li Ch. Correlation between morphological and biomechanical features and atherosclerosis of the carotid arteries. *Science and innovations in medicine*. 2022;3(7):160–163. (In Russian)].
6. Полищук Р.В., Пирадов М.А., Рябинкина Ю.В., Щипакин В.Л. и др. Синдром каротидного синуса при ангиопластике со стентированием внутренних сонных артерий. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(3):15–25. [Polishchuk R.V., Piradov M.A., Ryabinkina Yu.V., Shchipakin V.L. and others. Carotid sinus syndrome in angioplasty with stenting of internal carotid arteries. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(3):15–25. (In Russian)].
7. Олейникова Т.А., Титова А.А., Евстратов А.В. Современное состояние и тенденции заболеваемости инфарктом мозга в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;2:522–535. [Oleinikova T.A., Titova A.A., Evstratov A.V. The current state and trends in the incidence of cerebral infarction in Russia. *Modern problems of healthcare and medical statistics*. 2021;2:522–535. (In Russian)].
8. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. А.В. Покровский. М., Медицина, 2004;1:808. [Pokrovsky A.V. Clinical angiology: a guide for doctors. A.V. Pokrovsky. M., Medicine, 2004;1:808. (In Russian)].
9. AbuRahma A.F., Robinson P., Holt S.M. et al. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion. *Stroke*. 2000;31:1566e1571.
10. European Society for Vascular Surgery (ESVS) Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and

- Vertebral Artery Disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2023; 65:7–111.
11. Antoniou G.A., Kuhan G. et al. Contralateral occlusion of the internal carotid artery increases the risk of patients undergoing carotid endarterectomy. *J. Vasc. Surg.* 2018;57:1134–1145.
 12. Karmeli R., Lubezky N., Halak M. et al. Carotid endarterectomy in awake patients with contralateral carotid artery occlusion. *Cardiovasc. Surg.* 2001;9:334e338.
 13. Towfighi A., Saver J.L. Stroke declines from third to fourth leading cause of death in the United States: historical perspective and challenges ahead. *Stroke.* 2011;42:2351–5.
 14. Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф. Хроническая сосудисто-мозговая недостаточность (окклюзионное поражение ветвей дуги аорты). *Клиническая ангиология.* 2004;1:734–804. [Pokrovsky A.V., Beloyartsev D.F. Chronic cerebrovascular insufficiency (occlusive lesion of the branches of the aortic arch). *Clinical angiology.* 2004;1:734–804. (In Russian)].
 15. Чернявский М.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(11):76–86. [Chernyavsky M.A. et al. The Russian consensus on the diagnosis and treatment of patients with carotid artery stenosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(11):76–86. (In Russian)].
 16. Baker W.H., Howard V.J., Howard G., Toole J.F. Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). ACAS Investigators. *Stroke.* 2000;31:2330e2334.
 17. Gasecki A.P., Eliasziw M., Ferguson G.G. et al. Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *J. Neurosurg.* 1995;83:778e782.
 18. Capoccia L., Sbarigia E., Rizzo A.R. et al. Contralateral occlusion increases the risk of neurological complications associated with carotid endarterectomy. *Int. J. Vasc. Med.* 2015;2015.
 19. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA.* 1995;273:1421e1428.
 20. Massop D., Dave R., Metzger C., Bachinsky W. et al. Stenting and angioplasty with protection in patients at high-risk for endarterectomy: SAPHIRE Worldwide Registry first 2,001 patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;73(2):129–36.
 21. Menyhei G., Björck M., Beiles B. et al. Outcome following carotid endarterectomy: lessons learned from a large international vascular registry. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011;41(6):735e740.
 22. Nejim B., Dakour Aridi H., Locham S. et al. Carotid artery revascularization in patients with contralateral carotid artery occlusion: Stent or endarterectomy? *J. Vasc. Surg.* 2017;66:1735e1748.e1.
 23. Rockman C.B., Su W., Lamparello P.J. et al. A reassessment of carotid endarterectomy in the face of contralateral carotid occlusion: surgical results in symptomatic and asymptomatic patients. *J. Vasc. Surg.* 2002;36:668e673.
 24. Sacco R.L., Ellenberg J.H., Mohr J.P. et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann. Neurol.* 1989;25:382–90.

Поступила 29.01.2024
Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Гавриленко Александр Васильевич — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-7267-7369>

Пирадов Михаил Александрович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Танашиян Маринэ Мовсесовна — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр неврологии» по научной работе

Аль-Юсеф Надим Наср — канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», <https://orcid.org/0000-0003-3891-1099>

Булатова Лилия Ринатовна — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», <https://orcid.org/0000-0002-4264-1303>

Зиярова Диана Японовна — аспирант отделения сосудистой хирургии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Тарабрин Евгений Александрович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Information about the authors

Alexander V. Gavrilenko — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Vascular Surgery of the Russian Scientific Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia

Mikhail A. Piradov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Scientific Center of Neurology

Marine M. Tanashyan — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for scientific work at the Scientific Center of Neurology

Al-Yousef Nadeem Nasr — Cand. of Sci. (Med.), cardiovascular surgeon, Department of Vascular Surgery, Russian Scientific Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky

Diana Ya. Ziyarova — postgraduate student of the Department of Vascular Surgery of the Russian Scientific Center of Surgery named after acad. B.V. Petrovsky

Evgeny A. Tarabrin — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Surgery No. 2, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Захаров И.С., Безменко А.А., Соломко Д.В., Борщевский В.Г., Тригубчук Н.А.,
Назаренко А.А., Бухарина Ю.М.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МИТОТИЧЕСКИ АКТИВНОЙ МИОМЫ МАТКИ

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

Одним из редких вариантов гладкомышечных опухолей матки является митотически активная лейомиома, гистологические характеристики которой определяются высоким числом митозов при отсутствии некроза и клеточной атипии. Несмотря на наличие митотической активности, данный опухолевый процесс является доброкачественным. Митотически активная лейомиома матки как правило диагностируется у пациенток, находящихся в периоде перименопаузы, и обычно ее размеры не превышают 10 см. В статье представлен редкий клинический случай митотически активной лейомиомы матки гигантских размеров у женщины репродуктивного возраста. Обращается внимание на трудности постановки клинического диагноза и сложности дифференцировки со злокачественным новообразованием. Ведущим методом лечения митотически активной лейомиомы матки является хирургический (миомэктомия либо гистерэктомия по показаниям). Согласно ряду публикаций, при наблюдении за пациентками после хирургического лечения длительностью от 6 месяцев до 15 лет, не было отмечено рецидивирования данной патологии. Учитывая клиническую и макроскопическую схожесть митотически активной миомы с лейомиосаркомой, необходима тщательная гистологическая верификация диагноза, что определит правильность дальнейшей тактики ведения.

Ключевые слова: лейомиома матки; гладкомышечные опухоли матки; высокая митотическая активность; миомэктомия; репродуктивный период.

Для цитирования: Захаров И.С., Безменко А.А., Соломко Д.В., Борщевский В.Г., Тригубчук Н.А., Назаренко А.А., Бухарина Ю.М. Клинический случай митотически активной миомы матки. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):351–354.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-351-354>

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

Igor S. Zakharov, Alexandr A. Bezmenko, Dmitry V. Solomko, Viktor G. Borschevskiy, Nikita A. Trigubchuk, Alina A. Nazarenko, Yulia M. Bukharina

CLINICAL CASE OF MITOTICALLY ACTIVE UTERINE LEIOMYOMA

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

One of the rare variants of uterine smooth muscle tumors is mitotically active leiomyoma, histological characteristics of which are defined by a high number of mitoses in the absence of necrosis and cellular atypia. Despite the presence of mitotic activity, this tumor process is benign. Mitotically active leiomyoma of the uterus is usually diagnosed in patients in the perimenopausal period and its size typically does not exceed 10 cm. This article presents a rare clinical case of a giant-sized mitotically active leiomyoma of the uterus in a woman of reproductive age. Attention is drawn to the challenges in clinical diagnosis and the difficulties in differentiation from malignant neoplasms. The primary treatment method for mitotically active leiomyoma of the uterus is surgical (myomectomy or hysterectomy as indicated). According to several publications, no recurrence of this pathology was observed during patient follow-up after surgical treatment ranging from 6 months to 15 years. Considering the clinical and macroscopic similarity of mitotically active leiomyoma with leiomyosarcoma, careful histological verification of the diagnosis is necessary to determine the correct management strategy.

Key words: uterine leiomyoma; uterine smooth muscle tumors; high mitotic activity; myomectomy; reproductive period.

For citation: Zakharov I.S., Bezmenko A.A., Solomko D.V., Borshchevskiy V.G., Trigubchuk N.A., Nazarenko A.A., Bukharina Yu.M. Clinical case of mitotically active uterine leiomyoma. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):351–354.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-351-354>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.02.2024

Accepted 20.02.2024

Миома матки занимает одно из ведущих мест в структуре доброкачественных новообразований женской репродуктивной системы. Данное заболевание находится в числе лидеров среди причин госпитализации в гинекологические стационары [1–3].

Среди факторов риска формирования миомы матки важную роль играют наследственность, раннее менархе,

поздний репродуктивный возраст, высокий паритет, воспалительные заболевания органов малого таза, аборт и выкидыши, бесплодие в анамнезе, воздействие ионизирующего излучения и др. [4–6].

Несмотря на то что у многих пациенток миома матки протекает бессимптомно, около 30% обратившихся за медицинской помощью имеют выраженные клиниче-

ские проявления, которые характеризуются аномальными маточными кровотечениями, анемией, хронической тазовой болью, дизурическими явлениями, запорами, бесплодием. При этом у лиц с бесплодием миомы матки выявляют в 23,5% случаев [7].

Согласно клиническим рекомендациям при бессимптомной миоме матки небольших размеров, а также при отсутствии субмукозной локализации узлов рекомендовано динамическое наблюдение [8–10]. Современные подходы к лечению данной патологии включают как медикаментозные, так и хирургические методы лечения [11, 12]. Кроме того, в гинекологической практике нашли применение интервенционные лучевые методики [1, 13]. Следует отметить, что при выборе тактики ведения необходимо учитывать размеры, темпы роста опухоли, клиническую картину, возраст, репродуктивные планы, а также гистологический тип новообразования.

Миома матки происходит из гладкомышечных клеток миометрия. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют несколько гистологических вариантов гладкомышечных и смешанных опухолей матки: лейомиома (простая, обычная), клеточная лейомиома, лейомиома с причудливыми ядрами, митотически активная лейомиома, гидротическая миома, апоплексическая лейомиома, лейомиома с липоматозом, эпителиоидная, миксоидная, расслаивающаяся лейомиома.

Митотически активная лейомиома является относительно редким новообразованием матки. Данный вид опухоли характеризуется более быстрым ростом по сравнению с простыми миомами. Гистологические параметры митотически активной миомы матки определяются высоким числом митозов при отсутствии некроза и клеточной атипии. Следует указать, что, несмотря на повышенную митотическую активность, данный опухолевый процесс является доброкачественным. Митотически активная миома матки, как правило, диагностируется у пациенток, находящихся в периоде перименопаузы, и обычно ее размеры не превышают 10 см [14].

Учитывая научный и практический интерес к данной проблеме, ниже представлен клинический случай митотически активной миомы матки у женщины репродуктивного возраста.

Клинический случай

Пациентка М., 39 лет, обратилась в клинику акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии с жалобами на тянущие боли в нижних отделах живота. Несколько месяцев назад при ультразвуковом исследовании органов малого таза была выявлена опухоль, предположительно исходящая из области правых придатков матки.

Из экстрагенитальной патологии у пациентки диагностированы гипертоническая болезнь I стадии и ожирение 2-й степени. Менструальная функция без особенностей. Беременностей в анамнезе четыре, из которых одна завершилась самопроизвольными родами, две —

самопроизвольными выкидышами в сроке до 12 нед. и одна — искусственным медицинским абортom.

При поступлении в стационар общее состояние было расценено как удовлетворительное. Масса тела — 118 кг, рост — 174 см. Пульс — 77 ударов в минуту, АД — 120/70 мм рт. ст., ЧДД — 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, перистальтика выслушивалась. При гинекологическом исследовании наружные половые органы сформированы правильно, оволосение по женскому типу; слизистая оболочка влагалища не изменена; шейка матки нормальных размеров, типичного строения. При бимануальном исследовании в правой подвздошной области определялась опухоль диаметром до 25 см, подвижная. Выделения из половых путей слизистые, скудные.

Установлен предварительный диагноз: опухоль малого таза (*suspicio malignae*).

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза в правой подвздошной области визуализировалось кистозно-солидное образование 184 × 211 × 120 мм (солидный компонент составлял 87 × 87 × 89 мм) неоднородной структуры. При определении уровня онкомаркеров было отмечено увеличение показателей СА-125 — 148,7 МЕ/мл, бета-ХГЧ — 36,8 мМЕ/л, при этом альфа-фетопротеин соответствовал — 6,66 МЕ/мл, ингибин В — 62,3 пг/мл.

Принято решение о выполнении хирургического вмешательства в объеме лапаротомии и удаления опухоли малого таза с возможным изменением объема операции в зависимости от интраоперационных находок. Под эндотрахеальным наркозом выполнена нижнесрединная лапаротомия. В брюшной полости обнаружен серозно-геморрагический выпот в объеме 1500 мл — отправлен на цитологическое исследование. Органы брюшной полости (печень, желчный пузырь, желудок, петли кишечника, аппендикс, большой сальник) визуальнo и пальпаторно не изменены. Парietальный и висцеральный листки брюшины без видимых изменений. Тазовые и парааортальные лимфатические узлы пальпаторно не увеличены. Матка увеличена в размерах до 8–9 нед. условной беременности, шаровидной формы. Из передней стенки матки ближе к дну исходило хорошо васкуляризированное на широком основании туго-эластичное кистозное образование с солидным компонентом диаметром до 25 см, имеющее гладкую наружную поверхность (рис. 1, см. 2-ю стр. обложки). Правые придатки матки: маточная труба типичного строения, фимбриальный отдел свободный, яичник макроскопически не изменен, размеры — 2,5 × 3,2 см. Левые придатки матки: маточная труба типичного строения, фимбриальный отдел свободный, яичник макроскопически не изменен, размеры — 2,8 × 3,1 см. Интраоперационно проведено гистологическое исследование удаленной опухоли матки, признаков злокачественного новообразования выявлено не было.

Выполнено удаление опухолевого образования в пределах здоровых тканей. На матку наложены отдельные двухрядные швы: мышечно-мышечные; серозно-мышечные. Передняя брюшная стенка ушита послойно.

Диагностические критерии гладкомышечных опухолей матки (Hendrickson M.R. и соавт., 2003)

Diagnostic criteria for smooth muscle tumors of the uterus (Hendrickson M.R. et al., 2003)

Значительная цитоядерная атипия Significant nuclear atypia	Коагуляционный некроз Coagulative necrosis	Митотический индекс Mitotic index	Диагноз Diagnosis
Отсутствует Absent	Отсутствует Absent	< 5 митозов < 5 mitoses	Лейомиома Leiomyoma
		> 5 митозов > 5 mitoses	Митотически активная лейомиома Mitotically active leiomyoma
Присутствует Present	Отсутствует Absent	< 10 митозов < 10 mitoses	Атипичная лейомиома Atypical leiomyoma
		> 10 митозов > 10 mitoses	Лейомиосаркома Leiomyosarcoma
Присутствует Present	Присутствует Present	Независимо Independent	Лейомиосаркома Leiomyosarcoma
Отсутствует Absent	Присутствует Present	< 10 митозов < 10 mitoses	Опухоль с низким потенциалом злокачественности Tumor with low malignant potential
		> 10 митозов > 10 mitoses	Лейомиосаркома Leiomyosarcoma

Послеоперационный диагноз: доброкачественная опухоль матки.

Макропрепарат: на поверхности слизистой стенки матки — субмукозное рассеченное крупнобугристое узловое новообразование 11 × 9,5 × 5,0 см, на разрезе узел волокнистый, серо-желтого цвета с очаговыми кровоизлияниями, плотный. Узел окружен кистозной полостью 14 × 12,5 × 7,0 см. Внутренняя поверхность кистозной полости серая, гладкая, стенка толщиной до 0,5 см, также в стенке матки определяется интрамуральный плотный волокнистый серый узел 2,5 см в диаметре (рис. 2–4, см. 2-ю стр. обложки).

Результат гистологического исследования: субмукозная лейомиома тела матки 11,0 × 9,55,0 см с высокой митотической активностью (7 митозов в поле зрения) с фокусами фиброза, гиалиноза и миксоматоза стромы. Интрамуральная лейомиома 2,5 см с низкой митотической активностью (1 митоз в поле зрения) с фиброзом и гиалинозом стромы.

Данные иммуногистохимического исследования: Ki-67 — менее 1 %.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Как уже отмечалось, лейомиомы с повышенной митотической активностью диагностируются в перименопаузальном периоде, а их размеры, как правило, не превышают 10 см [14]. С морфологической точки зрения данный вид опухоли близок к обычной лейомиоме, за исключением повышенной митотической активности, превышающей 5 митозов в поле зрения без признаков атипии и некроза [15, 16].

В последние десятилетия критерии оценки злокачественности гладкомышечных опухолей матки претерпели существенные изменения — представлены характеристики дифференциальной морфологической диагностики различных вариантов гладкомышечных опухолей матки в зависимости от количества митозов, наличия или отсутствия некроза и цитоядерной атипии (см. таблицу) [17].

Учитывая, что течение данной патологии имеет доброкачественный характер, при лечении лейомиомы с повышенной митотической активностью должны применяться те же подходы, что и при опухолях с низкой или отсутствующей митотической активностью [18]. Ведущим методом лечения митотически активной лейомиомы матки является хирургический (миомэктомия либо гистерэктомия по показаниям). Согласно ряду публикаций, при наблюдении за пациентками после хирургического лечения длительностью от 6 мес. до 15 лет, не было отмечено рецидивирования данной патологии [15, 19, 20].

Заключение

Миома матки с повышенной митотической активностью является достаточно редкой гладкомышечной доброкачественной опухолью. Представленный клинический случай продемонстрировал высокую вероятность постановки ошибочного диагноза на предоперационном этапе при данной патологии. Учитывая клиническую и макроскопическую схожесть митотически активной миомы с лейомиосаркомой, необходима тщательная гистологическая верификация диагноза, что определит правильность дальнейшей тактики ведения таких пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020;149(1):3–9. DOI: 10.1002/ijgo.13102
- Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D., Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016;2:16043. DOI: 10.1038/nrdp.2016.43
- Stewart E.A., Cookson C.L., Gandolfo R.A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501–1512. DOI: 10.1111/1471-0528.14640
- Pavone D., Clemenza S., Sorbi F., Fambrini M., Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;46:3–11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
- Salehi A.M., Jenabi E., Farashi S., Aghababaei S., Salimi Z. Risk factors related to uterine leiomyoma: An umbrella review. *J.*

- Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2023;52(1):102517. DOI: 10.1016/j.jogoh.2022.102517
6. Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K. et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Med. Baltim.* 2016;95(46):e5325.
 7. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016;34:66–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001
 8. Pérez-López F.R., Ornat L., Ceausu I., et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas.* 2014;79(1):106–116. DOI: 10.1016/j.maturitas
 9. De La Cruz M.S., Buchanan E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):100–107.
 10. Donnez J., Dolmans M.-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(6):665–686. DOI: 10.1093/humupd/dmw023
 11. Ichigo S., Takagi H., Matsunami K., Suzuki N., Imai A. Beneficial effects of dienogest on uterine myoma volume: a retrospective controlled study comparing with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011;284(3):667–70. DOI: 10.1007/s00404-010-1732-6
 12. Mas A., Tarazona M., Carrasco J.D., Estaca G., Cristóbal I., Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int. J. Womens Health.* 2017;9:607–617. DOI: 10.2147/IJWH.S138982
 13. Quinn S.D., Vedelago J., Gedroyc W., Regan L. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014;182:247–251. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.09.039
 14. El Hilali F., Aalalou H., Lemine M.M., et al. Mitotically active leiomyomas of the uterus: about two cases. *International Journal of Advanced Research.* 2021;9(1):143–146. DOI:10.21474/IJAR01/12287
 15. Prayson R.A., Hart W.R. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992;97(1):14–20. DOI: 10.1093/ajcp/97.1.14
 16. Perrone T., Dehner L.P. Prognostically favorable “mitotically active” smooth-muscle tumors of the uterus. A clinicopathologic study of ten cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988;12(1):1–8. DOI: 10.1097/00000478-198801000-00001
 17. Hendrickson M.R. et al. Mesenchymal Tumors and Related Lesions In: World Health Organisation Classification of Tumors. *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* 2003.
 18. Devereaux K.A., Schoolmeester J.K. Smooth Muscle Tumors of the Female Genital Tract. *Surg. Pathol. Clin.* 2019;12(2):397–455. DOI: 10.1016/j.path.2019.02.004
 19. Bell S.W., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A Clinicopathologic study of 213 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994;18(6):535–558.
 20. Dgani R., Piura B., Ben-Baruch G. et al. Clinical-pathological study of uterine leiomyomas with high mitotic activity. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1998;77(1):74–77. DOI: 10.1034/j.1600-0412.1998.770116.x

Поступила 06.02.2024
Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Захаров Игорь Сергеевич — д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Безменко Александр Александрович — канд. мед. наук, доцент, врио начальника кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>

Соломко Дмитрий Владимирович — зав. гинекологическим отделением, клиника акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова. **Борщевский Виктор Геннадьевич** — врач-онколог, клиника акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0009-0008-6294-3166>

Тригубчук Никита Андреевич — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова, <https://orcid.org/0009-0007-9180-0917>

Назаренко Алина Андреевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова

Бухарина Юлия Михайловна — студентка кафедры акушерства и гинекологии ВМедА им. С.М. Кирова

Information about the authors

Igor S. Zakharov — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0000-0001-6167-2968>

Alexander A. Bezmenko — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0000-0003-2837-1260>

Dmitry V. Solomko — head of the Gynecology Department, Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Viktor G. Borshchevskiy — oncologist, Clinic of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0009-0008-6294-3166>

Nikita A. Trigubchuk — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov, <https://orcid.org/0009-0007-9180-0917>

Alina A. Nazarenko — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Yulia M. Bukharina — student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov

Ширалиева Р.К., Асадова У.А.

ТУБЕРОСКЛЕРОЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 10-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, Республика Азербайджан

Цель. Информирование читателей о достижениях генетики, молекулярной биологии, а также о разработке не генетических диагностических критериев туберосклероза, также надежно позволяющих правильно и своевременно поставить диагноз. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ собственного 10-летнего наблюдения девочки, страдающей туберосклерозом. Для подтверждения диагноза были использованы анамнестические данные, заключения лабораторных и нейровизуализационных методов исследования, диагностические критерии 2012 г. (TSC Clinical Consensus Conference). **Результаты и обсуждение.** Проведенное клиническое наблюдение представляет собой случай туберозного склероза — редкого генетически обусловленного заболевания из группы факоматозов, наблюдаемого нами в течение 10 лет. Постановке диагноза способствовало наличие задержки речи и психомоторного развития, пирамидной симптоматики, частых судорожных приступов. Обнаруженная мутация в гене (TSC1 или TSC2) с аутосомно-доминантным фенотипом наследования без колебаний подтвердила бы установленный диагноз, однако мать больной отказалась от обследования. Пришлось прибегнуть к другому, не менее достоверному варианту, подтверждающему данный диагноз, — рекомендациям TSC Clinical Consensus Conference 2012 г. и на основании выявленных первичных (ангиофибромы на лице, гипопигментные пятна, корковые узлы, туберы в головном мозге, субependимальные узлы) и вторичных (многочисленные углубления в эмали зубов, множественные кисты почек) клинических признаков, имеющихся у нашей пациентки, установить диагноз. **Выводы.** Представленное клиническое наблюдение указывает на возможность постановки диагноза туберосклероза и без учета генетического обследования. Ключевые слова: туберосклероз; критерии TSC (Clinical Consensus Conference); эпилепсия; эверолимус.

Для цитирования: Ширалиева Р.К., Асадова У.А. Туберосклероз. Клиническое наблюдение 10-летней девочки. Клиническая медицина. 2023;102(4):355–359. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-355-359>

Для корреспонденции: Асадова Улькер Аскер гызы — e-mail: asadli.u@mail.ru

Rena K. Shiraliyeva, Ulker A. Asadova

TUBEROUS SCLEROSIS: CLINICAL OBSERVATION OF A 10-YEAR-OLD GIRL

Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, Baku, Republic of Azerbaijan

Aim. Informing readers about the achievements of genetics, molecular biology, as well as the development of non-genetic diagnostic criteria for tuberous sclerosis, which reliably allow for a correct and timely diagnosis. **Materials and methods.** A retrospective analysis of our own 10-year observation of a girl suffering from tuberous sclerosis is presented. Anamnestic data, conclusions of laboratory and neuroimaging methods of research, diagnostic criteria from 2012 (TSC Clinical Consensus Conference) were used to confirm the diagnosis. **Results and discussion.** The clinical observation conducted represents a case of tuberous sclerosis, a rare genetically determined disease from the group of phacomatoses, observed for 10 years. The diagnosis was facilitated by the presence of speech and psychomotor development delay, pyramidal symptoms, and frequent seizures. The detected mutation in the gene (TSC1 or TSC2) with an autosomal dominant inheritance phenotype without fluctuations would confirm the established diagnosis, however, the patient's mother refused examination. It was necessary to resort to another, no less reliable option to confirm this diagnosis: the recommendations of the TSC Clinical Consensus Conference 2012 and based on the identified primary (facial angiofibromas, hypopigmented spots, cortical nodes, brain tubers, subependymal nodes) and secondary (numerous enamel pits in teeth, multiple kidney cysts) clinical signs present in our patient to establish the diagnosis. **Conclusions.** The presented clinical observation indicates the possibility of diagnosing tuberous sclerosis without genetic testing.

Key words: tuberous sclerosis; TSC criteria (Clinical Consensus Conference); epilepsy; everolimus.

For citation: Shiraliyeva R.K., Asadova U.A. Tuberous sclerosis. Clinical case (retrospective observation of a 10-year-old girl). *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):355–359. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-355-359>

For correspondence: Ulker A. Asadova — e-mail: asadli.u@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.11.2023
Accepted 19.12.2023

Туберозный склероз (ТС) — болезнь Бурневилля–Прингла, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром, EPILEPSIA (epilepsy, low intelligence, angiofibroma), синдром себорейной аденомы, судорог и умственной отсталости — является непрерывно прогрессирующим генетически детерминированным заболеванием из группы факоматозов.

Патогенетически заболевание характеризуется нарушением пролиферации, миграции и дифференцировки клеток нейроглии. Болезнь передается аутосомно-доминантным путем, но иногда наблюдаются и спорадические случаи. Частота встречаемости этого редкого орфанного заболевания в популяции составляет 1:10 000 (у новорожденных — 1:6000) [1, 2].

10–30% случаев ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1*, локализованном на 9-й хромосоме. Он кодирует белок гамартин. Остальные случаи болезни обусловлены мутациями в гене *TSC2*, локализованном на 16-й хромосоме. А этот ген кодирует белок туберин. *TSC1* и *TSC2* в норме являются естественными генами-супрессорами опухолевого роста, белковые продукты которых способны ингибировать опосредованные комплексом mTORC1 (mammalian Target of Rapamycin Complex 1) сигналы к клеткам.

Мутации в этих генах нарушают функцию гамартина и туберина, что приводит к патологической активации киназы mTOR. Этот ключевой регулятор роста и пролиферации клеток провоцирует развитие множества доброкачественных опухолей (гамартом) в различных органах: головном мозге, глазах, коже, сердце, почках, печени, легких, желудочно-кишечном тракте, эндокринной и костной системе [1, 2].

Для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетическую диагностику с выявлением *TSC1* или *TSC2* генов.

Кроме этого, существуют диагностические критерии, предложенные в 2012 г. (TSC Clinical Consensus Conference), которые состоят из первичных и вторичных признаков.

Так, к первичным (большим) признакам относятся ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу; гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре); нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2); участок «шагреневой кожи»; множественные гамартомы сетчатки; корковые дисплазии (не менее 3); корковые туберы и миграционные тракты в белом веществе головного мозга; субэпендимальные узлы (не менее 2); субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома; рабдомиомы сердца, множественные или одиночные; лимфангиолейомиоматоз легких; множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Ко вторичным (малым) признакам относятся многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3); фибромы в полости рта (не менее 2); гамартомы внутренних органов; ахроматический участок сетчатой оболочки глаза; пятна типа конфетти на коже; множественные кисты почек. Ориентируясь на них, также можно подтвердить диагноз: несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; возможный диагноз — на основании наличия 1 первичного признака или 1 первичного и 1 вторичного признаков либо 2 (и более) вторичных признаков.

Целью этой статьи является информирование читателей о достижениях генетики, молекулярной биологии, а также о разработке негенетических диагностических критериев туберосклероза, также надежно позволяющих правильно и своевременно поставить диагноз.

Недавние открытия, касающиеся стимуляции роста опухоли, изменили историю этого заболевания, сделав возможным применение в его лечении специфических препаратов (эверолимуса).

Знание вариантов подхода к терапии позволяет лучше лечить больных, поскольку замещение тканей опухолью при этом заболевании может привести к значительной заболеваемости и смертности.

Клинический случай

Представляем ретроспективный анализ собственного десятилетнего наблюдения. Пациентка — девочка 10 лет (03.08.2013 года рождения). Семейный анамнез был собран со слов матери, которая отрицала у себя наличие наследственной отягощенности. Со стороны отца, включая его самого, наследственность была отягощена кожной патологией в форме пятен разной величины и судорожными припадками. Судороги после пубертатного периода не повторялись. В настоящее время он работает на государственной службе и жалоб на здоровье не предъявляет. Его брат и сестра умерли во время эпилептического статуса.

Ребенок с рождения наблюдается у невролога. Из анамнеза, собранного со слов матери, стало известно, что еще в периоде новорожденности ей проводили нейросонографию головного мозга — была обнаружена одиночная киста, которая при последующих повторных исследованиях не наблюдалась.

Затем, в 4-месячном грудном периоде у ребенка начались судорожные припадки. По этому поводу мать обратилась в Детскую неврологическую больницу. Ребенку была назначена антиэпилептическая политерапия. Улучшения не наблюдалось. Припадки учащались.

В 6-месячном возрасте была впервые проведена первая магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (09.02.2014): многочисленные очаговые кальцификации размерами от 5 мм до 1,5 см в разных участках головного мозга (субэпендимальные, сгруппированные с обеих сторон в монровых отверстиях, в области треугольников и тел боковых желудочков, гиппокампов, в субкортикальной белой материи теменных, затылочных, лобных и височных долей); наблюдаются участки тейлоровской дисплазии (церебральные проявления туберозного склероза). По результатам нейровизуализации предположено наличие у ребенка разновидности фактоматоза (рис. 1).

Исследования (МРТ головного мозга) проводились в динамике через каждые 2 года.

27.02.2016: незначительное увеличение размеров кальцификаций в области отверстий Монро, латеральных стенок боковых желудочков, в височных областях.

28.12.2018: во фронтотемпоральных областях обоих полушарий наблюдаются многочисленные туберы разных размеров. В боковых желудочках обнаружены субэпендимальные узлы размерами до 15 мм. В кортикальных и субэпендимальных туберах наблюдаются гипointенсивные очаги кальцификаций (болезнь Бурневиля; рис. 2, см. 3-ю стр. обложки).

В каждом последующем исследовании результат подтверждался.

Кроме нервной системы, для обнаружения проявлений подразумеваемого заболевания, малолетней

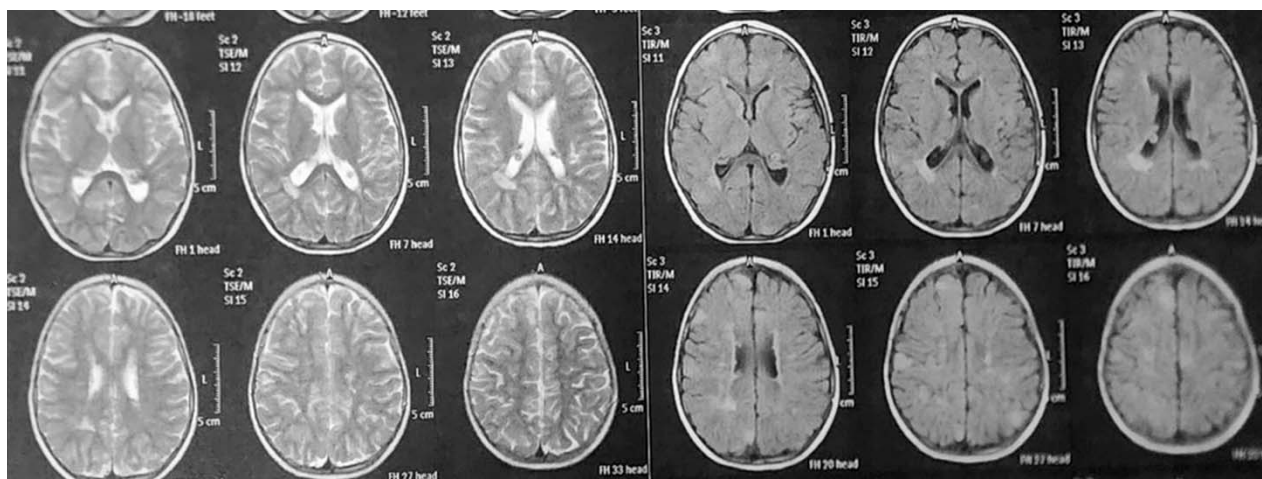


Рис. 1. Многочисленные очаговые кальцификации размерами от 5 мм до 1,5 см в разных участках головного мозга
Fig. 1. Numerous focal calcifications ranging from 5 mm to 1.5 cm in different areas of the brain

пациентке неоднократно проверяли состояние внутренних органов. УЗИ брюшной полости 19.09.2018 выявило многочисленные кисты в обеих почках с максимальным размером 11 мм. КТ почек 28.12.2018: в паренхиме обеих почек обнаружены кортикальные кисты размерами до 13 мм. УЗИ почек 26.04.2021: поликистозность обеих почек с нарастающим размером кист (12 мм, 13 мм, 15 мм). В результате обнаружили что почки очень рано были вовлечены в процесс. Со стороны других органов характерных патологических изменений выявлено не было.

С целью обнаружения одного из ярких клинических проявлений заболевания — рабдомиомы сердца — которая, по данным из литературы, в 30–60% уже с рождения может выявляться и, можно сказать, с высокой вероятностью подтверждает диагноз, проводилось обследование сердца малыша. У нашей пациентки педиатрическая ЭхоКГ 27.02.2018 патологию не выявила.

Ниже представлены результаты многократных исследований в динамике биоэлектрической активности головного мозга девочки.

ЭЭГ в бодрствующем состоянии 10.04.2014: во всех отведениях наблюдались гипсаритмия и паттерны «supression-burst» (180–200 мкВ). Данная картина характерна для синдрома Веста с инфантильными спазмами (рис. 3).

ЭЭГ во время сна 06.09.2014: физиологические ритмы сна и основные ритмы нарушены. Эпиактивность не наблюдается. Динамика положительная.

ЭЭГ во время сна 04.04.2015: физиологические ритмы нарушены.

ЭЭГ во время сна 01.12.2015: физиологические ритмы сна упорядочены, симметричны, в правой центропарietальной зоне наблюдаются пик-островолновые (120–130 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг [рис. 4].

ЭЭГ во время сна 21.05.2015: физиологические ритмы сна упорядочены, периодически в правой центропарietальной зоне наблюдаются пик-островолновые

(130–150 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг.

ЭЭГ во время бодрствования 22.04.2017: формирование корковой ритмики отстает от возрастных нормативов. Наблюдаются умеренные функционально-органические изменения биоэлектрической активности головного мозга. Зарегистрировано периодическое региональное замедление активности до диапазона тета в правой окципитотемпоральной области (рис. 5). В фоне отмечена эпилептиформная активность в виде нерегулярных региональных одиночных разрядов комплексов «острая–медленная волна» в левой окципитотемпоральной области с распространением на левую темпоральную (передневисочную). Иктальный паттерн не зарегистрирован. Диффузных разрядов нет.

ЭЭГ во время бодрствования 04.02.2022: наблюдается центрально-затылочное замедление ритма.

Многогранность заключений также подтверждает очевидность влияния патогенетических механизмов данного типа факотоза, который, раздражая ткани головного мозга, провоцирует судорожные припадки.

Офтальмологическое исследование от 05.05.2021 выявило только нарушение зрения в форме сложного гиперметропического астигматизма и рефракционной амблиопии. Ребенку были выписаны очки.

Для выявления наличия на коже специфических следов болезни ребенок был осмотрен дерматологом, который с помощью лампы Вуда обнаружил депигментированные участки кожи, что также соответствовало патогенетическому механизму развития туберосклероза.

С август 2023 г. у 10-летней пациентки стали вырисовываться множественные мелкие, округлой и овальной формы узелки телесного и желто-розового цвета с гладкой поверхностью без тенденции к слиянию — ангиофибромы в обеих сторонах лица в области носогубных треугольников (рис. 6, см. 3-ю стр. обложки). При осмотре невозможно упустить и оставить без внимания зубы ребенка. Они деформированы, излишне желтоваты, с большими промежутками в межзубных пространствах,

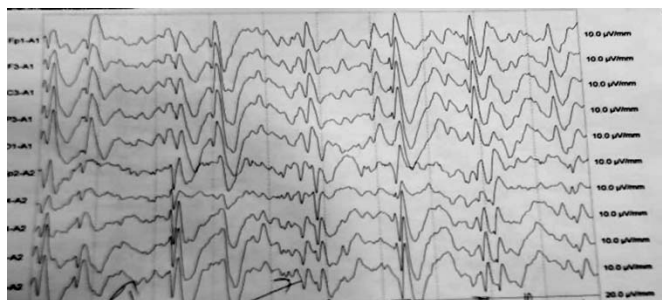


Рис. 3. Гипсаритмия и паттерны «suppression-burst» (180–200 мкВ)

Fig. 3. Gypsarrhythmia and “suppression-burst” patterns (180–200 μV)

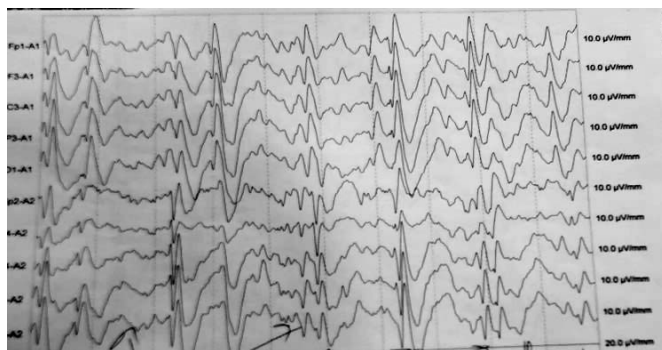


Рис. 4. В правой центропарietальной зоне пик-островолновые (120–130 мкВ) комплексы, характеризующие фокальный эпилептиформный очаг

Fig. 4. Peak-slow wave (120–130 μV) complexes in the right central-parietal zone, indicative of a focal epileptiform focus

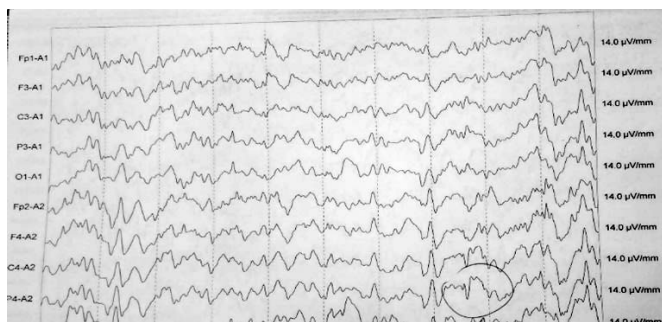


Рис. 5. Периодическое региональное замедление активности до диапазона тета в правой окципитотемпоральной области

Fig. 5. Periodic regional slowing of activity to the theta range in the right occipital-temporal area

с ямками на эмали. Это является одним из вторичных проявлений болезни Бурневиля–Прингла.

Ребенку многократно меняли виды антиэпилептической терапии, припадки недолго купировались, затем вновь повторялись. Девочка сильно отстает в психомоторном развитии. Речь вятная, слегка дизартричная, букву «р» не произносит. Часто нарушается поведение, не слушается, не собранная, отказывается учиться, получать знания.

При исследовании неврологического статуса была выявлена патологическая пирамидная симптоматика, высокие рефлексы с невыраженной легкой асимметрич-

ностью, в нижних конечностях — спастический гипертонус, положительный симптом Бабинского с обеих сторон. Координация и чувствительность без изменений.

После назначения карбамазепина в терапевтической дозировке 300 мг 2 раза в сутки и специфического для этой формы факоматоза препарата, который оказывает влияние на патогенетические механизмы заболевания — эверолимуса, в суточной дозе 0,25 мг однократно с условием постепенного доведения до максимальной полноценной дозировки 5 мг в сутки, приступы у девочки прекратились. Со стороны эверолимуса же наблюдался незначительный его побочный эффект — стоматит, с которым ребенок быстро справился, и препарат не был отменен.

Результаты и обсуждение

Проведенное клиническое наблюдение представляет собой случай туберозного склероза (ТС) — редкого генетически обусловленного заболевания из группы факоматозов, наблюдаемого нами в течение 10 лет. Дерматологические проявления заболевания полностью соответствовали развернутой клинической картине тяжелого фенотипа ТС. Диагноз подтверждали и выявленные за прошедшие годы специфические признаки заболевания: поликистоз обеих почек, множественные кисты, туберы и кальцинаты, субependимальные узлы, головного мозга, выявленные на КТ и МРТ.

Неврологические нарушения, такие как задержка речи и психомоторного развития, множественные эпизоды судорожного синдрома, признаки пирамидных знаков, патологическая ЭЭГ-картина, также сопоставимы с наиболее значимыми клиническими проявлениями ТС [3–5].

Из литературы известно, что болезнь Бурневиля–Прингла генетически детерминирована, передается аутосомно-доминантным путем. Нашей же больной не была проведена молекулярно-генетическая диагностика. Обнаруженная мутация в гене (*TSC1* или *TSC2*) с аутосомно-доминантным фенотипом наследования без колебаний подтвердила бы установленный диагноз, но мать девочки отказалась оплачивать это дорогостоящее исследование.

Тогда мы прибегли к другому, не менее достоверному варианту, подтверждающему данный диагноз. Вместе с данными патоморфологического и иных лабораторно-инструментальных методов обследования мы воспользовались решением TSC Clinical Consensus Conference 2012 г. и на основании выявленных первичных (ангиофибромы на лице, гипопигментные пятна, корковые узлы, туберы в головном мозге, субependимальные узлы) и вторичных (многочисленные углубления в эмали зубов, множественные кисты почек) клинических признаков подтвердили установленный диагноз.

На сегодняшний день состояние ребенка стабильное, приступы простые, фокальные, нечастые (1 раз в 2 нед.) и кратковременные (1–2 с). Она регулярно посещает сеансы психолога, обучается на дому.

Выводы

Представленное клиническое наблюдение указывает на возможность постановки диагноза и без учета генетического обследования.

Участие авторов. Работа была проведена совместно. Ассистент кафедры неврологии Асадова У.А. ответственна за сбор и результаты анализов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вайсов А.Ш., Чиченина И.В. Болезнь Прингла–Бурневилля. *Вестник дерматовенерологии*. 1991;12:76–78. [Vaisov A.Sh., Chichenina I.V. Pringle–Bourneville disease. *Bulletin of dermatovenerology*. 1991;12:76–78 (In Russian)].
2. Седова Т.Г., Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Жукова А.А. Туберозный склероз: обзор литературы и описание клинического случая (ретроспективный анализ 15-летнего наблюдения). *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(1):136–144. [Sedova T.G., Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Jukova A.A. Tuberous sclerosis: literature review and clinical case description (retrospective analysis of 15-year follow-up). *Clinical dermatology and venereology*. 2021;20(1):136–144. (In Russian)]. DOI: 10.17116/klinderma202120011136
3. Ghosh S.K., Bandyopadhyay D., Chatterjee G. et al. Mucocutaneous changes in tuberous sclerosis complex: a clinical profile of 27

Indian patients. *Indian J Dermatol*. 2009;54(3):255–257 DOI: 10.4103/0019-5154.55636

4. Arango L. de J., Lima L.S., Alvarenga T.M. et al. Oral and neurocutaneous phenotypes of familial tuberous sclerosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;111(1):87–94. DOI: 10.1016/j.tripleo.2010.07.002
5. Davis P.E., Filip-Dhima R., Sideridis M. et al. Presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infants. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20164040. DOI: 10.1542/peds.2016-4040

Поступила 09.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Ширалиева Рена Кязим гызы — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, президент Азербайджанской противоэпилептической лиги и Всемирной федерации неврологов

Асадова Улькер Аскер гызы — д-р философии по медицине, невролог, эпилептолог, ассистент кафедры неврологии и клинической нейрофизиологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, член Азербайджанской противоэпилептической лиги и Всемирной федерации неврологов

Information about the authors

Rena K. Shiraliev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, President of the Azerbaijan Anti-Epileptic League and the World Federation of Neurologists

Ulker A. Asadova — PhD in Medicine, neurologist, epileptologist, assistant at the Department of Neurology and Clinical Neurophysiology of the Azerbaijan State Institute for Advanced Training of Physicians named after A. Aliyev, member of the Azerbaijan Anti-Epileptic League and the World Federation of Neurologists

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Каверина А.А., Вавринчук С.А., Косенко П.М.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО АППЕНДИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия

Работа посвящена особенностям клиники, диагностики и лечения острого аппендицита (ОА) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19. Проведен анализ 73 случаев диагностики и лечения ОА у пациентов с COVID-19 в инфекционном стационаре. У пациентов с COVID-19 иммунопатологические реакции, нарушения сознания, проводимая антибактериальная и противовоспалительная терапия затрудняли диагностику сочетанного ОА, приводя к сглаженности или полному отсутствию местных болевых симптомов, к невозможности полноценного сбора жалоб и анамнеза заболевания, обуславливали наличие лейкопении. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 с нарушениями сознания по шкале комы Глазго до 9–13 баллов, КТ4 степени и дыхательной недостаточностью 3-й степени основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии органов брюшной полости воспалительного характера являлось прогрессирующее нарастание лейкоцитоза в общем анализе крови, рефрактерного к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, в сочетании со значениями СРБ и прокальцитонина (ПКТ), превышающими их средние значения в группе пациентов с COVID-19. При нарастании степени тяжести COVID-19 окончательная диагностика ОА была возможна только при использовании дополнительных инструментальных методов диагностики и выполнении диагностических лапаротомий (лапароскопий). Выявлена прямая корреляционная связь между тяжестью течения COVID-19 и увеличением частоты гангренозных форм ОА и вторичного ОА. Количество послеоперационных осложнений при ОА находилось в прямой корреляционной зависимости от тяжести течения COVID-19. Летальные исходы были только у пациентов с тяжелым течением COVID-19 вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: острый аппендицит; новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Для цитирования: Каверина А.А., Вавринчук С.А., Косенко П.М. Диагностика и лечение острого аппендицита у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):360–366.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-360-366>

Для корреспонденции: Каверина Анна Александровна — e-mail: anna.kaverina.1981@mail.ru

Anna A. Kaverina, Sergey A. Vavrinchuk, Pavel M. Kosenko**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE APPENDICITIS IN PATIENTS WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

The work is dedicated to the features of the clinic, diagnosis, and treatment of acute appendicitis (AA) in patients with the new coronavirus infection (COVID-19). An analysis of 73 cases of diagnosis and treatment of AA in patients with COVID-19 in an infectious diseases hospital was conducted. In patients with COVID-19, immunopathological reactions, disturbances of consciousness, and the administration of antibacterial and anti-inflammatory therapy complicated the diagnosis of concurrent AA, leading to a smoothing or complete absence of local pain symptoms, an inability to fully collect complaints and medical history, and the presence of leukopenia. In patients with severe COVID-19 with disturbances of consciousness according to the Glasgow Coma Scale up to 9–13 points, CT grade 4, and respiratory failure of the 3rd degree, the basis for targeted diagnostic search for acute surgical pathology of the abdominal cavity of an inflammatory nature was the progressive increase in leukocytosis in the complete blood count, refractory to the administered antibacterial and anti-inflammatory therapy, in combination with values of CRP and procalcitonin (PCT) exceeding their average values in the group of patients with COVID-19. With an increase in the severity of COVID-19, the final diagnosis of AA was possible only when using additional instrumental diagnostic methods and performing diagnostic laparotomies (laparoscopies). A direct correlation was found between the severity of COVID-19 and an increase in the frequency of gangrenous forms of AA and secondary AA. The number of postoperative complications in AA was directly correlated with the severity of COVID-19. Fatal outcomes occurred only in patients with severe COVID-19 due to the progression of multiorgan failure.

Key words: acute appendicitis; new coronavirus infection COVID-19.

For citation: Kaverina A.A., Vavrinchuk S.A., Kosenko P.M. Diagnosis and treatment of acute appendicitis in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(4):360–366.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-360-366>

For correspondence: Anna A. Kaverina — e-mail: anna.kaverina.1981@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 16.01.2024
Accepted 20.02.2024

В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество работ, посвященных диагностике и лечению острого аппендицита (ОА) у пациентов разных возрастных групп с сочетанной патологией [1–4]. Однако прошедшая пандемия новой коронавирусной инфекции

(НКИ) COVID-19 показала, что диагностика и лечение ОА у этой категории пациентов имеет свои особенности. Так, поражая преимущественно органы дыхания, вирус SARS-CoV2 обнаруживался практически во всех органах и тканях организма, вызывая мультиорганные пора-

жения, в том числе органов брюшной полости (ОБП) [5]. Являясь по своей сути острым воспалительным заболеванием с мультиорганными поражениями, COVID-19 вызывает каскад иммунопатологических реакций, выраженные нарушения гомеостаза и полиорганную недостаточность (ПОН) [6]. Лечение COVID-19 включает проведение антибактериальной (АБТ), противовоспалительной, противовирусной и детоксикационной терапии, что сопровождается не только положительным лечебным эффектом, но и вызывает реакции и осложнения медикаментозной терапии [7].

В доступной литературе мы не встретили сообщений по изучению влияния этих факторов на диагностику ОА у больных с COVID-19. Имеются многочисленные сообщения о лечении сочетанной острой хирургической патологии ОБП у больных с COVID-19, однако они преимущественно посвящены соблюдению режима эпидемиологической безопасности и организации оказания экстренной хирургической помощи [8, 9].

Цель исследования: изучить особенности диагностики и лечения ОА у больных с COVID-19.

Материал и методы

Проведен анализ 73 случаев диагностики и лечения ОА у больных с COVID-19, находившихся в инфекционном стационаре (ИС) на базе Городской клинической больницы им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава Хабаровского края в период с 01.01.2020 по 01.01.2021 г.

Критериями включения были случаи оперативного лечения ОА у пациентов с COVID-19.

Согласно имевшейся в период пандемии COVID-19 клинической ситуации все больные были разделены нами на 3 группы.

1-ю группу составили 12 (16,4%) пациентов, у которых ОА был выявлен при отсутствии у них клинических проявлений COVID-19 (вирусоносители). Основанием для их направления в приемное отделение ИС при выявлении острой хирургической патологии являлся положительный результат обязательного теста полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2.

Во 2-ю и 3-ю группы вошли пациенты с клиническими проявлениями COVID-19. При этом во 2-й группе было 39 (53,4%) пациентов с более легким течением COVID-19, часть из которых получали лечение амбулаторно, и на этом фоне у них был выявлен ОА. Другую часть этой группы составили пациенты хирургических отделений многопрофильных ЛПУ, у которых в процессе лечения ОА было диагностировано наличие COVID-19 с направлением их в ИС. В 3-ю группу вошли 22 (30,1%) пациента с более тяжелым течением COVID-19, находящиеся в ИС, у которых ОА был выявлен позднее в период лечения основного заболевания.

Тяжесть течения COVID-19 оценивалась по шкале News [10]. Оценка послеоперационных осложнений проводилась по шкале Clavien–Dindo [11]. Оценка степени поражения легких проводилась по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [12].

Степень нарушения сознания оценивалась по шкале комы Глазго (ШКГ) [13].

Диагностика и лечение COVID-19 проводилась согласно временным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению COVID-19 [14]. Диагностика и лечение ОА проводилась согласно клиническим рекомендациям «Острый аппендицит у взрослых» [15].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Анализ полученных данных выполнялся в статистическом пакете StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов 1-й группы составил 36 ± 5 лет (ДИ 95% 34–39 лет), 2-й группы — 64 ± 14 лет (ДИ 95% 60–68 лет) и 3-й группы — 70 ± 10 лет (ДИ 95% 65–74 лет). Таким образом, пациенты 1-й группы («вирусоносители») достоверно являлись наиболее молодыми ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$), а пациенты 3-й группы — наиболее возрастными.

При сопоставлении показателей степени тяжести КТ, ДН и ШКГ по группам нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). Достоверно наиболее тяжелые проявления КТ-поражения легких, ДН, ШКГ и, соответственно, наибольшая тяжесть COVID-19 по шкале NEWS имелись у пациентов 3-й группы (табл. 1, 2).

Пролонгирование сроков поступления в среднем на 2–3 ч пациентов 1-й группы в ИС было обусловлено их более длительным нахождением в приемном отделении неинфекционных ЛПУ, где они ожидали результата теста ПЦР на SARS-CoV-2 и транспортировки в ИС (табл. 3).

У пациентов 2-й группы в 10,2% случаев поступление в ИС свыше 24 ч было обусловлено сглаженностью симптомов ОА в связи с получением ими АБТ и противовоспалительных препаратов по поводу COVID-19.

Все пациенты 3-й группы были госпитализированы в ИС и получали основное лечение по поводу COVID-19. В 12 (54,6%) случаев признаки ОА появились у пациентов через 1–2 суток после госпитализации в ИС (табл. 4). У остальных пациентов признаки ОА появились через 3–10 суток после госпитализации в ИС.

У пациентов 1-й группы основным способом диагностики ОА являлся сбор анамнеза и внешний осмотр с выявлением местных симптомов ОА (табл. 2, рис. 1). Все пациенты предъявляли жалобы на локальные боли

Таблица 1. Значения КТ-критерия, ДН и ШКГ у пациентов с ОА и COVID-19

Table 1. Values of CT criteria, respiratory failure, and GCS in patients with AA and COVID-19

Показатель Indicator	Категория Categories	Группа Group						p
		1-я 1 st (n = 12)		2-я 2 nd (n = 39)		3-я 3 rd (n = 22)		
		n	%	n	%	n	%	
Степень тяжести по КТ Severity level by CT	КТ 0/CT 0	6	50,0	3	7,7	0	0	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
	КТ 1/CT 1	6	50,0	28	71,8	0	0	
	КТ 2/CT 2	0	0	6	15,4	3	13,6	$p_{1-3} < 0,001$
	КТ 3/CT 3	0	0	2	5,1	7	31,8	
	КТ 4/CT 4	0	0	0	0	12	54,5	
Степень ДН Degree of respiratory failure RF	ДН 0/RF 0	11	91,7	0	0	0	0	$p_{1-3} < 0,001$
	ДН 1/RF 1	1	8,3	36	92,3	4	18,2	
	ДН 2/RF 2	0	0	3	7,7	9	40,9	
	ДН 3/RF 3	0	0	0	0	9	40,9	
Уровень сознания по ШКГ (баллы) Level of consciousness by GCS (points)	15	12	100,0	39	100,0	-	-	0,044*
	13–14	0	0	0	0	3	13,6	
	9–12	0	0	0	0	16	72,8	
	8–5	0	0	0	0	3	13,6	

Примечание: КТ — компьютерная томография; ДН — дыхательная недостаточность; ШКГ — шкала комы Глазго; * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Note: CT — computed tomography; RF — respiratory failure; GCS — Glasgow Coma Scale; * — differences statistically significant ($p < 0.001$).

Таблица 2. Распределение пациентов с ОА по шкале NEWS

Table 2. Distribution of patients with AA according to the NEWS scale

Количество баллов шкалы NEWS NEWS Scale Score	Группа Group					
	1-я 1 st (n = 12)		2-я 2 nd (n = 39)		3-я 3 rd (n = 22)	
	n	%	n	%	n	%
1–4 балла (низкий балл) 1–4 points (low score)	12	100	34	87,2	–	–
5–6 баллов (средний балл) ИЛИ один из параметров = 3 балла 5–6 points (medium score) OR one parameter = 3 points	–	–	5	12,8	6	27,3
≥ 7 баллов (высокий балл) ≥ 7 points (high score)	–	–	–	–	16	72,7
Итого Total	12	100	39	100	22	100
Среднее значение Mean value	2 ± 0,8		4 ± 1,5*		7 ± 1,9*	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$); $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$. Используемый метод χ^2 Пирсона.

Note: * — differences in values are statistically significant ($p < 0.001$); $p_{1-3} < 0.001$; $p_{2-3} < 0.001$. Pearson χ^2 test used.

в животе и при осмотре у них были выявлены местные симптомы ОА.

Во 2-й группе только у 43,6% пациентов диагноз ОА был установлен на основании общеклинических данных вследствие получения ими АБТ, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), глюкокортикостероидов (ГКС) и противовирусных препаратов, что приводило к снижению проявления местных воспалительных симптомов ОА. В связи с этим в 38,5% было дополнительно выполнено рентгенологическое и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и в 17,9% случаев выполнена диагностическая лапаротомия (лапароскопия).

В 3-й группе только 4 (18,1%) пациента с уровнем сознания 13–15 баллов по ШКГ предъявляли жалобы на боль в животе. В 16 (72,8%) случаях пациенты с уровнем

сознания 9–12 баллов реагировали на пальпацию врачом передней брюшной стенки «grimасой боли» и отдергиванием руки врача. Остальные 3 (13,6%) пациента с уровнем сознания 5–8 баллов, находившиеся на ИВЛ, не имели внешних клинических проявлений ОА.

В этой группе пациентов дополнительное рентгенологическое и УЗИ ОБП выполнено в 77,3% случаев. В 68,2% случаев выполнена диагностическая лапаротомия (лапароскопия). Таким образом, выявлена значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,478$) между тяжестью течения COVID-19 и количеством выполненных дополнительных инструментальных методов исследования, диагностических лапаротомий (лапароскопий).

Пациентам 1-й группы исследование уровня ПКТ и СРБ не проводилось в связи с отсутствием у них клинических проявлений COVID-19. В общем анализе кро-

В помощь практическому врачу

Таблица 3. Сроки поступления в ИС от начала заболевания ОА пациентов 1-й и 2-й групп
Table 3. Time of admission to the IH from the onset of AA in patients of the 1st and 2nd groups

Сроки поступления в ИС от начала возникновения ОА Time of admission to the IH from the onset of AA	1-я группа 1 st group		2-я группа 2 nd group	
	n	%	n	%
До 12 ч Up to 12 hours	6	50,0	21	53,8
13–24 ч h	5	41,7	10	25,6
Позднее 24 ч Later than 24 hours	1	8,3	8	20,5
Всего Total	12	100,0	39	100,0

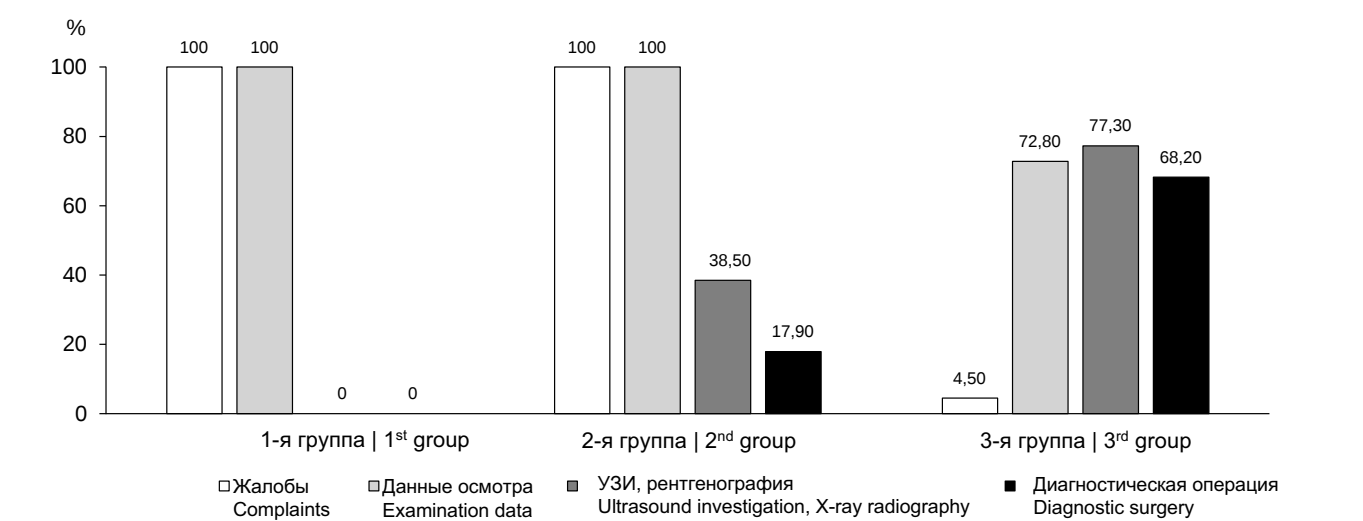


Рис. 1. Частота применения различных видов диагностики ОА у больных с COVID-19
Fig. 1. Frequency of use of various types of OA diagnostics in patients with COVID-19

ви (ОАК) у всех больных отсутствовал лейкоцитоз, что мы связываем с поражением у них иммунокомпетентных клеток при репликации вируса SARS-CoV-2. Лабораторно у пациентов 2-й группы в ОАК в 71,8% случаев была выявлена лейкопения до $3,0 \times 10^9/\text{л}$, а также достоверное повышение уровня ПКТ и СРБ ($p < 0,0$) (табл. 5).

Основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии воспалительного характера у пациентов 3-й группы являлись прогрессирующие нарастание явлений синдрома системного воспалительного ответа в виде высокого лейкоцитоза в ОАК, рефрактерного к проводимой антибактериальной

и противовоспалительной терапии, а также высокие значения уровня СРБ и ПКТ, превышающие их средние значения в группе пациентов с COVID-19 (рис. 2). Аппендэктомия в 1 и 2-й группах пациентов была выполнена с задержкой до 6 ч вследствие маршрутизации больных с COVID-19 в ИС и необходимостью дополнительного их обследования.

Таблица 4. Сроки появления симптомов ОА у пациентов 3-й группы
Table 4. Time of onset of AA symptoms in patients of the 3rd group

Сроки пребывания в ИС (сутки) Length of stay in IH (days)	Количество пациентов Number of patients	
	n	%
1–2	12	54,6
3–4	2	9,1
5–6	2	9,1
7–8	3	13,6
9–10	3	13,6
Всего Total	22	100

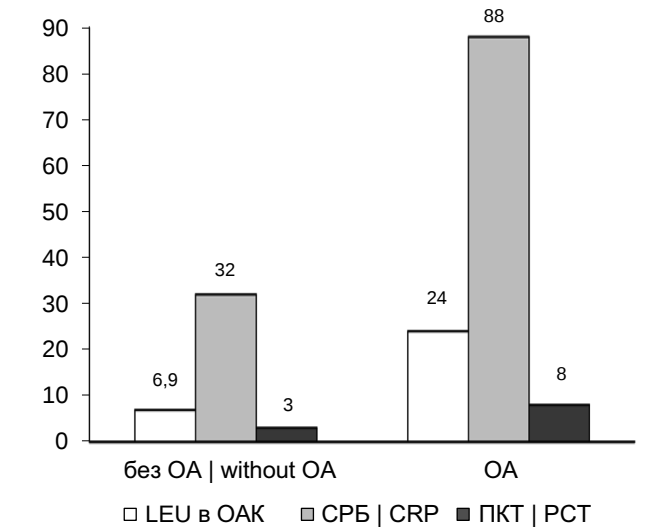


Рис. 2. Средние значения уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ у пациентов с COVID-19
Fig. 2. Mean values of leukocyte, CRP and PCT levels in patients with COVID-19

Таблица 5. Показатели уровня лейкоцитов, ПКТ и СРБ у пациентов с ОА и COVID-19

Table 5. Indicators of leukocyte, PCT (procalcitonin) and CRP (C-reactive protein) levels in patients with AA and COVID-19

Группа Group	Показатель Indicator			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Уровень лейкоцитов Leukocyte level				
1-я 1 st	6	5–7	12	p ₃₋₁ = 0,002 p ₃₋₂ < 0,001
2-я 2 nd	3	2–10	39	
3-я 3 rd	24	17–27	22	
Уровень ПКТ PCT level				
1-я 1 st	0	0–0	12	p ₂₋₁ < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ = 0,009
2-я 2 nd	4	2–6	39	
3-я 3 rd	8	4–14	22	
Уровень СРБ CRP level				
1-я 1 st	0	0–0	12	p ₂₋₁ < 0,001 p ₃₋₁ < 0,001 p ₃₋₂ < 0,001
2-я 2 nd	26	20–48	39	
3-я 3 rd	88	70–102	22	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); Me — медиана; Q₁–Q₃ — верхний и нижний квартили. Используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса.
Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); Me — median; Q₁–Q₃ — upper and lower quartiles. Kruskal–Wallis test was used.

Из приведенных данных видно возрастание количества диагностических лапаротомий по мере утяжеления течения COVID-19 в группах пациентов до 68,2% у больных 3-й группы, а также возрастание выявления гангренозного ОА до 40,9% случаев в этой же группе. У пациентов 3-й группы отмечено выявление в 22,7% случаев вторичного ОА на фоне воспалительных изменений кишечника (табл. 6). При этом нами обнаружена значимая прямая корреляционная связь ($r = 0,489$) между тяжестью течения COVID-19 и частотой выявления гангренозных и вторичных форм ОА.

Отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества послеоперационных осложнений по мере утяжеления течения COVID-19 в группах пациентов с 8,3% в 1-й группе до 72,6% в 3-й группе (табл. 7).

Летальных исходов было 3 (4,1%) случая в срок 3–12 сут после операции. Все умершие входили в 3-ю группу пациентов в возрасте от 69 до 78 лет и имели КТ 4-й степени исходно в 2 случаях и в 1 случае — после операции. Умершие пациенты имели сочетанную кардиоваскулярную патологию. Во всех случаях интраоперационно и по данным патолого-гистологического исследования выявлено наличие гангренозного ОА. Причиной летальных исходов было тяжелое течение COVID-19 (табл. 8). При патолого-анатомическом вскрытии во всех случаях выявлено тотальное поражение легких с микротромбозами.

Таблица 6. Характер операций у пациентов с ОА и COVID-19

Table 6. Types of operations in patients with AA and COVID-19

Виды выполненных оперативных вмешательств Types of surgical interventions performed		Группа Group		
		1-я 1 st (n = 12)	2-я 2 nd (n = 39)	3-я 3 rd (n = 22)
Вид операции Type of operation	Аппендэктомия, n (%) Appendectomy, n (%)	12 (100)	31 (79,4)	7 (31,8)
	Диагностическая ЛПС + аппендэктомия, n (%) Diagnostic laparoscopy + appendectomy, n (%)	—	4 (10,3)	4 (18,2)
	Диагностическая ЛПТ + аппендэктомия, n (%) Diagnostic laparotomy + appendectomy, n (%)	—	4 (10,3)	11 (50,0)
Гистологическое заключение Histological conclusion	Катаральный ОА, n (%) Congestive AA, n (%)	3 (25)	7 (17,9)	—
	Флегмонозный ОА, n (%) Phlegmonous AA, n (%)	9 (75)	19 (48,7)	8 (36,4)
	Гангренозный ОА, n (%) Gangrenous AA, n (%)	—	5 (12,8)	9 (40,9)
	Вторичный ОА, n (%) Secondary AA, n (%)	—	—	5 (22,7)

Таблица 7. Характер послеоперационных осложнений у пациентов с ОА и COVID-19

Table 7. Character of postoperative complications in patients with AA and COVID-19

Группа осложнений Complication Group	Характер осложнений Character of Complications	Группа/Group						Степень по Clavien–Dindo Degree according to Clavien–Dindo
		1-я		2-я		3-я		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Со стороны других органов From other organs	Утяжеление КТ-критерия, степени ДН Aggravation of CT criteria, degree of RF	–	–	2	5,1	2	9,0	II
		–	–	–	–	3	13,6	V
Со стороны операционной раны From the surgical wound	Нагноение, серомы, эвентрация Suppuration, seromas, evisceration	1	8,3	2	5,1	5	22,7	III a III b
Связанные с нарушениями кишечной моторики Related to intestinal motility disorders	Послеоперационный парез кишечника Postoperative intestinal paralysis	–	–	2	5,1	6	27,3	I, II
Итого Total		1	8,3	6	15,3	16	72,7	

Таблица 8. Характеристика исходов пациентов с COVID-19 и ОА в зависимости от тяжести течения COVID-19 по шкале NEWS

Table 8. Characteristics of outcomes in patients with COVID-19 and AA depending on the severity of the course of COVID-19 according to the NEWS scale

Показатель Indicator	Категории Categories	Исход Outcome				p
		выздоровление recovery		летальный исход fatal outcome		
		n	%	n	%	
Шкала NEWS NEWS scale	1–4 балла 1–4 points	51	72,9	–	–	0,024*
	5–6 баллов 5–6 points	5	7,1	1	33,3	
	7 и более 7 and over	14	20,0	2	66,7	

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Согласно полученным данным при сравнении показателя «Шкала NEWS» в зависимости от показателя «Исход», были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,024$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона).

Релапаротомия выполнена в 1 случае по поводу послеоперационного серозно-фибринозного перитонита у пациента 3-й группы.

Выводы

Иммунопатологические реакции, нарушение сознания, проводимая антибактериальная и противовоспалительная терапия COVID-19 затрудняют диагностику ОА, приводя к сглаженности или полному отсутствию местных болевых симптомов, к невозможности установления жалоб и сбора анамнеза заболевания, обуславливают наличие лейкопении.

У пациентов с нарушением сознания по ШКТ до 9–13 баллов, КТ 4-й степени, ДН 3-й степени основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии ОБП воспалительного характера являлось прогрессирующее нарастание лейкоцитоза в ОАК, рефрактерного к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, а также значения уровня СРБ и прокальцитониновый тест, превышающие их средние значения в группе пациентов с COVID-19.

При нарастании степени тяжести COVID-19 отмечается увеличение количества случаев использования инструментальных методов диагностики и диагностических лапаротомий (лапароскопий).

При нарастании тяжести течения COVID-19 увеличивается частота выявления гангренозных форм ОА и вторичного ОА.

Количество послеоперационных осложнений и летальность при ОА находятся в прямой зависимости от тяжести течения COVID-19.

Иммунопатологические реакции, нарушение сознания, проводимая антибактериальная и противовоспалительная терапия COVID-19 затрудняли диагностику ОА, приводя к сглаженности или полному отсутствию мест-

ных болевых симптомов, к невозможности установления жалоб и сбора анамнеза заболевания, обуславливали наличие лейкопении.

У пациентов с нарушением сознания до 9–13 баллов по ШКТ, КТ 4-й степени, ДН 3-й степени основанием для целенаправленного диагностического поиска острой хирургической патологии ОБП воспалительного характера являлось прогрессирующее нарастание лейкоцитоза в ОАК, рефрактерного к проводимой антибактериальной и противовоспалительной терапии, а также значения уровня СРБ и ПКТ, превышающие их средние значения в группе пациентов с COVID-19.

При нарастании степени тяжести COVID-19 отмечалось снижение возможности сбора жалоб пациентов до 18,1% и степени выраженности местных симптомов ОА с увеличением частоты использования инструментальных методов диагностики (рентгенография и УЗИ брюшной полости) до 77,3% и диагностических лапаротомий (лапароскопий) до 68,2% при тяжелом течении COVID-19.

При нарастании тяжести течения COVID-19 отмечено увеличение частоты выявления гангренозных форм ОА до 40,9% и вторичного ОА до 22,7% у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Количество послеоперационных осложнений находилось в прямой зависимости от тяжести течения COVID-19, возрастая с 8,3 до 72,6% у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Летальные исходы были только у пациентов с тяжелым течением COVID-19 вследствие прогрессирования полиорганной недостаточности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Téoule P., Laffolie J., Rolle U., Reissfelder C. Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2020;117(45):764–774. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0764. PMID: 33533331; PMCID: PMC7898047

2. Teng T.Z.J., Thong X.R., Lau K.Y., Balasubramaniam S., Sheilat V.G. Acute appendicitis-advances and controversies. *World J.*

- Gastrointest. Surg.* 2021;13(11):1293–1314. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i11.1293. PMID: 34950421; PMCID: PMC8649565
3. Филенко Б.П., Маммаева З.Н. Острый аппендицит у детей, скрывающийся под маской острой кишечной инфекции. *E-Scio.* 2021;2(53):592–602. EDN QILBIO. [Filenko B.P., Mammayeva Z.N. Acute appendicitis in children, hiding under the guise of an acute intestinal infection. *E-Scio.* 2021;2(53):592–602. (In Russian)]. EDN QILBIO
 4. Соколов С.В., Бландинский В.Ф., Анфиногенов А.Л. и др. Особенности течения острого аппендицита, ассоциированного с синегнойной палочкой. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2023;13:158. [Sokolov S.V., Blandinskiy V.F., Anfinogenov A.L. et al. Features of the course of acute appendicitis associated with *Pseudomonas aeruginosa*. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2023;13:158. (In Russian)]. EDN SMDSRZ
 5. Wang M.K., Yue H.Y., Cai J., Zhai Y.J., Peng J.H., Hui J.F., Hou D.Y., Li W.P., Yang J.S. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. *World J. Clin. Cases.* 2021;9(16):3796–3813. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i16.3796. PMID: 34141737; PMCID: PMC8180220
 6. Zhao W., Li H., Xu B., Xu J. The mechanism of multiple organ dysfunction syndrome in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2022;94(5):1886–1892. DOI: 10.1002/jmv.27627. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35088424; PMCID: PMC9015222
 7. Гороховский В.С., Жмеренецкий К.В., Бобровникова М.Ю., Дьяченко С.В. Динамика результатов бактериологических исследований, полученных из клинических образцов в многопрофильном хирургическом стационаре в условиях перепрофилирования, для лечения пациентов с COVID-19. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2022;1:6–13. [Gorokhovskiy V.S., Zhmerenetskiy K.V., Bobrovnikova M.YU., D'yachenko S.V. Dynamics of the results of bacteriological studies obtained from clinical samples in a multidisciplinary surgical hospital in repurposed conditions for the treatment of patients with COVID-19. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2022;1:6–13. (In Russian)]. DOI 10.35177/1994-5191-2022-1-1. EDN XXMWJN
 8. Karlafti E., Kotzakioulafi E., Peroglou D.C., Gklaveri S., Malliou P., Ioannidis A. et al. Emergency general surgery and COVID-19 Pandemic: Are There Any Changes? A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(9):1197. DOI: 10.3390/medicina58091197. PMID: 36143880; PMCID: PMC9505372
 9. Singhal R., Dickerson L., Sakran N., Pouwels S., Chiappetta S., Weiner S. et al. Safe surgery during the COVID-19 Pandemic. *Curr. Obes. Rep.* 2022;11(3):203–214. DOI: 10.1007/s13679-021-00458-6. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709586; PMCID: PMC8552630
 10. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012. [Electronic resource]. URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/file/32/download?token=5NwjEyTq>
 11. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В. Классификация хирургических осложнений (с комментарием редколлегии). *Хирургия. Журналим. Н.И.Пирогова.* 2018;(9):62–67. [Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Timerbulatov M.V. Classification of surgical complications. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2018;(9):62–67. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia2018090162
 12. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021;102(5):296–303. [Kudryavtsev YU.S., Beregov M.M., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. Comparison of the main scales for assessing the severity of lung damage in COVID-19 according to computed tomography data and assessment of their prognostic value. *Bulletin of radiology and radiology.* 2021;102(5):296–303. (In Russian)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303
 13. Graham Teasdale, Bryan Jennett. Assessment of Coma and Impaired Consciousness. *The Lancet.* 1974-07;304(7872):81–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(74)91639-0
 14. Временные методические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению COVID-19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Temporary guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of COVID-19. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (Data access: 15.12.2023)
 15. Клинические рекомендации «Острый аппендицит у взрослых». Рубрикатор КР. [Clinical recommendations “Acute appendicitis in adults”. The rubricator of the KR. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (Data access: 09.01.2024).

Поступила 16.01.2024
Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Каверина Анна Александровна — ассистент кафедры общей и клинической хирургии ДВГМУ, Хабаровск, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3548>

Вавринчук Сергей Андреевич — д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической хирургии ДВГМУ, Хабаровск, <https://orcid.org/0000-0002-4118-8746>

Косенко Павел Михайлович — д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической хирургии ДВГМУ, Хабаровск, <https://orcid.org/0000-0002-6014-7149>

Information about the authors

Anna A. Kaverina — assistant at the Department of General and Clinical Surgery of the Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, <https://orcid.org/0000-0002-5256-3548>

Sergey A. Vavrinchuk — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General and Clinical Surgery of the Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, <https://orcid.org/0000-0002-4118-8746>

Pavel M. Kosenko — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of General and Clinical Surgery of the Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, <https://orcid.org/0000-0002-6014-7149>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Аннаев М.С.¹, Гельцер Б.И.¹, Стегний К.В.¹, Пак О.И.¹, Гончарук Р.А.¹, Селютин С.М.¹, Морозова А.М.¹, Цыганкова О.Г.², Маслянецев Е.В.¹, Фисенко В.Г.¹

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА КОННШИНГА

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Владивосток, Россия

Несмотря на то, что после первого описания альдостерон-кортизол-продуцирующих аденом надпочечников (синдрома Конншинга) прошло уже около 50 лет, до настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся диагностики и лечения данного заболевания. Представленный клинический случай подтверждает сложность распознавания этого заболевания ввиду частого отсутствия его манифестирующих клинических проявлений и недостаточной информативности стандартных лабораторных исследований. В этих случаях большое значение в дифференциальной диагностике редких форм первичного гиперальдостеронизма принадлежит методу сравнительного селективного забора венозной крови из надпочечников. Анализ клинических случаев, представленных в научной литературе за 2000–2023 гг., показал, что при хирургическом лечении данной патологии методом выбора является частичная адреналэктомия, выполнение которой связано с минимальным риском послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: сочетанная секреция альдостерона и кортизола; альдостерон-кортизол-продуцирующая аденома; синдром Конншинга.

Для цитирования: Аннаев М.С., Гельцер Б.И., Стегний К.В., Пак О.И., Гончарук Р.А., Селютин С.М., Морозова А.М., Цыганкова О.Г., Маслянецев Е.В., Фисенко В.Г. Проблемы диагностики и лечения синдрома Конншинга. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):367–374. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-367-374>

Для корреспонденции: Аннаев Мейлис Сердарович — e-mail: dr.meylis.card@gmail.com

Meylis S. Annaev¹, Boris I. Geltser¹, Kirill V. Stegnyy¹, Oleg I. Pak¹, Roman A. Goncharuk¹, Sergey M. Selyutin¹, Alla M. Morozova¹, Olga G. Tsygankova², Evgeny V. Maslyantsev¹, Vasily G. Fisenko¹

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CONNSHING SYNDROME

¹Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

²Regional Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia

Despite the fact that it has been almost 50 years since the first description of aldosterone-cortisol-producing adrenal adenomas (Connshing syndrome), there are still many unresolved issues regarding the diagnosis and treatment of this condition. The presented clinical case confirms the complexity of recognizing this disease due to the frequent absence of its manifesting clinical symptoms and the lack of information acquired from standard laboratory tests. In these cases, the method of comparative selective venous blood sampling from the adrenal glands plays a significant role in the differential diagnosis of rare forms of primary hyperaldosteronism. Analysis of clinical cases presented in the scientific literature from 2000 to 2023 showed that partial adrenalectomy is the method of choice for surgical treatment of this pathology, which is associated with minimal risk of postoperative complications. **Keywords:** combined aldosterone and cortisol secretion; aldosterone-cortisol producing adenoma; Connshing syndrome.

For citation: Annaev M.S., Geltser B.I., Stegnyy K.V., Pak O.I., Goncharuk R.A., Seliutin S.M., Morozova A.M., Tsygankova O.G., Maslyantsev E.V., Fisenko V.G. Problems of diagnosis and treatment of Connshing syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(4):367–374. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-367-374>

For correspondence: Meylis S. Annaev — e-mail: dr.meylis.card@gmail.com

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the project FZNS-2023-0010 State assignment of the Far Eastern Federal University.

Received 29.12.2023
Accepted 23.01.2024

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) относится к одной из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии (АГ) и фиксируется у 5–10% больных с повышенным уровнем артериального давления (АД) [1–4]. Вместе с тем результаты ряда исследований указывают, что распространенность ПГА может достигать более 20% [5, 6].

Известно, что данное заболевание обусловлено автономной гиперпродукцией альдостерона клубочковой

зоной коркового вещества надпочечников и встречается в двух формах: альдостерон-продуцирующая аденома и двусторонняя гиперплазия надпочечников [7, 8]. Кроме того, в последние годы все чаще регистрируется комбинированная гиперсекреция альдостерона и кортизола, что затрудняет диагностику и выбор тактики лечения. Одними из первых клинических случаев ПГА с гиперсекрецией кортизола в 1977 г. описали М.И. Ноган и соавт. [9], обозначив его альдостерон и кортизол-продуцирую-

щей аденомой (А/КПА). Несмотря на то, что синдромы Конна и Кушинга являются отдельными нозологическими формами эндокринной патологии, в 2017 г. W. Arlt и соавт. [10] ввели термин: «синдром Конншинга», объединив таким образом данные заболевания.

Важная роль в диагностике классических и редких форм ПГА принадлежит сравнительному селективному забору крови из надпочечниковых вен (ССЗВК), который все шире используется в клинической практике как основной инструмент, позволяющий уточнить сторону и тип гормональной гиперпродукции. Описанный ниже клинический случай является примером, указывающим на роль ССЗВК в дифференциальной диагностике редких форм ПГА.

Клинический случай

Пациентка Ш., 59 лет, в апреле 2023 г. обратилась в Приморский краевой центр диабета и эндокринных заболеваний (ПКЦДиЭЗ) ГБУЗ «Краевой клинической больницы № 2» с жалобами на повышение АД до 180–200/100–110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью, головокружением, общей слабостью, потливостью. В анамнезе повышение АД с 2001 г., по этому поводу наблюдалась у терапевта по месту жительства. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2-го типа, корригируемый комбинацией дапаглифлозина и метформина, и мочекаменная болезнь. В 2001 г. оперирована по поводу желчекаменной болезни, а в 2009 г. — по поводу миомы матки. Вредные привычки отрицает. При осмотре заметных изменений, свидетельствующих в пользу заболеваний надпочечников (лунообразное лицо, центральный тип ожирения, багровые стрии), не было обнаружено. Кожные покровы и слизистые оболочки обычного цвета без высыпаний, подкожная жировая клетчатка умеренно выраженная. Частота дыхательных движений в покое 18–20 в минуту, при аускультации легких хрипы не выслушивались, тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений 76 ударов в минуту. Артериальное давление 160/100 мм рт. ст. Со стороны других органов и систем — без особенностей.

На фоне принимаемой гипотензивной терапии целевого уровня АД достичь не удавалось, несмотря на неоднократные коррекции схемы терапии. В 2012 г. у пациентки появились боли в правом подреберье и при проведении компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости впервые были выявлены образования обоих надпочечников размерами справа — $13 \times 20 \times 19$ мм и слева — $12 \times 11 \times 13$ мм, плотностью 12 ед.Н. с усилением до 28 ед.Н. при контрастировании в артериальную фазу. Гормональные исследования на том этапе не проводились. В 2021 г. в связи с ухудшением состояния пациентка была направлена в ПКЦДиЭЗ ГБУЗ «Краевой клинической больницы № 2». Повторная КТ надпочечников с внутривенным контрастированием показала наличие аденомы правого (образование с четкими контурами $13 \times 19 \times 18$ мм, нативно — 3 ед.Н., артериальная фаза — 38 ед.Н., венозная фаза — 42 ед.Н., отсроченная на 14-й минуте — 18 ед.Н.) и левого (2 узловых образова-

ния с ровными контурами $11 \times 12 \times 11$ мм, $11 \times 12 \times 11$ мм, нативно — 4 ед.Н., артериальная фаза — 37 ед.Н., венозная фаза — 39 ед.Н., отсроченная на 14-й минуте — 12 ед.Н.) надпочечников, что подтверждается показателями абсолютного и относительного вымывания контрастного вещества (справа абсолютное вымывание контраста — 61,5%, относительное — 57,1%; слева абсолютное — 77,1%, относительное — 69,2%).

Проведенные лабораторные исследования показали: малый тест с дексаметазоном (МДТ) — 19,14 нмоль/л, АКТГ — 10,2 пг/мл, хромогранин А — 121,4 мкг/л, ренин плазмы — 5,2 мкМЕ/мл, уровень базального альдостерона — 524 пг/мл, альдостерон-рениновое соотношение (АРС) — 100,7, альдостерон после пробы с физиологическим раствором — 63,1 пг/мл, ТТГ — 3,44 мкМЕ/мл, свободный Т3 — 3,95 пмоль/л, свободный Т4 — 12,3 пмоль/л, глюкоза в крови — 5,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин — 6,0%, калий — 4,7 ммоль/л, натрий — 135 ммоль/л, холестерин — 6,1 ммоль/л, мочевины — 4,6 ммоль/л, креатинин — 71 мкмоль/л, метанефрин в суточной моче — 117,02 мкг/сут, норметанефрин в суточной моче — 283,93 мкг/сут. Остальные лабораторные исследования без особенностей. С учетом полученных данных был выставлен диагноз ПГА и в связи с билатеральностью процесса назначена медикаментозная терапия, включающая антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР): спиронолактон в суточной дозе 200 мг.

Спустя 2 года пациентка вновь обследована в ПКЦДиЭЗ в связи с неконтролируемым повышением АД и ухудшением общего состояния. На фоне отмены АМР был проведен контроль гормонального статуса. Выявлены высокие показатели базального альдостерона (до 524 нг/мл), повышение с отрицательной динамикой уровня хромогранина А (до 446,3 мкг/л), что, возможно, связано с прогрессированием основного заболевания. Контрольное КТ-исследование демонстрировало отрицательную динамику структуры левого надпочечника, в котором определяется два узловых образования с ровными четкими контурами размерами: в теле до $16 \times 15 \times 20$ мм (ранее до $11,0 \times 12,0 \times 11,0$ мм) и в основании ножки — $12,5 \times 13,0 \times 16,5$ мм (ранее до $11,0 \times 12,0 \times 11,0$ мм) с активным накоплением и вымыванием контрастного препарата плотностью нативно — 0 ед.Н, артериальная фаза — 25 ед.Н, венозная фаза — 34 ед.Н, отсроченная на 11-й минуте — 10 ед.Н. В теле правого надпочечника сохраняется узловое образование с ровными четкими контурами, прежними размерами до $13 \times 19 \times 18$ мм, с активным накоплением и выведением контрастного препарата, плотностью нативно — 1 ед.Н, артериальная фаза — 22 ед.Н, венозная фаза — 14 ед.Н, отсроченная на 11-й минуте — 5 ед.Н. Подсчет абсолютного (слева — 70,6%, справа — 69,2%) и относительного (слева — 70,6%, справа — 64,3%) вымывания контрастного препарата свидетельствует в пользу аденом надпочечников. Для выбора дальнейшей тактики лечения консилиумом врачей было принято решение о проведении ССЗВК.

Таблица 1. Результаты исследования образцов крови, полученных методом ССЗБК
Table 1. Results of the study of blood samples obtained by the method of CSBS (comparative selective blood sampling)

Место забора Place of Sampling	Альдостерон (пг/мл) Aldosterone (pg/ml)	Кортизол (нмоль/л) Cortisol (nmol/l)	Индекс селективности Selectivity Index	Индекс латерализации Lateralization Index
Левый надпочечник Left adrenal gland	558,8	2462,5	4,1	
Правый надпочечник Right adrenal gland	> 1960,0	565,2	0,9	
Нижняя полая вена ниже впадения почечных вен Inferior vena cava below the renal veins	46,9	737,2		17
Нижняя полая вена выше впадения почечных вен Inferior vena cava above the renal veins	42,5	598,9		

Примечание: индекс селективности рассчитывался по отношению к показателю кортизола из нижней полой вены выше впадения почечных вен.

Note: the selectivity index was calculated relative to the cortisol level from the inferior vena cava above the renal veins.

Диагностическая процедура была проведена на базе Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета специалистами многопрофильного хирургического стационара согласно протоколу без стимуляции [2]. Под местной анестезией по методике Сельдингера была катетеризирована правая бедренная вена с установкой интродьюсера 5F. Далее с помощью катетера SIM I проведена катетеризация левой почечной вены и выполнена флебография. Визуализировано место впадения надпочечниковой вены, и с помощью коронарного проводника был заведен микрокатетер и осуществлен венозный забор крови. Забор крови был проведен также из нижней полой вены (НПВ) ниже и выше впадения почечных вен и из вены правого надпочечника. Селективная катетеризация надпочечниковых вен с обеих сторон подтверждалась флебографией. Результаты анализа образцов крови больной Ш. представлены в табл. 1. Согласно полученным результатам у пациентки была диагностирована гиперпродукция альдостерона правым надпочечником и кортизола левым, был выставлен диагноз: первичный гиперальдостеронизм с субклиническим синдромом Иценко–Кушинга, правосторонняя альдостерон- и левосторонняя кортизол-продуцирующие аденомы надпочечников.

Пациентке было предложено оперативное вмешательство в объеме поэтапной двусторонней лапароскопической частичной адреналэктомии, были разъяснены все возможные риски и осложнения. Больная отказалась от предложенной операции, в связи с чем была назначена медикаментозная терапия, включающая антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон 150 мг).

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ПГА ССЗБК выполняется в 2 этапа. На первом оценивается селективность катетеризации по отношению концентрации кортизола в образцах крови из вен надпочечников и периферической крови (индекс селективности) [2]. Нормативные значения послед-

него составляют не менее 3:1. На втором этапе определяется индекс латерализации по формуле: (альдостерон/кортизол доминантной стороны)/(альдостерон/кортизол недоминантной стороны). Индекс латерализации > 2 указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, а < 2 свидетельствует о двухстороннем поражении надпочечников [11].

В представленном нами клиническом случае индекс селективности справа составлял 0,9, а слева 4,1, что позволяет предположить о возможно неудачной катетеризации правой надпочечниковой вены. Однако концентрация альдостерона в пробе крови значительно превышала его референсные значения. Так, уровень альдостерона в крови из нижней полой вены выше впадения надпочечниковых вен составлял 42,5 пг/мл, а его концентрация в крови из правой надпочечниковой вены была > 1960,0 пг/мл (в норме в горизонтальном положении 41,71–208,9 пг/мл), что является подтверждением удачного селективного забора.

Данный случай является клиническим примером, подтверждающим сложность диагностики А/КПА. С момента первого описания в литературе этой разновидности ПГА его распространенность стала возрастать. В одной из ранних публикаций по этой проблеме G.P. Piaditis и соавт. [12] выявили признаки субклинического гиперкортицизма у 12% больных с ПГА. K. Hiraishi и соавт. [13] описали сочетанное течение гиперкортицизма и ПГА у 21% больных. L. Tang и соавт. [14, 15] фиксировали избыточную продукцию кортизола у 5,31% пациентов с ПГА, а в проспективном исследовании K.Y. Peng и соавт. [16] синдром Конншинга был диагностирован у 26,8% больных с альдостеромой.

Принято различать 3 разновидности синдрома Конншинга: одиночная ипсилатеральная аденома надпочечника, секретирующая одновременно кортизол и альдостерон; две аденомы на одном надпочечнике, секретирующих альдостерон и кортизол раздельно; две аденомы — по одной на каждом из надпочечников, секретирующие альдостерон и кортизол отдельно, что соответствует представленному нами клиническому

случаю [13]. Данная патология превалирует в женской популяции со средним возрастом около 50 лет. У большей части пациентов с А/КПА фиксируются неконтролируемая АГ и электролитные нарушения, характерные для ПГА. При этом типичные клинко-метаболические проявления гиперкортицизма встречаются только у 14% больных [17].

Ранняя диагностика и своевременное лечение синдрома Конншинга ограничивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что у больных с ПГА вероятность кардиоваскулярных событий существенно выше, чем при эссенциальной АГ, а при сочетании ПГА с гиперкортицизмом риск этих осложнений значительно возрастает [14, 18].

В настоящее время метод ССЗВК является ключевым в дифференциальной диагностике ПГА, но, как оказалось, не только ее основных форм, но и редких со смешанной гормональной секрецией. Вместе с тем при интерпретации результатов исследования необходимо иметь в виду, что гиперсекреция кортизола одним надпо-

чечником может быть причиной гипопункции контрлатерального и приводить к неправильной оценке индекса селективности. Именно поэтому R. Goupil и соавт. [19] предложили верифицировать селективность и латерализацию с использованием соотношения альдостерон/метанефрин, заместив им соотношение альдостерон/кортизол. Кроме того, был предложен метод оценки селективности по плазменной концентрации альдостерона без коррекции на концентрацию кортизола [15, 20].

Лечение пациентов с синдромом Конншинга остается в зоне дискуссии, так как до настоящего времени не разработаны клинические рекомендации по этой проблеме. Известно, что при односторонней гормонпродуцирующей аденоме (ПГА или синдром Иценко–Кушинга) показана тотальная адrenaлэктомия [2, 21]. Вместе с тем при двустороннем гормон-продуцирующем процессе тотальная адrenaлэктомия обрекает больного на хроническую надпочечниковую недостаточность (НН) и пожизненную заместительную терапию глюкокортикоидами (ЗТГ). Для выяснения возможности применения

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с альдостерон-кортизол-продуцирующими поражениями надпочечников

Table 2. Clinical characteristics of patients with aldosterone-cortisol-producing adrenal lesions

Авторы	Пол Gen- der	Возраст Age	Симптомы СИК Syndrome symptoms	Локализация АПА APA localization	Локализация КПА CPA localization	Вид вмешательства Type of intervention		Продолжитель- ность ЗТГ GRT duration
						ТА/ТА	ЧА/ ПА	
Yingxiao Zhang et al. [22]	М/М	54	Нет/No	ПН/RAG	ЛН/LAG	–	ПН+ЛН/ RAG+LAG	3 мес. 3 months
Liling Zhao et al. [23]	Ж/Ф	41	Да/Yes	ПН/RAG	ЛН/LAG	ПН/RAG	ЛН/LAG	3 мес. 3 months
Yi-Ju Chen et al. [24]	Ж/Ф	46	Нет/No	ПН/RAG	ЛН/LAG	ЛН/LAG	ПН/RAG	0
Kaiyun Ren et al. [25]	М/М	30	Нет/No	ПН/RAG	ЛН/LAG	–	ЛН+ПН/ LAG+RAG	0
Naoyoshi Onoda et al. [26]	Ж/ Ф	35	Да/Yes	ЛН/LAG	ПН/RAG	–	ЛН+ПН/ LAG+RAG	0
T Honda et al. [27]	Ж/ Ф	55	Нет/No	ЛН/LAG	ЛН/LAG	–	ЛН/LAG	0
Seung-Eun Lee et al. [28]	Ж/ Ф	31	Нет/No	ПН/RAG	ЛН/LAG	ЛН/LAG	ПН/RAG	16 мес. 16 months
Lihua Hu et al. [29]	Ж/ Ф	49	Нет/No	ПН/RAG	ПН+ЛН/ RAG+LAG	–	ПН/RAG	0
R. Morimoto et al. [30]	Ж/ Ф	54	Да/Yes	ЛН/LAG	ПН+ЛН/ RAG+LAG	ЛН/LAG	ПН/RAG	0
Daisuke Kukidome et al. [31]	Ж/ Ф	36	Да/Yes	ЛН/LAG	ЛН/LAG	ЛН/LAG	–	8 мес. 8 months
Yoshiro Fushimi et al. [32]	Ж/ Ф	67	Да/Yes	ПН/RAG	ПН+ЛН/ RAG+LAG	ПН/RAG	–	2 нед. 2 weeks
Rémi Goupil et al. [33]	М/М	55	Нет/No	ЛН/LAG	ЛН/LAG	ЛН/LAG	–	Несколько недель A few weeks
Hideki Fujii et al. [34]	Ж/ Ф	80	Нет/No	ПН/RAG	ПН/RAG	ПН/RAG	–	0
Kyung Yoon Chang et al. [35]	Ж/ Ф	29	Нет/No	ЛН/LAG	ЛН/LAG	ЛН/LAG	–	5 мес. 5 months
Zhe Hu et al. [36]	М/М	34	Нет/No	ПН/RAG	ПН/RAG	ПН/RAG	–	0
Vivienne Yoon et al. [37]	М/М	52	Нет/No	ПН/RAG	ПН/RAG	ПН/RAG	–	6 нед. 6 weeks

Примечание. Симптомы СИК — симптомы синдрома Иценко–Кушинга (лунообразное лицо, центральное ожирение, багровые стрии, бледность кожи и т.д.); АПА — альдостерон-продуцирующая аденома; КПА — кортизол-продуцирующая аденома; ТА — тотальная адrenaлэктомия; ЧА — частичная адrenaлэктомия; ЗТГ — заместительная терапия глюкокортикоидами; ПН — правый надпочечник; ЛН — левый надпочечник; М — мужской; Ж — женский.

Note. Symptoms of Cushing's syndrome include moon face, central obesity, purple stretch marks, pale skin, etc.; APA — aldosterone-producing adenoma; CPA — cortisol-producing adenoma; TA — total adrenalectomy; PA — partial adrenalectomy; GRT — glucocorticoid replacement therapy; RAG — right adrenal gland; LAG — left adrenal gland; M — male; F — female.

альтернативных методов лечения больных с синдромом Конншинга нами проведен поиск описаний клинических случаев в базе данных PubMed, опубликованных в период 2000–2023 гг. Поиск проводился по следующим сочетаниям слов: альдостерон-продуцирующая аденома, кортизол-продуцирующая аденома, сочетанная секреция альдостерона и кортизола, альдостерон-кортизол-продуцирующая аденома, синдром Конншинга. Было обнаружено 329 статей, из которых выбраны только 16, содержащих анализ клинических случаев альдостерон-кортизол-продуцирующих поражения надпочечников (табл. 2) [22–37].

Анализ клинических случаев показал, что большинство (11) пациентов относились к женскому полу в возрасте от 30 до 80 лет с медианой 46 лет. Клинические признаки синдрома Иценко–Кушинга были зафиксированы только у 5 больных, у 9 отмечено двустороннее поражение надпочечников, а у 7 — одностороннее. Гиперпродукция кортизола и альдостерона в контралатеральных надпочечниках имела место в 6 случаях, а у 7 больных наблюдалась ипсилатеральная сочетанная гиперпродукция обоих гормонов. У 3 больных гиперпродукция кортизола была выявлена в обоих надпочечниках и альдостерона — в одном. ССЗВК до операции было проведено только 12 пациентам, 4 больным его не выполняли из-за односторонней локализации процесса по данным КТ

(табл. 3). Из них у одного больного в послеоперационном периоде не наблюдалось снижения концентрации альдостерона, что свидетельствует о необходимости выполнения ССЗВК вне зависимости от результатов КТ.

Частичная адреналэктомия (ЧА) была выполнена 5 пациентам, из них 4 — двусторонняя, из которых только одному больному потребовалась 3-месячная ЗГТ. Односторонняя тотальная адреналэктомия (ТА) в сочетании с контралатеральной ЧА была проведена 4 больным, из них потребность в ЗГТ имела место у 2 пациентов, длительность которой составляла 3 и 16 мес. Остальным больным была проведена односторонняя ТА, следствием которой была НН, требовавшая почти во всех случаях ЗГТ от нескольких недель до нескольких месяцев (см. табл. 2).

Анализ клинических случаев показал, что ТА как метод лечения поражений надпочечников с сочетанной гиперпродукцией альдостерона и кортизола в большинстве случаев приводит к НН, требующей ЗГТ. При этом выполнение односторонней или двусторонней ЧА ассоциируется с низким риском развития осложнений. Известно, что автономная гиперпродукция кортизола приводит к снижению функции здоровой ткани надпочечника вплоть до полной ее атрофии. Именно поэтому во избежание осложнений важно в максимальной степени сохранить ткань, не вовлеченную в патологический

Таблица 3. Результаты ССЗВК пациентов с альдостерон-кортизол-продуцирующими поражениями надпочечников
Table 3. CSBS results in patients with aldosterone-cortisol-producing suprarenalopathies

Авторы	Кортизол ЛНПВ (нмоль/л) Cortisol LSRV (nmol/L)	Альдостерон ЛНПВ(нг/мл) Aldosterone LSRV (pg/mL)	Кортизол ПНПВ (нмоль/л) Cortisol RSRV (nmol/L)	Альдостерон ПНПВ (нг/мл) Aldosterone RSRV (pg/mL)	Кортизол ПК/ ПВ (нмоль/л) Cortisol PB/VC (nmol/L)	Альдостерон ПК/ПВ (нг/мл) Aldosterone PB/VC (pg/mL)
Yingxiao Zhang et al. [22]	1268,42	456,00	294,49	10 500,0	225,10	420,00
Liling Zhao et al. [23]	7862,0	93 590,0	28 480,0	1600,7	684,1	1094,6
Yi-Ju Chen et al. [24]	125,0	6882,0	107,3	1165,5	228,16	249,8
Kaiyun Ren et al. [25]	7701	423,4	601	>2000,0	281	220,0
Naoyoshi Onoda et al. [26]	1655,1	6550,0	6124,1	678,0	1475,8	202,0
T. Honda et al. [27]	1942,0	18 000,0	433,1	1000,0	416,5	2100,0
Seung-Eun Lee et al. [28]	4413,7	666,0	954,4	571,0	179,3	297,0
Lihua Hu et al. [29]	2802,7	1905,0	2424,5	65 003,0	185,1	341,0
R. Morimoto et al. [30]	637,2	2110,0	4027,5	1980,0	411,0	59,0
Daisuke Kukidome et al. [31]	26 731,0	41 400,0	1958,6	11 230,0	482,7	48,9
Yoshiro Fushimi et al. [32]	—	—	—	—	—	—
Rémi Goupil et al. [33]	29 797,0	60 905,2	26 624,0	16 544,6	607,0	180,2
Hideki Fujii et al. [34]	457,9	113,0	2449,6	429,0	187,5	55,0
Kyung Yoon Chang et al. [35]	—	—	—	—	—	—
Zhe Hu et al. [36]	—	—	—	—	—	—
Vivienne Yoon et al. [37]	—	—	—	—	—	—

Примечание: ЛНПВ — левая надпочечниковая вена; ПНПВ — правая надпочечниковая вена; ПК/ПВ — периферическая кровь/полая вена; «—» — ССЗВК не выполнялось. Для сравнения все показатели были пересчитаны в единую систему единиц с использованием калькулятора пересчета единиц на сайте <https://unitslab.com/ru/node/110>.

Note: LSRV — left suprarenal vein; RSRV — right suprarenal vein; PB/VC peripheral blood/vena cava; "—" — лСЗВК (comparative selective blood sampling) was not performed. For comparison, all the indicators were recalculated using a unified system. We used the unit conversion calculator available on the website <https://unitslab.com/en/node/110> to convert between different units.

процесс. Были опубликованы работы, демонстрирующие преимущества ЧА как при односторонних, так и двусторонних поражениях надпочечников [38–42]. В последние годы в качестве альтернативного метода лечения заболеваний надпочечников, протекающих с гиперпродукцией гормонов, также рассматривается эмболизация надпочечниковых артерий [43, 44].

Заключение

Несмотря на то, что после первого описания синдрома Конншинга прошло уже около 50 лет, до сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся диагностики и лечения данного заболевания. Представленный клинический случай подтверждает сложность распознавания этого заболевания ввиду частого отсутствия его манифестирующих клинических проявлений и недостаточной информативности стандартных лабораторных исследований. В этих случаях большое значение в дифференциальной диагностике различных форм ПГА принадлежит методу ССЗБК. Анализ клинических случаев, представленных в научной литературе, показал, что при хирургическом лечении данной патологии предпочтение нужно отдавать органосохраняющим операциям, выполнение которых связано с минимальным риском послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Уильям Я., Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г. Первичный гиперальдостеронизм: подход клиники Мэйо. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):83–87. [Young W, Ladygina D.O., Balutina O.V., Beltsevich D.G. Primary aldosteronism: The Mayo Clinic approach. *J. Therapeutic Archive*. 2020;92(10):83–87. (In Russian)] DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000754
2. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum*. 2017;19(4):75–85. [Melnichenko G.A., Platonova N.M., Beltsevich D.G., Yukina M. Yu., Molashenko N.V., Troshina E.A. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of Endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. *J. Consilium Medicum*. 2017;19(4):75–85. (In Russian)].
3. Huang W.C., Lin Y.H., Wu V.C., Chen C.H., Siddique S., Chia Y.C., Tay J.C., Sogunuru G., Cheng H.M., Kario K. Who should be screened for primary aldosteronism? A comprehensive review of current evidence. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(9):1194–1203. DOI: 10.1111/jch.14558
4. Mulatero P., Monticone S., Deinum J., Amar L., Prejbisz A., Zennaro M.C., Beuschlein F., Rossi G.P., Nishikawa T., Morganti A., Seccia T.M., Lin Y.H., Fallo F., Widimsky J. Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2020;38(10):1919–1928. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002510
5. Brown J.M., Siddiqui M., Calhoun D.A., Carey R.M., Hopkins P.N., Williams G.H., Vaidya A. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann. Intern. Med*. 2020;173(1):10–20. DOI: 10.7326/M20-0065.
6. Funder J.W., Carey R.M. Primary Aldosteronism: Where Are We Now? Where to From Here? *Hypertension*. 2022;79(4):726–735. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18761
7. Бельцевич Д.Г., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Ладыгина Д.О., Шевэ А. Проект клинических рекомендаций «инциденталомы надпочечника». *Эндокринная хирургия*. 2020;15(1):4–26. [Beltsevich D.G., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Platonova N.M., Ladygina D.O., Sheve A. Draft of the clinical practice guidelines “adrenal incidentaloma”. *Endocrine surgery*. 2021;15(1):4–26. (In Russian)] DOI: org/10.14341/serg12712
8. Уильям Я., Ладыгина Д.О., Балутина О.В., Бельцевич Д.Г. Первичный гиперальдостеронизм: подход клиники Мэйо. *Терапевтический архив*. 2020;92(10):83–87. [William Ya., Ladygina D.O., Balutina O.V., Beltsevich D.G. Primary aldosteronism: The Mayo Clinic approach. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):83–87. (In Russian)] DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000754
9. Hogan M.J., Schambelan M., Biglieri E.G. Concurrent hypercortisolism and hypermineralocorticoidism. *Am. J. Med*. 1977;62(5):777–82. DOI: 10.1016/0002-9343(77)90883-x
10. Arlt W., Lang K., Sitch A.J., Dietz A.S., Rhayem Y., Bancos I., Feuchtinger A., Chortis V., Gilligan L.C., Ludwig P., Riester A., Asbach E., Hughes B.A., O’Neil D.M., Budlingmaier M., Tomlinson J.W., Hassan-Smith Z.K., Rees D.A., Adolf C., Hahner S., Quinkler M., Dekkers T., Deinum J., Biehl M., Keevil B.G., Shackleton C.H., Deeks J.J., Walch A.K., Beuschlein F., Reincke M. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism. *JCI Insight*. 2017 20;2(8):e93136. DOI: 10.1172/jci.insight.93136. PMID: 28422753; PMCID: PMC5396526
11. Rossi G.P., Auchus R.J., Brown M., Lenders J.W., Naruse M., Plouin P.F., Satoh F., Young W.F. Jr. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. *Hypertension*. 2014;63(1):151–60. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02097
12. Piaditis G.P., Kaltsas G.A., Androulakis I.I., Gouli A., Makras P., Papadogias D., Dimitriou K., Ragkou D., Markou A., Vamvakidis K., Zografos G., Chrousos G. High prevalence of autonomous cortisol and aldosterone secretion from adrenal adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2009;71(6):772–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03551.x
13. Hiraishi K., Yoshimoto T., Tsuchiya K., Minami I., Doi M., Izumiya M., Sasano H., Hirata Y. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing’s syndrome. *Endocr. J*. 2011;58(7):543–51. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-402
14. Tang L., Li X., Wang B., Ma X., Li H., Gao Y., Gu L., Nie W., Zhang X. Clinical Characteristics of Aldosterone- and Cortisol-Co-producing Adrenal Adenoma in Primary Aldosteronism. *Int. J. Endocrinol*. 2018;2018:4920841. DOI: 10.1155/2018/4920841
15. Шифман Б.М., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Романова Н.Ю., Колесникова Г.С. Опухоли надпочечника с сочетанной секрецией альдостерона и кортизола – непростая сумма знакомых слагаемых (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(2):113–123. [Shifman B.M., Platonova N.M., Molashenko N.V., Troshina E.A., Romanova N.Yu., Kolesnikova G.S. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: an uneasy sum of well-known parts (review). *Problemy Endokrinologii*. 2019;65(2):113–123. (In Russian)]. DOI: org/10.14341/probl10036
16. Peng K.Y., Liao H.W., Chan C.K., Lin W.C., Yang S.Y., Tsai Y.C., Huang K.H., Lin Y.H., Chueh J.S., Wu V.C. Presence of Subclinical Hypercortisolism in Clinical Aldosterone-Producing Adenomas Predicts Lower Clinical Success. *Hypertension*. 2020;76(5):1537–1544. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15328. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32921192
17. Späth M., Korovkin S., Antke C., Anlauf M., Willenberg H.S. Aldosterone- and cortisol-co-secreting adrenal tumors: the lost subtype of primary aldosteronism. *Eur. J. Endocrinol*. 2011;164(4):447–55. DOI: 10.1530/EJE-10-1070
18. Monticone S., D’Ascenzo F., Moretti C., Williams T.A., Veglio F., Gaita F., Mulatero P. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41–50. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30319-4.
19. Goupil R., Wolley M., Ungerer J., McWhinney B., Mukai K., Naruse M., Gordon R.D., Stowasser M. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep*. 2015;2015:150075. DOI: 10.1530/EDM-15-0075
20. Kishino M., Yoshimoto T., Nakadate M., Katada Y., Kanda E., Nakaminato S., Saida Y., Ogawa Y., Tateishi U. Optimization of left adre-

- nal vein sampling in primary aldosteronism: Coping with asymmetrical cortisol secretion. *Endocr. J.* 2017;64(3):347–355. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0433
21. Российская ассоциация эндокринологов и нейрохирургов. Болезнь Иценко–Кушинга. Клинические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. [Rossijskaja asociacija endokrinologov i nejrohirurgov. Bolezni Icenko–Kushinga. Klinicheskie rekomendacii. Moscow: Ministerstvo zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii; 2016. (In Russian)].
22. Zhang Y., Tan J., Yang Q., Du Z., Yang S., He W., Song Y., Hu J., Yang Y., Li Q., Zhang Y., He Y., Cheng Q. Chongqing Primary Aldosteronism Study (CONPASS) Group. Primary aldosteronism concurrent with subclinical Cushing's syndrome: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2020;14(1):32. DOI: 10.1186/s13256-020-2353-8
23. Zhao L., Wan J., Wang Y., Yang W., Liang Q., Wang J., Jin P. Different cell compositions and a novel somatic KCNJ5 variant found in a patient with bilateral adrenocortical adenomas secreting aldosterone and cortisol. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2023;14:1068335. DOI: 10.3389/fendo.2023.1068335
24. Chen Y.J., Peng K.Y., Chueh J.S., Liao H.W., Hsieh T.Y., Wu V.C., Wang S.M. Case Report: Primary Aldosteronism Due to Bilateral Aldosterone-Producing Micronodules With HISTALDO Classical and Contralateral Non-Classical Pathology. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;13:816754. DOI: 10.3389/fendo.2022.816754
25. Ren K., Wei J., Liu Q., Zhu Y., Wu N., Tang Y., Li Q., Zhang Q., Yu Y., An Z., Chen J., Li J. Hypercortisolism and primary aldosteronism caused by bilateral adrenocortical adenomas: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2019;19(1):63. DOI: 10.1186/s12902-019-0395-y
26. Onoda N., Ishikawa T., Nishio K., Tahara H., Inaba M., Wakasa K., Sumi T., Yamazaki T., Shigematsu K., Hirakawa K. Cushing's syndrome by left adrenocortical adenoma synchronously associated with primary aldosteronism by right adrenocortical adenoma: report of a case. *Endocr. J.* 2009;56(3):495–502. DOI: 10.1507/endocrj.k08e-268
27. Lee S.E., Kim J.H., Lee Y.B., Seok H., Shin I.S., Eun Y.H., Kim J.H., Oh Y.L. Bilateral Adrenocortical Masses Producing Aldosterone and Cortisol Independently. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2015;30(4):607–13. DOI: 10.3803/EnM.2015.30.4.607
28. Honda T., Nakamura T., Saito Y., Ohyama Y., Sumino H., Kurabayashi M. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: an unusual case presentation of adrenal adenoma. *Hypertens. Res.* 2001;24(6):723–6. DOI: 10.1291/hypres.24.723
29. Hu L., Ji W., Guo M., Yi T., Wang J., Bao M., Gao Y., Jin H., Lu D., Ma W., Han X., Li J., Yuan Z. Case Report: Primary Aldosteronism and Subclinical Cushing Syndrome in a 49-Year-Old Woman With Hypertension Plus Hypokalaemia. *Front Cardiovasc. Med.* 2022;9:911333. DOI: 10.3389/fcvm.2022.911333
30. Morimoto R., Kudo M., Murakami O., Takase K., Ishidoya S., Nakamura Y., Ishibashi T., Takahashi S., Arai Y., Suzuki T., Sasano H., Ito S., Satoh F. Difficult-to-control hypertension due to bilateral aldosterone-producing adrenocortical microadenomas associated with a cortisol-producing adrenal macroadenoma. *J. Hum. Hypertens.* 2011;25(2):114–21. DOI: 10.1038/jhh.2010.35
31. Kukidome D., Miyamura N., Sakakida K., Shimoda S., Shigematsu Y., Nishi K., Yamashita Y., Eto M., Sasano H., Araki E. A case of cortisol producing adrenal adenoma associated with a latent aldosteronoma: usefulness of the ACTH loading test for the detection of covert aldosteronism in overt Cushing syndrome. *Intern. Med.* 2012;51(4):395–400. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.5597
32. Fushimi Y., Tatsumi F., Sanada J., Shimoda M., Kamei S., Nakanishi S., Kaku K., Mune T., Kaneto H. Concurrence of overt Cushing's syndrome and primary aldosteronism accompanied by aldosterone-producing cell cluster in adjacent adrenal cortex: case report. *BMC Endocr. Disord.* 2021;21(1):163. DOI: 10.1186/s12902-021-00818-2
33. Goupil R., Wolley M., Ungerer J., McWhinney B., Mukai K., Naruse M., Gordon R.D., Stowasser M. Use of plasma metanephric to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2015;2015:150075. DOI: 10.1530/EDM-15-0075
34. Fujii H., Kamide K., Miyake O., Abe T., Nagai M., Nakahama H., Horio T., Takiuchi S., Okuyama A., Yutani C., Kawano Y. Primary aldosteronism combined with preclinical Cushing's syndrome in an elderly patient. *Circ. J.* 2005;69(11):1425–7. DOI: 10.1253/circj.69.1425
35. Chang K.Y., Ryu S., Cho J.Y., Kim H.W. Aldosterone- and cortisol-co-producing adrenal adenoma without clinical features of Cushing syndrome. *Korean J. Intern. Med.* 2014;29(5):67982. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.5.679
36. Hu Z., Chen X., Shao Y., Luo F.X., Chu S.L., Wang J.G. Hypertension with unilateral adrenal aldosterone and cortisol cosecreting adenoma: A case report. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. 2021;23(11):1987–1991. DOI: 10.1111/jch.14374
37. Yoon V., Heyliger A., Maekawa T., Sasano H., Carrick K., Woodruff S., Rabaglia J., Auchus R.J., Ghayee H.K. Benign adrenal adenomas secreting excess mineralocorticoids and glucocorticoids. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2013;2013:130042. DOI: 10.1530/EDM-13-0042
38. Li K.P., Duan X., Yang X.S., Huang J., Wu T. Partial versus total adrenalectomy for the treatment of unilateral aldosterone-producing adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021;73(6):2301–2313. DOI: 10.1007/s13304-021-01116-1
39. Miron A., Toma E.A., Enciu O. Partial adrenalectomy-how far can we go? *Acta Endocrinol. (Buchar)*. 2022;18(3):401–405. DOI: 10.4183/aeb.2022.401
40. Billmann F., Billeter A., Thomusch O., Keck T., El Shishtawi S., Langan E.A., Strobel O., Müller-Stich B.P. Minimally invasive partial versus total adrenalectomy for unilateral primary hyperaldosteronism—a retrospective, multicenter matched-pair analysis using the new international consensus on outcome measures. *Surgery*. 2021;169(6):1361–1370. DOI: 10.1016/j.surg.2020.09.005
41. Balescu I., Arnautu O., Grasu M., Badiu C., Tomulescu V., Copăescu C. Partial Adrenalectomy — Arguments for the Minimally Invasive Surgical Approach. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(5):611–621. DOI: 10.21614/chirurgia.114.5.611
42. Procopio P.F., Pennestri F., De Crea C., Voloudakis N., Bellantone R., Raffaelli M. Outcome of Partial Adrenalectomy in MEN2 Syndrome: Personal Experience and Systematic Review of Literature. *Life (Basel)*. 2023;13(2):425. DOI: 10.3390/life13020425
43. Dong H., Zou Y., He J., Deng Y., Chen Y., Song L., Xu B., Gao R., Jiang X. Superselective adrenal arterial embolization for idiopathic hyperaldosteronism: 12-month results from a proof-of-principle trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;97(2):976–981. DOI: 10.1002/ccd.29554
44. Qiu J., Li N., Xiong H.L., Yang J., Li Y.D., Hu C.K., Lai Z.Q., Liang N.P., Zhang H.J., Jiang X.J., Dong Y.F. Superselective adrenal arterial embolization for primary aldosteronism without lateralized aldosterone secretion: an efficacy and safety, proof-of-principle study. *Hypertens. Res.* 2023 Mar 3. DOI: 10.1038/s41440-023-01236-8

Поступила 29.12.2023

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторах

Аннаев Мейлис Сердарович — аспирант Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0001-9911-3117>

Стегний Кирилл Владимирович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0003-0472-9504>

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

Пак Олег Игоревич — кандидат мед. наук, врач высшей категории, главный врач Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0002-1312-8308>

Гончарук Роман Анатольевич — канд. мед. наук, врач-хирург, онколог Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0002-6261-7511>

Селютин Сергей Маркович — врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения отделения кардиохирургии и сосудистой хирургии Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0001-8321-2786>

Морозова Алла Моисеевна — канд. мед. наук, доцент департамента дополнительного образования и ординатуры Школы медицины и наук о жизни Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0003-2387-6518>

Цыганкова Ольга Григорьевна — заведующая ПКЦД и ЭЗ ГБУЗ ККБ №2, заведующая отделением эндокринологии 1 ПКЦД и ЭЗ ГБУЗ ККБ «2», главный внештатный специалист-эндокринолог МЗ ПК, <https://orcid.org/0000-0002-2947-6075>

Маслянец Евгений Владимирович — ассистент департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни, врач-хирург

центра хирургии Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0002-1074-1000>
Фисенко Василий Геннадьевич — врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Медицинского комплекса Дальневосточного федерального университета, <https://orcid.org/0000-0001-9641-0159>

Information about authors

Meilis S. Annaev — graduate student of the School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0001-9911-3117>

Kirill V. Stegnyy — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Professor of the Department of Residency and Continuing Education, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0003-0472-9504>

Boris I. Geltser — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Deputy Director for Research, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0002-9250-557X>

Oleg I. Pak — Cand. of Sci. (Med.), doctor of the highest category, chief physician of the Medical Complex of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0002-1312-8308>

Roman A. Goncharuk — Cand. of Sci. (Med.), surgeon, oncologist, Medical Complex of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0002-6261-7511>

Sergey M. Selyutin — doctor of X-ray endovascular diagnostic methods and treatment, Department of Cardiac Surgery and Vascular Surgery, Medical Complex of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0001-8321-2786>

Alla M. Morozova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Continuing Education and Residency, School of Medicine and Life Sciences, Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0003-2387-6518>

Olga G. Tsygankova — head of the Primorsky Regional Center for Diabetes and Endocrine Diseases of the State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 2, chief freelance specialist endocrinologist of the Ministry of Health of the Primorye Territory, <https://orcid.org/0000-0002-2947-6075>

Evgeniy V. Maslyantsev — assistant of the Department of Clinical Medicine of the School of Medicine and Life Sciences, surgeon at the Surgery Center of the Medical Complex of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0002-1074-1000>

Vasily G. Fisenko — intensivist of the department of anesthesiology, resuscitation and intensive care of the Medical Complex of the Far Eastern Federal University, <https://orcid.org/0000-0001-9641-0159>

История медицины

© СИМОНЕНКО В.Б., КНОПОВ М.Ш., 2024

Симоненко В.Б.¹, Кнопов М.Ш.²

ПРОФЕССОР А.А. МАКСИМОВ И РАЗВИТИЕ УЧЕНИЯ О КРОВЕТВОРЕНИИ (К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

¹Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова в г. Москве» Минобороны России, Москва,
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

В статье представлен жизненный и творческий путь видного отечественного ученого, одного из основоположников учения о кроветворении, доктора медицины, профессора Александра Александровича Максимова.

Ключевые слова: А.А. Максимов; унитарная теория кроветворения.

Для цитирования: Симоненко В.Б., Кнопов М.Ш. Профессор А.А. Максимов и развитие учения о кроветворении (к 150-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2024;102(4):375–378. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-375-378>

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

Vladimir B. Simonenko¹, Mikhail Sh. Knopov²

PROFESSOR A.A. MAXIMOV AND THE DEVELOPMENT OF THE THEORY OF HEMATOPOIESIS (ON THE 150th ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This article presents the life and creative path of a prominent Russian scientist, one of the founders of the theory of hematopoiesis, Doctor of Medicine, Professor Alexander Alexandrovich Maximov.

Key words: A.A. Maximov; unitary theory of hematopoiesis.

For citation: Simonenko V.B., Knopov M.S. Professor A.A. Maksimov and the development of the theory of hematopoiesis (on the 150th anniversary of his birth). *Clinical medicine*. 2024;102(4):375–378. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-375-378>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.10.2023

Accepted 18.12.2023

В развитие отечественной медицинской науки весомый вклад внес видный ученый нашей страны, один из основоположников учения о кроветворении, доктор медицины, профессор Александр Александрович Максимов.

А.А. Максимов родился 22 января (3 февраля) 1874 г. в Санкт-Петербурге в семье служащего. После окончания гимназии с золотой медалью он поступил в Императорскую военно-медицинскую академию. Еще будучи студентом, А.А. Максимов проявил большой интерес к гистологии и патологической анатомии. В 1894 г., являясь студентом 3-го курса академии, он был отмечен премией за исследование «Об ангиомах гортани», а в следующем 1895 г., его наградили медалью за работу «Об изменениях паренхиматозных клеток печени при амилоидном перерождении». В 1896 г. А.А. Максимов с отличием окончил академию и был оставлен при кафедре патологической анатомии, которой руководил тогда известный патолог профессор К.Н. Виноградов. Свою

научную деятельность А.А. Максимов начинал вместе с известным впоследствии ученым Ф.Я. Чистовичем.

Уже через два года после окончания академии, в 1898 г., Александр Александрович защитил диссертацию «К вопросу о патологической регенерации семенной железы». В этой работе на основании экспериментов с млекопитающими и холоднокровными были выяснены происхождение и роль грануляционной ткани, возникающей в окружности поврежденного места, и установлен важный научный факт: как у млекопитающих, так и холоднокровных не происходит восстановление утраченных частей семенной железы. К этому же времени относятся и другие работы А.А. Максимова, в частности оригинальное исследова-



А.А. Максимов
A.A. Maksimov



А.А. Максимов — профессор Императорской военно-медицинской академии

A.A. Maximov, professor at the Imperial Military Medical Academy

ние «О строении красных кровяных телец млекопитающих и о происхождении пластинок Bizzozero», в котором он тщательно изучил строение эритроцитов человека и млекопитающих животных.

В 1903 г. Александр Александрович избирается профессором Императорской военно-медицинской академии и возглавляет кафедру гистологии и эмбриологии, где работал по 1922 г.

Диапазон научных интересов А.А. Максимова был достаточно широким, но его основное внимание привлекали вопросы гистогенеза и превращений клеточных форм соединительной ткани и крови. Монографию «Экспериментальные исследования над воспалительными новообразованиями из соединительной ткани» (1902), он посвятил экспериментальному асептическому воспалению, в ней приведено морфологическое описание клеточных форм соединительной ткани, показана их роль в воспалении и установлены источники возникновения и роль свободных макрофагов, названных полибластами. Одна из основных научных заслуг А.А. Максимова заключается в том, что он четко сформулировал учение о гистогенезе соединительной ткани. Согласно этому учению, мезенхима зародышей млекопитающих состоит из совершенно одинаковых индифферентных веретенообразных и отростчатых клеток. В процессе развития часть из них уплощается и превращается в эндотелий сосудов, другая часть, изолируясь и округляясь, дает круглые блуждающие клетки — лимфоциты. Если лимфоциты находятся внутри сосудов, то они считаются клетками крови; если же они остаются вне сосудов в самой мезенхиме, то они представляют собой блуждающие элементы соединительной ткани.

Большое значение имели результаты дальнейших исследований А.А. Максимова, о которых он сообщил в работе «Лимфоцит как общая постоянная клетка различных элементов крови в эмбриональном развитии и в последующей жизни млекопитающих» (1909), в ци-

кле работ «Исследования крови и соединительной ткани» (1909–1923), в статьях «Сообщение о клетках крови, соединительной ткани и эндотелия» (1924), «О способности развития лейкоцитов крови» (1925), «О недифференцированных клетках и мезенхимных клетках зародыша во взрослом организме» (1926), «О развитии негранулярных лейкоцитов крови в полибласты (макрофаги) и фибробласты» (1927) и др. В этих исследованиях была обоснована и развита так называемая унитарная теория кроветворения.

Процесс образования, развития и созревания клеток крови пытались объяснить многие исследователи. Для различных теорий по этой проблеме был следующий общий момент — противопоставление друг другу родоначальных форм, образующих зрелые клетки крови — тем самым они резко разграничивали и противопоставляли лимфоидное и миелоидное кроветворение. Александр Александрович был одним из первых, кто убедительно доказал отсутствие гистологической противоположности лимфоидной и миелоидной тканей. Он установил, что в очагах образования лимфоидной ткани, кроме лимфоцитов, в первое время возникают и другие клетки — гранулоциты, эритроциты, мегакариоциты. Исследования А.А. Максимова и других отечественных ученых, в том числе А.А. Заварзина, показали ошибочность дуалистической и триалистической теорий кроветворения; все эти теории, по мнению современных специалистов-гематологов, представляют теперь лишь исторический интерес.

А.А. Максимов по праву считается одним из основоположников унитарной теории кроветворения. Однако следует отметить, что в формировании основ унитарной теории немалую роль сыграл выдающийся отечественный терапевт В.П. Образцов. В своей диссертации «К морфологии образования крови в костном мозге у млекопитающих» (1880) он предложил монистическую концепцию кроветворения, считая лимфоидноретикулярную клетку (названную им протолейкоцитом) основной в морфогенезе элементов крови. Важный вклад внес российский гематолог В.Н. Усков. В своей работе «Кровь как ткань» (1890) он развивал мысль о том, что зернистые лейкоциты развиваются из лимфоцитов (через мононуклеары и переходные формы Эрлиха). Однако подлинным творцом унитарной теории был все-таки А.А. Максимов. В основе выдвинутой Александром Александровичем унитарной теории было положение о том, что лимфоцит (лимфатическая, или лимфоцитоидная, блуждающая клетка) являлся родоначальной клеткой (стволовой кроветворной клеткой), из которой в процессе развития могут образовываться все элементы крови — лимфатического, миелоидного и эритробластического ряда. Связующим звеном между лимфоцитами и гранулоцитами являются переходные клетки (моноциты).

Ученый неоднократно указывал, что лимфоидная ткань не может быть резко отграничена от миелоидной и первоисточником кроветворения является всегда одна и та же родоначальная клетка — амeboидный, индифферентный, мезенхимный элемент, который, как говорил

А.А. Максимов, можно называть лимфоцитом, миелогенией или как-нибудь иначе; он может принимать весьма разнообразный гистологический вид, по существу всегда и везде одинаков, и если он в одних случаях дает один, а в других — другие продукты дифференциального развития, то это зависит исключительно от того, что он в разных местах встречает и различные внешние условия существования. В этой прекрасно сформулированной мысли заключен один из главных моментов унитарной теории кроветворения.

Следует отметить, что впервые выдвинутое А.А. Максимовым положение о развитии клеток крови в зависимости от влияния внешней среды имело огромное значение. Это положение ученый убедительно доказал оригинальными экспериментами по образованию костномозговой ткани у кролика в почке после перевязки ее кровеносных сосудов, когда из лимфоидных клеток развивались типичные миелоциты и эритробласты; в лимфатической ткани те же лимфоидные клетки размножались гомопластически и давали одни лишь лимфоциты.

Большое значение имели исследования А.А. Максимова, проведенные им с помощью тканевых культур. Еще в начале XX века он высоко оценил этот метод, который, по его мнению, дает возможность, с одной стороны, наблюдать живые клетки тела высших позвоночных в идеально простых условиях опыта, совершенно вне каких бы то ни было влияний механического, химического или нервного характера, исходящих от других элементов тела, и, с другой стороны, позволяет применять к ним любые экспериментальные воздействия.

Позднее, в 1914–1915 гг., с помощью метода тканевых культур А.А. Максимов предпринял ряд систематических экспериментальных исследований по проблеме, интересовавшей его многие годы, — учению о строении и развитии элементов крови и соединительной ткани. Особое внимание он обратил на простейший вид соединительной ткани — неоформленную рыхлую волокнистую ткань; до этого он детально изучил ее клеточные элементы, их изменения при воспалении, регенерации и др. Ему удалось выявить, что, как писал он в своей статье «О культивировании *in vitro* соединительной ткани взрослых млекопитающих» (1916), соединительнотканые элементы взрослого млекопитающего растут и размножаются в кровяной плазме *in vitro* и, что главное, участие в этом развитии принимают фибробласты.

С помощью метода тканевых культур Александр Александрович детально проанализировал сложные превращения клеточных элементов в культурах лимфатических узлов и проч. Метод культуры тканей, позволяющий длительно наблюдать вне организма жизнь и развитие лейкоцитов, помог А.А. Максиму доказать, что именно лимфоидная клетка, обладающая полипотентными свойствами, является источником всех тех многообразных клеточных форм, которые можно обнаружить при культивировании лейкоцитов периферической крови.

В 1922–1928 гг. А.А. Максимов исследовал культуры частей тела ранних зародышей и молочной железы взрослых животных, а также изучал экспериментальный



А.А. Максимов за работой в своей лаборатории
A.A. Maximov at work in his laboratory

туберкулез вне организма и гистогенез *in vitro* туберкулезных бугорков. Эти работы он проводил в Чикагском университете, где занимал должность профессора кафедры анатомии медицинского факультета.

Оригинальные взгляды видного отечественного ученого, особенно выдвинутая и обоснованная им унитарная теория кроветворения и после его смерти продолжали оставаться в центре внимания исследователей. Этот интерес значительно усилился, когда были получены новые весомые доказательства в пользу теории, рассматривающей плазматические клетки как основные продуценты антител. Одним из этих доказательств был так называемый феномен прилипания, представляющий собой избирательную адсорбцию антигена иммунокомпетентными плазматическими клетками. Согласно исследованиям А.А. Максимова, источником иммунологически компетентных клеток (их материнской стволовой клеткой) была примитивная ретикулярная клетка. В дальнейшем благодаря цитогенетическим исследованиям было установлено, что иммунологически компетентные клетки могут образовываться также из плазматических клеток.

Чрезвычайно важным стало разделяемое ныне большинством ученых мнение, что основным элементом клеточного иммунитета, играющего главную роль в трансплантационной иммунологии, являются лимфоциты и их производные.

В последующем были получены новые доказательства в пользу унитарной теории. Применение современных методов исследования (например, хромосомного анализа и экспериментов по клонированию кроветворных клеток в облученном организме — трансплантации кроветворной ткани смертельно облученным животным) позволило получить убедительные факты о том, что для всех трех рядов кроветворения — эритроцитарного, лейкоцитарного, тромбоцитарного — есть одна общая стволовая клетка (S-клетка). Что касается направления развития ее клеток-потомков, то оно зависит от ряда внешних факторов.

Развитие исследований по клеточным основам иммунитета пробудило новый интерес к ставшим классическими трудам А.А. Максимова, особенно к унитарной теории кроветворения. Этот интерес современных исследователей (прежде всего иммунологов) к работам, выполненным 80–100 лет назад, становится понятным и оправданным, если учесть установленные недавно факты, что стволовая кроветворная клетка (малый лимфоцит по А.А. Максиму) является одновременно исходной и для клеток лимфоидной ткани — иммунологически компетентной клеточной системы организма. Выяснено, что большинство клеток в лимфоидной ткани представляют собой переходные формы (бласты) между ретикулярными клетками и их производными.

Труды видного отечественного ученого А.А. Максимова, прежде всего его знаменитая унитарная теория кроветворения, блестяще выдержали проверку временем, они продолжают и сегодня служить медицинской науке.

А.А. Максимов умер 4 декабря 1928 г.

Новатор в медицинской науке, пылкий исследователь, блестящий экспериментатор — таким навсегда вошел в историю отечественной медицины Александр Александрович Максимов.

Поступила 18.10.2023
Принята в печать 18.12.2023

Информация об авторах

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

Кнопов Михаил Шмулевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры медицины катастроф РМАНПО Минздрава России

Information about the authors

Vladimir B. Simonenko — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Emergency Treatment, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)

Mikhail Sh. Knopov — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Conflict and Catastrophe Medicine of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of Russia

Некролог

ПАМЯТИ ВАЛЕРИЯ ГРИГОРЬЕВИЧА ДЕМИХОВА



С глубоким сожалением сообщаем о скорбной новости — 29 марта 2024 г. скоропостижно ушел из жизни выдающийся ученый, лидер в области гематологии в России, доктор медицинских наук, профессор Валерий Григорьевич Демихов.

Валерий Григорьевич был исключительным врачом и ученым. В 1988 г. после окончания лечебного факультета Рязанского медицинского института им. И.П. Павлова Валерий Григорьевич начал свой профессиональный путь с врача-интерна инфекционного стационара и уже в 1993 г. защитил кандидатскую диссертацию по специальности «инфекционные болезни», посвященную изучению малоизвестных для практических врачей арбовирусных инфекций группы калифорнийского энцефалита, что позволило существенно улучшить диагностику сезонных лихорадочных заболеваний на территории России. Однако встреча с профессором Анатолием Дмитриевичем Павловым и профессором Еленой Федоровной Морщаковой во многом определили его дальнейшую судьбу и круг научных интересов в области гематологии, эритрона и эритропоэтина. Докторская диссертация была защищена в 2003 г. на тему «Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии».

С 1998 года профессиональная деятельность В.Г. Демихова была неразрывно связана с Научно-клиническим центром гематологии, онкологии и иммунологии (ранее Рязанский филиал НИИ детской гематологии, г. Москва), где он прошел путь от заведующего поликлиническим отделением, далее заместителя директора по научной работе до директора Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии (далее НКЦ ГОИ, с 2014 года ставшего подразделением ФГБОУ ВО «Ря-

занский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»), который возглавлял последние 10 лет.

Валерий Григорьевич внес значительный вклад в развитие гематологической службы и до последнего дня являлся одним из ведущих российских экспертов по анемиям у детей и беременных женщин.

Научная деятельность профессора В.Г. Демихова отражена более чем в 250 публикаций в отечественной и зарубежной печати; единственной в России монографии, посвященной анемиям беременных — «Патогенез и лечение анемий беременных», 2015; он соавтор 7 монографий, в том числе Национального руководства по гематологии, организатор и идейный вдохновитель всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань), один из основателей научно-практического форума «Школа гематолога».

Возглавляемый В.Г. Демиховым коллектив врачей НКЦ ГОИ является автором федеральных клинических рекомендаций МЗ РФ по анемиям при злокачественных новообразованиях у детей, по В12 и фолиевоедефицитной анемии, анемии при хронических заболеваниях и анемии при хронических болезнях почек.

Уникальность личности профессора В.Г. Демихова состоит в совмещении им таких разных, но тесно связанных между собой специальностей, как гематология и аллергология-иммунология. Не оценим вклад Валерия Григорьевича в развитие гематологической службы с использованием современных стационар-замещающих технологий (например, использование высокодозной парентеральной ферротерапии). Под руководством профессора в НКЦ ГОИ была организована иммунологическая

служба, и в настоящее время Рязанская область входит в число регионов, где выявляемость пациентов с первичными иммунодефицитами выше средней по России. Кроме того, по инициативе В.Г. Демихова в НКЦ ГОИ был создан единственный в Рязанском регионе кабинет аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), впервые в регионе было начато лечение генно-инженерными биологическими препаратами детей и взрослых с тяжелыми формами аллергических заболеваний.

НКЦ ГОИ, последние 10 лет возглавляемый В.Г. Демиховым, стал одним из немногих медицинских учреждений в России, где диагностика, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с врожденными дефектами иммунитета и болезнями крови проводится в условиях одного центра, что обеспечивает ряд преимуществ для пациентов.

Постоянный пациент-ориентированный подход, высокое качество медицинской помощи, инновационный подход в диагностике и лечении болезней крови и иммунной системы, практически отсутствие жалоб со стороны пациентов — во многом заслуга Валерия Григорьевича как талантливого руководителя и опытного врача.

Являясь главным внештатным детским гематологом Рязанской области, радеющим за свою службу, он активно проводил организационно-методическую и про-

светительскую работу, выезжал в районы Рязанской области, где также консультировал пациентов, проводил семинары для практических врачей, регулярно выступал в средствах массовой информации по вопросам инновационных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, проводил круглые столы для пациентов и врачей различных специальностей. Высокий профессионализм в работе был отмечен почетным знаком МЗ РФ «Отличник здравоохранения», грамотой МЗ РФ и благодарственным письмом НОДГО (Национальное общество детских гематологов и онкологов).

Внимание и желание помочь людям (и пациентам, и коллегам, и ученикам) было главным профессиональным кредо В.Г. Демихова. Благодаря высокому профессионализму, таланту, отзывчивости, он навсегда останется примером служения профессии врача, примером яркого ученого и наставника.

Память об этом замечательном человеке, о Валерии Григорьевиче Деминове, навсегда останется в наших сердцах. Коллектив журнала «Клиническая медицина», сотрудники научно-клинического центра гематологии, онкологии, иммунологии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, ВМА им. С.М. Кирова выражают искреннее соболезнование его родным и близким.