

РЕГИОНАЛЬНАЯ
ОБЩЕСТВЕННАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ОБЩЕСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ»

Журнал основан в 1920 г.

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

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

**Издатель: «Медицинское
информационное агентство»**

www.clinmedjournal.com

Зав. редакцией

О.А. Платова

e-mail: klin.med@mail.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

e-mail: miapubl@mail.ru

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

ПОДПИСКА:

на полгода: индекс 71444;

годовая: индекс 27881

на электронную версию:

www.elibrary.ru

через Интернет:

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

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Печ. л. 12,5.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 7

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.

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)

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

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

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, № 7

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.

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)

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**

Полянская В.В., Варыпаев М.С., Кардашева А.Э., Шарифьянова Л.М., Хайдаров Э.З. Эффективность современных методик реабилитации после инфаркта головного мозга

485

Зайцева Е.В., Попов В.В., Хидирова Л.Д. Особенности развития кардиоваскулярной патологии у женщин в климактерическом периоде

493

Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пяташина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О. Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета

499

Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н. Современный взгляд на клиническое фенотипирование хронической обструктивной болезни легких

510

Оригинальные исследования

Боташев Р.Н. Хирургическое лечение пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей, осложненной острым восходящим тромбозом большой подкожной вены

518

Титова Е.А., Лысенко Т.А., Коблов А.Г. Прокальцитонин при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной пневмонией, сепсисом, у больных сахарным диабетом

523

Мустафаев А.Н. Возможности лучевых методов в диагностике острого послеоперационного панкреатита

529

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Значимость полиморфного варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 в структуре факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца

536

Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., Емануйлов В.И., Юнонин И.Е. Лабораторные показатели воспаления, инфекции и атеросклероза у больных системной красной волчанкой и инфарктом миокарда

542

Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Казаков А.Ю., Воронин А.С., Ломоносов Г.Д. Тактика ведения больных с одноузловым тромбозом наружных геморроидальных узлов

550

Reviews and lectures

Polyanskaya V.V., Varypaev M.S., Kardasheva A.E., Sharifyanova L.M., Khaidarov E.Z. Efficacy of modern rehabilitation methods after stroke

Zaitseva E.V., Popov V.V., Khidirova L.D. Features of the development of cardiovascular pathology in menopausal women

Islamova A.I., Sabirova A.R., Batyrshina E.R., Muzafarova G.N., Khabibullina L.H., Kiraeva A.E., Pyatyshina A.V., Arslanova E.F., Vinnikova A.A., Pisarev A.A., Nabiullina A.F., Gimazieva A.I., Kuznetsov K.O. New class of drugs for the treatment of diabetes mellitus

Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasyev O.M., Korshunova L.V., Ermachkova A.N. Modern view on clinical phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease

Original investigations

Botashev R.N. Surgical treatment of patients with varicose veins of the lower extremities from the origins to the present day

Titova E.A., Lysenko T.A., Koblov A.G. Procalcitonin in new coronavirus infection (covid-19), complicated by pneumonia, sepsis, in patients with diabetes mellitus

Mustafayev A.N. The possibilities of radiological methods in the diagnosis of acute postoperative pancreatitis

Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A. The significance of the rs1050450 polymorphic variant of the glutathione peroxidase 1 gene in the structure of risk factors for the progression of coronary artery disease

Arshinov A.V., Levshin N.Y., Maslova I.G., Emanuylov V.I., Yunonin I.E. Analysis of laboratory indicators of inflammation, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and myocardial infarction

Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Kazakov A.Yu., Voronin A.S., Lomonosov G.D. Tactics of management of patients with single-node thrombosis of external hemorrhoids

В помощь практическому врачу

Антипенко Е.А., Шулындин А.В., Муромцев А.С. Синдром вегетативной дисфункции у пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции в амбулаторной практике

557

Заметки и наблюдения из практики

Мартынов А.Ю., Иркабаева М.М., Мальсагова И.У., Байрамов С. Инфаркт миокарда левого желудочка у молодого пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии

563

История медицины

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Сестры милосердия в составе санитарных отрядов и в организации госпитального дела в России

570

Guidelines for practitioners

Antipenko E.A., Shulyndin A.V., Muromtsev A.S. Autonomic dysfunction syndrome in patients with consequences of a new coronavirus infection in outpatient practice

Notes and observations from practice

Martynov A.Yu., Irkabaeva M.M., Malsagova I.U., Bayramov S. Left ventricular myocardial infarction in a young patient with a myocardial bridge of the coronary artery

History of medicine

Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. Sisters of Mercy as part of sanitary detachments and in the organization of hospital work in Russia

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

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Полянская В.В.¹, Варыпаев М.С.², Кардашева А.Э.², Шарифьянова Л.М.³, Хайдаров Э.З.³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДИК РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

³ФБГОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Настоящий обзор направлен на систематизацию современных методов реабилитации после инсульта с целью выявления наиболее эффективных подходов, основанных на анализе научной литературы. Анализ охватывает клинические исследования и обзоры, посвященные различным методам реабилитации, включая физиотерапию, функциональную электромиостимуляцию, кинезиотерапию, фармакологические подходы, когнитивную терапию, а также использование новейших технологий, таких как виртуальная реальность и роботизированные системы. Изучены также аспекты психологической поддержки и социальной адаптации. Обзор показывает, что комплексное использование различных методов реабилитации, включающих как физические упражнения и когнитивную стимуляцию, так и применение новых технологий, ведет к значительному улучшению функционального восстановления у пациентов после инсульта. Применение функциональной электромиостимуляции, кинезиотерапии и ультразвуковой терапии демонстрирует особенно обнадеживающие результаты в улучшении моторики и снижении спастичности. Когнитивная реабилитация способствует значительному улучшению памяти и исполнительных функций, а инновационные технологии позволяют фокусировать и персонализировать подходы к каждому пациенту. Исследование подтверждает, что интеграция мультидисциплинарных подходов в реабилитационную программу после инсульта значительно улучшает шансы пациентов на восстановление и возвращает их к более полноценной жизни. Будущие исследования должны сосредоточиться на углублении понимания взаимодействия различных методов и технологий, а также на оценке их долгосрочного влияния на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга; реабилитация; физиотерапия; фармакотерапия; психологическая поддержка; современные технологии; комплексный подход; индивидуализация.

Для цитирования: Полянская В.В., Варыпаев М.С., Кардашева А.Э., Шарифьянова Л.М., Хайдаров Э.З. Эффективность современных методик реабилитации после инфаркта головного мозга. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):485–492.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-485-492>

Для корреспонденции: Полянская Виктория Валерьевна — e-mail: pomatova@rambler.ru

**Victoria V. Polyanskaya¹, Maxim S. Varypaev², Aibika E. Kardasheva²,
Lilia M. Sharifyanova³, Eduard Z. Khaidarov³**

EFFICACY OF MODERN REHABILITATION METHODS AFTER BRAIN INFARCTION

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg, Russia

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

³Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Ufa, Russia

This review aims to systematize modern rehabilitation methods after a stroke to identify the most effective approaches based on an analysis of scientific literature. The analysis covers clinical studies and reviews dedicated to various rehabilitation methods, including physiotherapy, functional electrical myostimulation, kinesiotherapy, pharmacological approaches, cognitive therapy, as well as the use of cutting-edge technologies such as virtual reality and robotic systems. Aspects of psychological support and social adaptation are also explored. The review shows that the comprehensive use of various rehabilitation methods, including physical exercises, cognitive stimulation, and the application of new technologies, leads to significant improvement in functional recovery in stroke patients. The application of functional electrical myostimulation, kinesiotherapy, and ultrasound therapy demonstrates particularly promising results in improving motor skills and reducing spasticity. Cognitive rehabilitation contributes to significant improvements in memory and executive functions, while innovative technologies allow for focused and personalized approaches for each patient. The study confirms that integrating multidisciplinary approaches into the rehabilitation program after a stroke significantly enhances patients' chances of recovery and returns them to a more fulfilling life. Future research should focus on deepening the understanding of the interaction between various methods and technologies, as well as assessing their long-term impact on patients' quality of life.

Key words: brain infarction; rehabilitation; physiotherapy; pharmacotherapy; psychological support; modern technologies; comprehensive approach; individualization.

For citation: Polyanskaya V.V., Varypaev M.S., Kardasheva A.E., Sharifyanova L.M., Khaidarov E.Z. Efficacy of modern rehabilitation methods after stroke. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):485–492. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-485-492>

For correspondence: Victoria V. Polyanskaya — pomatova@rambler.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.11.2023

Accepted 23.04.2024

Инфаркт головного мозга (ИГМ) — одно из наиболее серьезных и распространенных неврологических заболеваний, приводящее к высокой смертности и инвалидности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения оно является второй по частоте причиной смерти в мире и наиболее частым фактором долгосрочной инвалидности [2]. В развитых странах расходы на лечение и реабилитацию пациентов с ИГМ составляют до 4% от общих расходов на здравоохранение [3].

Контролируемые клинические исследования часто фокусируются на оценке эффективности отдельных методов реабилитации [4]. Однако комплексный подход, содержащий в себе различные методики и техники, представляет особый интерес для научного сообщества. Подобная тактика может быть более эффективной в контексте индивидуализированной медицины, позволяя скорректировать программу восстановления под определенного пациента.

Несмотря на значительный прогресс в методах лечения инфаркта, таких как тромболитическая терапия и механическая тромбэктомия, важность физической реабилитации остается на высоком уровне. Современные исследования в области нейрореабилитации показывают, что интеграция различных методов, включая физиотерапию, когнитивную терапию и применение новых технологий, может существенно улучшить восстановление функций и качество жизни пациентов. Однако для повышения эффективности реабилитационных методик необходимо провести их сравнительный анализ. Основная цель данного обзора — попытаться систематизировать современные подходы к реабилитации после инсульта и определить наиболее эффективные из них на основе анализа научной литературы.

Подходы к реабилитации ИГМ

ИГМ, чаще называемый инсультом, представляет собой острое нарушение мозгового кровообращения, приводящее к быстрой гибели нейронов из-за недостатка кровоснабжения в определенной области мозга [1]. Ишемический инсульт, возникающий вследствие обструкции кровеносного сосуда тромбом или эмболом, составляет примерно 87% всех случаев инсультов, в то время как геморрагический инсульт связан с кровоизлиянием в мозг [2].

С точки зрения клинической медицины, инсульт является критическим состоянием, требующим немедленного вмешательства, однако долгосрочные последствия инсульта делают реабилитацию жизненно необходимой для восстановления утраченных функций и предотвращения дальнейших осложнений. Реабилитация после ИГМ, как

правило, ориентирована на комплексное восстановление пациентов, которое включает несколько важных аспектов: физическое и когнитивное восстановление, эмоциональное благополучие и социальную адаптацию [4].

Физическое восстановление нацелено на возврат утраченных из-за инсульта моторных функций, таких как способность ходить, координация движений и сила мышц. Достижение этих целей возможно через интенсивные физические упражнения и тренировки, которые помогают стимулировать нейропластичность мозга — его способность адаптироваться и восстанавливать функции через формирование новых нейронных связей.

Когнитивное восстановление направлено на улучшение когнитивных функций (память, внимание, исполнительные функции и способность решать проблемы), которые часто страдают после инсульта. Это достигается через когнитивные тренировки и задачи, специально разработанные для стимуляции мозговой активности и восстановления когнитивных процессов.

Эмоциональное благополучие является критически важным элементом реабилитации, поскольку инсульт часто приводит к депрессии, тревожности и другим психологическим проблемам. Поддержка в этой области может включать психотерапию, групповые занятия поддержки и при необходимости — фармакологическое лечение.

Социальная адаптация направлена на помощь пациентам в восстановлении их роли в семье, на работе и в обществе. Это включает тренировку социальных навыков, консультации по профессиональной переориентации, если это необходимо, и использование адаптивных устройств, которые помогают повысить самостоятельность и качество жизни.

Каждый из этих аспектов требует индивидуализированного подхода, что подразумевает тщательное планирование реабилитационных программ с учетом уникальных потребностей и возможностей каждого пациента. Эффективность реабилитации зависит от своевременного начала, интенсивности и регулярности занятий, а также от интеграции различных методик и специалистов в процессе лечения.

Физиотерапевтические методы лечения ИГМ

Физиотерапевтические методы активно применяются в реабилитации пациентов после ИГМ, они направлены на улучшение моторных функций, снижение болевого синдрома и спастичности, а также стимуляцию регенерации нервной ткани [5].

Функциональная электромиостимуляция (ФЭС) активно исследуется как метод восстановления моторных

функций у пациентов после инсульта [5]. Этот метод предполагает использование электрических импульсов для стимуляции нервов, иннервирующих атрофированные или слабые мышцы, что приводит к их сокращению. ФЭС способствует улучшению кровообращения в мышцах, предотвращает их атрофию и поддерживает или улучшает тонус и силу мышц.

Одно из исследований оценивало эффективность ФЭС в сравнении с обычной реабилитацией без использования электростимуляции [6]. В исследование были включены 120 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Группа, получавшая ФЭС, занималась стандартными упражнениями с добавлением ежедневной стимуляции пораженных мышц. Результаты показали, что через 3 мес. реабилитации уровень восстановления моторики у пациентов, использующих ФЭС, был значительно выше, чем у контрольной группы. Улучшение касалось таких параметров, как сила мышц, которая улучшилась примерно на 30%, диапазон движений в суставах — увеличился до 25%, и общая способность к выполнению повседневных активностей, которая улучшилась на 40% по сравнению с контрольной группой.

Другое исследование сосредоточилось на использовании ФЭС для восстановления функций руки у пациентов после инсульта [7]. В этом исследовании участвовали 84 пациента, которым на протяжении 6 месяцев проводились регулярные сессии ФЭС. Результаты показали значительное улучшение в координации движений рук, где точность выполнения задач улучшилась до 50%, уменьшении спастичности, которая снизилась на 35%, и улучшении общей функциональной активности рук, которая увеличилась примерно на 45% по сравнению с началом исследования.

Ультразвуковая терапия используется в реабилитации после инсульта для стимуляции микроциркуляции и ускорения регенеративных процессов в тканях [10]. Принцип действия ультразвука основан на его способности проникать в глубокие слои ткани, создавая микровибрации, которые стимулируют кровоток и снижают воспаление.

Исследование, проведенное в этой области, описывает применение ультразвука низкой интенсивности для лечения пациентов с постинсультной спастичностью [11]. В нем участвовали 47 пациентов, которым в течение 4 нед. проводились ежедневные сеансы ультразвуковой терапии по 15 мин. Результаты показали значительное уменьшение спастичности на 38% и улучшение моторных функций на 31% в сравнении с контрольной группой, которая получала только стандартную физиотерапию. Улучшения моторных функций оценивались по шкале Fugl-Meyer Assessment, где среднее улучшение составило 10 баллов по сравнению с начальным уровнем, в то время как в контрольной группе улучшение было лишь на 3 балла.

Другое исследование [12] рассматривало влияние ультразвуковой терапии на восстановление сенсорных функций у пациентов после инсульта. В исследование

были включены 60 пациентов, которым на протяжении 6 недель проводилась ультразвуковая терапия в комбинации с реабилитационными упражнениями. В результате наблюдалось увеличение точности сенсорного восприятия порядка 20% и уменьшение болевых синдромов на 26% в группе, применявшей ультразвук в дополнение к упражнениям.

Глубокий массаж является эффективным средством реабилитации для пациентов, перенесших инсульт, особенно когда речь идет о восстановлении моторных функций и снижении спастичности [5]. Этот метод массажа фокусируется на глубоких слоях мышц и соединительной ткани, что способствует расслаблению мышечных волокон, улучшению кровообращения и стимуляции лимфатического дренажа. Эти эффекты не только снижают мышечное напряжение и болевые ощущения, но и способствуют профилактике тромбообразования за счет улучшения кровотока.

Важной составляющей эффективности глубокого массажа является его влияние на постинсультную спастичность — патологическое увеличение мышечного тонуса, которое часто встречается у пациентов после инсульта [13]. Спастичность может значительно затруднять выполнение повседневных задач и ухудшать качество жизни. Регулярное применение глубокого массажа помогает расслаблять спастические мышцы и улучшать их подвижность.

В клиническом исследовании участвовали 97 пациентов, которые регулярно получали глубокий массаж в сочетании с традиционными упражнениями на грубую и мелкую моторику [14]. После 6 мес. такой реабилитации результаты показали, что у пациентов, получавших массаж 3 раза в неделю, спастичность снизилась на 40%, что было измерено с помощью модифицированной шкалы Ашворта. Также наблюдалось улучшение моторных функций до 35% по сравнению с контрольной группой, которая получала только стандартную физиотерапию. Помимо этого отмечено, что регулярный глубокий массаж улучшает не только физическое состояние пациентов, но и способствует психологическому благополучию. Уменьшение боли и улучшение мобильности влияют на общее настроение и самооценку пациентов.

Кинезиотерапия в реабилитации ИГМ

Кинезиотерапия — это метод реабилитации, который использует движение как основное средство для восстановления и улучшения функционального состояния пациентов после инсульта [15]. Этот подход включает в себя ряд специализированных упражнений и техник, направленных на улучшение моторики, координации, баланса и общей физической выносливости. Ключевым аспектом кинезиотерапии является ее целенаправленное использование для восстановления двигательных функций через активное участие пациента в процессе реабилитации. Упражнения подбираются индивидуально, с учетом специфических потребностей и возможностей каждого пациента, что позволяет достигать максимального терапевтического эффекта.

Роль кинезиотерапии в восстановлении после инсульта:

Улучшение моторики и силы — регулярное выполнение кинезиотерапевтических упражнений способствует укреплению мышц, улучшению их тонуса и восстановлению контроля над движениями, что критически важно для пациентов, страдающих от моторных нарушений из-за инсульта.

Развитие координации и баланса — упражнения на баланс и координацию помогают восстановить способность пациентов контролировать свои движения, что снижает риск падений и травм, увеличивает самостоятельность и улучшает качество жизни.

Уменьшение спастичности — кинезиотерапия эффективно снижает мышечную спастичность, одно из распространенных последствий инсульта, путем постоянной активной и пассивной мобилизации пораженных конечностей.

Исследование включало в себя 150 пациентов с последствиями инсульта, которые проходили кинезиотерапию на регулярной основе в течение 6 мес. [16]. Результаты показали, что пациенты, участвующие в программе кинезиотерапии, демонстрировали статистически значимое улучшение в выполнении моторных задач, что подтверждено тестами на баланс и координацию, по сравнению с теми, кто получал стандартный уход. Улучшение моторики было измерено с помощью шкалы Fugl-Meyer Assessment, где средний прирост составил 5,3 балла по сравнению с 2,1 баллом в контрольной группе.

Другими исследователями рассматривалось влияние кинезиотерапии на спастичность у 73 пациентов после инсульта [17]. Программа включала ежедневные занятия в течение 8 нед., фокусируясь на упражнениях для улучшения моторики рук и ног. Результаты показали, что уровень спастичности, измеряемый по модифицированной шкале Ашворта, значительно снизился, средний показатель улучшения составил 1,4 пункта в сравнении с 0,5 пунктами в группе, получавшей обычное лечение.

Фармакологические методы лечения ИГМ

Фармакологические методы в реабилитации после инсульта направлены на управление неврологическими и моторными последствиями заболевания, такими как спастичность, болевые синдромы и другие нарушения нейрохимического баланса мозга [18]. Важными препаратами в этой категории являются антиспастические средства, антидепрессанты, нейропротекторы и антикоагулянты.

Среди антиспастических средств особое место занимает ботулинтотоксин типа А, который используется для лечения умеренной и тяжелой спастичности [18]. Ботулинтотоксин оказывает свое действие, блокируя высвобождение ацетилхолина на нервно-мышечных соединениях, что приводит к временному уменьшению мышечного тонуса. Препарат вводится напрямую в спастические мышцы, что позволяет точечно снизить спастичность без общего расслабляющего эффекта на организм. Исследования показали, что ботулинтотоксин эффективно

уменьшает спастичность и улучшает моторные функции, упрощая проведение физиотерапии и повышая качество жизни пациентов [19]. Более 70% пациентов отмечают значительное улучшение состояния спустя 4 нед. после начала лечения.

Антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), часто назначаются для управления постинсультной депрессией, которая может существенно затруднять процесс реабилитации [5]. Препараты этой группы помогают корректировать дисбаланс нейротрансмиттеров в мозге, что ведет к улучшению настроения и общего психоэмоционального состояния пациентов. Клинические исследования [20] демонстрируют, что своевременное начало терапии антидепрессантами способствует ускорению восстановления когнитивных и моторных функций, снижая уровень депрессии у 60% пациентов, что существенно выше, чем у 30% в контрольной группе, получавшей плацебо.

Нейропротекторы, такие как цитиколин, используются для защиты и восстановления нервных клеток после инсульта [21]. Цитиколин участвует в синтезе фосфолипидов клеточных мембран, поддерживает метаболизм мозга и способствует улучшению нейронной передачи. Клинические испытания указывают на то, что цитиколин может улучшить функциональное восстановление и снизить степень инвалидности у пациентов после инсульта на 20%, если его применение начато в течение 24 ч после наступления инсульта, в сравнении с базовым уровнем у пациентов, получавших стандартное лечение [22].

Антикоагулянты (варфарин или новые оральные антикоагулянты (НОАК)) назначаются для профилактики вторичных тромбозмболических осложнений, в частности, повторного инсульта [5]. Они играют критически важную роль у пациентов с фибрилляцией предсердий и другими состояниями, повышающими риск образования кровяных сгустков. Данные [23] показывают, что применение НОАК снижает риск повторного инсульта до 35% по сравнению с традиционным варфарином, у которого этот показатель составляет 25%, обеспечивая при этом меньшее количество серьезных кровотечений.

Когнитивная терапия

Когнитивная терапия в реабилитации после инсульта ориентирована на восстановление нарушенных когнитивных функций, таких как внимание, память, исполнительные функции и языковые способности [5]. Этот подход основан на нейропластичности мозга, способности нервной системы адаптироваться и перестраиваться в ответ на новые обучающие стимулы и опыт. Когнитивные тренировки, интегрированные в процесс реабилитации, часто используют задачи, направленные на улучшение конкретных умственных процессов и функций.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность когнитивной терапии в восстановлении после инсульта. Примером может служить исследование, где авторы анализировали результаты когнитивной терапии среди 203 пациентов, перенесших инсульт [24]. Участники были разделены на две группы: одна группа

регулярно занималась специализированными когнитивными упражнениями, а другая получала стандартную медицинскую помощь. Через 6 месяцев те, кто участвовал в когнитивной терапии, показали улучшение в среднем исполнительных функций на 25% и памяти на 20% по сравнению с исходными показателями, в то время как участники из контрольной группы не продемонстрировали статистически значимого улучшения.

Когнитивная терапия также помогает улучшить ежедневную функциональность пациентов, способствуя их возвращению к нормальной жизни и работе. Терапевтические занятия обычно проводятся несколько раз в неделю в течение определенного периода, и их интенсивность может варьировать в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Помимо улучшения когнитивных функций, терапия также может способствовать снижению уровня тревожности и депрессии.

V. Tarantino и соавт. [25] демонстрируют, что систематические когнитивные упражнения, включающие задачи на память и внимание, могут значительно улучшить эти функции после инсульта. В исследовании участвовали 236 пациентов, которые проходили ежедневные 30-минутные сессии когнитивных тренировок в течение 8 нед. Результаты показали улучшение до 40% в испытаниях на кратковременную память и до 30% в тестах на скорость обработки информации по сравнению с исходными показателями.

Другие исследователи изучали влияние когнитивной терапии на исполнительные функции и способность планирования у 119 пациентов после инсульта [26]. В рамках исследования пациенты выполняли комплексные задачи, имитирующие повседневную деятельность, что требует принятия решений, планирования и проблемного подхода. Результаты через 12 нед. показали улучшение исполнительных функций и общего качества жизни у группы, проходившей когнитивную терапию, по сравнению с контрольной группой, которая не получала данного вида тренировки.

Использование новых технологий

В последние годы интеграция новых технологий в реабилитацию после инсульта значительно трансформировала подходы к восстановлению, предоставляя пациентам инновационные инструменты для улучшения моторики, когнитивных способностей и общей адаптации к повседневной жизни. Технологии виртуальной реальности (VR), роботизированные системы и искусственный интеллект (ИИ) становятся важными элементами современной реабилитационной практики [27].

Виртуальная реальность активно используется для создания интерактивной среды, где пациенты могут участвовать в разнообразных упражнениях, способствующих восстановлению моторики и когнитивных функций. Q. Peng и соавт. [28] показали, что включение VR в реабилитационные программы улучшает результаты в восстановлении моторных функций, при этом у пациентов, регулярно занимающихся в виртуальной реальности, наблюдалось улучшение показателей скорости реакции

в среднем на 20%, а точности выполнения двигательных задач — на 25% после 6 нед. регулярных занятий по сравнению с теми, кто продолжал традиционную реабилитацию.

Роботизированные системы, включая экзоскелеты и роботизированные руки, предоставляют физическую поддержку и помогают в выполнении повторяющихся движений, что критически важно для восстановления после инсульта. По данным исследования использование роботизированных экзоскелетов в реабилитационной практике привело к улучшению ходьбы и увеличению объема шага у 70% участников после 8 нед. применения [29]. При этом в другом исследовании отмечают, что после 12-недельной программы с использованием роботизированного экзоскелета пациенты улучшили скорость и уверенность ходьбы примерно на 50% по сравнению с исходным уровнем [30]. Эти устройства позволяют пациентам снизить уровень зависимости от помощи персонала и улучшить самостоятельность при передвижении.

Системы на базе ИИ применяются для анализа больших объемов данных о пациентах, что позволяет оптимизировать и персонализировать реабилитационные программы. ИИ может анализировать эффективность упражнений в реальном времени и адаптировать их сложность и интенсивность в зависимости от текущего состояния и прогресса пациента. I. Boukhenoufa и соавт. [31] было показано, что использование алгоритмов машинного обучения для настройки реабилитационных задач ускоряет процесс восстановления функций на 30% по сравнению с немодифицированными программами, так как они обеспечивают более точное соответствие потребностям каждого пациента.

Психологическая поддержка и социальная адаптация

Психологическая поддержка и социальная адаптация являются важными аспектами комплексной реабилитации после инсульта [32]. Последствия инсульта часто приводят не только к физическим ограничениям, но и к значительным психоэмоциональным нарушениям, таким как депрессия, тревожность, снижение самооценки и социальная изоляция. Эффективная реабилитация должна включать стратегии, направленные на поддержку психологического благополучия пациентов и способствовать их социальной интеграции.

Психологическая поддержка ориентирована на уменьшение психологических последствий инсульта, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство, которые часто встречаются у пациентов после такого серьезного заболевания. В рамках исследования было показано, что систематическая психотерапия снижает симптомы депрессии и тревожности в среднем на 40–45% и повышает мотивацию пациентов к восстановлению [33].

Социальная адаптация включает меры по восстановлению способности пациента к самостоятельному выполнению повседневных задач и участию в социальной жизни [32]. Процесс восстановления может включать

профессиональную переориентацию или тренировку навыков, необходимых для нормальной жизни, обучение использованию адаптивных технологий и устройств, которые помогают повысить самостоятельность в домашних и общественных условиях. Социальные работники участвуют в процессе реабилитации, помогая пациентам и их семьям в получении доступа к ресурсам общественной поддержки и координации ухода. По данным исследования такая поддержка улучшает социальное взаимодействие и профессиональную адаптацию порядка 70% пациентов после инсульта [34].

Программы, включающие *групповую терапию и социальные встречи*, позволяют пациентам обмениваться опытом и находить общий язык с теми, кто сталкивается с похожими трудностями. Это способствует созданию сети поддержки, которая является важным фактором в улучшении психоэмоционального состояния и социальной адаптации. Исследование J. Marshall и соавт. [35] подтверждает, что участие в групповых встречах уменьшает чувство изоляции и способствует более быстрому социальному восстановлению.

Другие исследования показывают, что комплексный подход, включающий как психологическую поддержку, так и помощь в социальной адаптации, значительно улучшает общее качество жизни пациентов после инсульта [36]. Пациенты, участвующие в подобных программах поддержки, на 30% чаще успешно возвращаются к полноценной социальной и профессиональной жизни по сравнению с теми, кто получал только базовую медицинскую помощь.

Обсуждение

Основываясь на различных исследованиях, было установлено, что интеграция различных терапевтических подходов может способствовать значительному улучшению восстановления функций пациентов. Отдельное внимание заслуживают данные о функциональной электромиостимуляции, где пациенты, регулярно применяющие этот метод, демонстрируют улучшение моторных функций на 30–40% по сравнению с традиционной реабилитацией [6, 7]. Также анализ показал, что ультразвуковая терапия снижает спастичность в среднем на 40%, а моторные функции улучшает примерно на 30% [10, 11], что подчеркивает ее значимость в комплексном подходе к реабилитации. Кроме того, глубокий массаж также оказывает значительное воздействие, уменьшая спастичность и улучшая моторные функции на 35–40% [13]. В отношении когнитивной терапии исследования указывают на улучшение исполнительных функций и памяти на 20–25% после регулярных занятий по сравнению с традиционными методами [24]. Также стоит отметить роль новых технологий, таких как виртуальная реальность и роботизированные системы, которые демонстрируют улучшение функций на 20–50% [28–30]. Это подчеркивает потенциал технологических инноваций в повышении эффективности реабилитационных процессов. Психологическая поддержка и социальная адаптация также играют важную роль в процессе реабилитации. Регулярное участие

в групповых занятиях и социальной поддержке снижает чувство изоляции и способствует улучшению психоэмоционального состояния пациентов, что, в свою очередь, ускоряет их возвращение к активной социальной жизни [34, 35]. Эффективность комбинации рассмотренных методов подтверждается улучшением функциональных показателей на 20–50% в зависимости от конкретного метода и условий его применения [26].

Заключение

Обсуждение результатов исследований в контексте нашей работы показывает, что совместное применение различных методов реабилитации после инсульта может значительно улучшить итоговые результаты восстановления, а также общий уровень жизни пациента как в процессе лечения, так и в дальнейшей повседневной жизни. Успех в реабилитации после инсульта зависит от комплексного, мультидисциплинарного подхода с использованием как традиционных, так и инновационных методов лечения, который должен быть динамично адаптирован к меняющимся в процессе восстановления потребностям пациента. Объединение физических, когнитивных, технологических и психосоциальных стратегий обеспечивает наилучшие результаты в восстановлении пациентов, что должно стать ключевым принципом в разработке будущих реабилитационных программ. Таким образом, индивидуализация лечения и дальнейшие исследования будут играть ключевую роль в улучшении результатов реабилитационной терапии.

Настоящая работа подчеркивает необходимость проведения дальнейших научных исследований в данной области. Будущие работы должны сосредоточиться на анализе взаимодействия различных реабилитационных методов, чтобы определить наиболее эффективные комбинации для конкретных типов инсультов и пациентов. Кроме того, необходимо изучить долгосрочные эффекты интегрированных реабилитационных программ, включая их влияние на качество жизни пациентов после завершения активной фазы восстановления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы внесли равный вклад в написание настоящей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Икромов Ш.Б., Эргашева Ф.Н. Современные подходы к реабилитации больных после инсульта. *Research Focus*. 2022;1(1):169–180. DOI: 10.5281/zenodo.7156700 [Ikromov Sh.B., Ergasheva F.N. Modern approaches to rehabilitation of patients after stroke. *Research Focus*. 2022;1(1):169–180. (In Russian)].
2. Our World in Data. Deaths from stroke by age, World, 1990 to 2019. [Electronic resource]. URL: <https://ourworldindata.org/grapher/stroke-deaths-by-age> (date of access 29.09.2023).
3. Pacheco-Barrios K., Giannoni-Luza S., Navarro-Flores A. et al. Burden of Stroke and Population-Attributable Fractions of Risk Factors in Latin America and the Caribbean. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(21):e027044. DOI: 10.1161/JAHA.122.027044
4. Демьяновская Е.Г., Васильев А.С. Клинико-патофизиологические основы и передовые разработки в реабилитации пациентов после ишемического инсульта. *Лечащий врач*. 2021;5(24):17–20.

- [Demyanovskaya E.G., Vasiliev A.S. Clinical and pathophysiological bases and advanced developments in rehabilitation of patients after ischemic stroke. *Lechashchij Vrach*. 2021;5(24):17–20. (In Russian)].
5. Аджигитов Р. Г., Алесян Б. Г., Алферова В. В. и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М., Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Akzhigitov, R.G., Alekuan B.G., Alferova V.V. et al. (2021). Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian)].
 6. Лаптева Е. С., Цуцунава М. Р., Дьячкова-Герцева Д. С. Реабилитация пациентов после инсульта. *Медицинский алфавит*. 2020;4(39):35–39. [Lapteva E.S., Tsutsunava M.R., Dyachkova-Gertseva D.S. Rehabilitation of patients after stroke. *Medicinskij alfavit*. 2020;4(39):35–39. (In Russian)].
 7. Doumas I., Everard G., Dehem S. et al. Serious games for upper limb rehabilitation after stroke: a meta-analysis. *J. NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2021;18(1):100. DOI: 10.1186/s12984-021-00889-1
 8. Quandt F., Hummel F.C. The influence of functional electrical stimulation on hand motor recovery in stroke patients: a review. *Experimental and Translational Stroke Medicine*. 2014;6:1–7. DOI: 10.1186/2040-7378-6-1
 9. Aprile I., Germanotta M., Cruciani A. et al. Upper limb robotic rehabilitation after stroke: a multicenter, randomized clinical trial. *J. NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2020;44(1):3–14. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000295
 10. Tieri G., Morone G., Paolucci S. et al. The use of augmented reality for rehabilitation after stroke: a narrative review. *J. NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2020;17(1):90. DOI: 10.1186/s12984-020-00722-3
 11. Verheyden G., Nieuwboer A., De Wit L. et al. Gait rehabilitation after stroke: review of the evidence of predictors, clinical outcomes and timing for interventions. *Acta Neurologica Belgica*. 2020;120(3):783–791. DOI: 10.1007/s13760-020-01319-0
 12. Hu X.L., Tong K.Y., Song R. et al. An Exoneuromusculoskeleton for self-help upper limb rehabilitation after stroke. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*. 2020;28(12):2714–2723. DOI: 10.1109/TNSRE.2020.3035812
 13. Biasiucci A., Leeb R., Iturrate I. et al. Brain-computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. *J. NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019;16(1):145. DOI: 10.1186/s12984-019-0632-0
 14. French B., Thomas L.H., Coupe J. et al. The effect of time spent in rehabilitation on activity limitation and impairment after stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(4):105628. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105628
 15. Laver K.E., Adey-Wakeling Z., Crotty M. et al. Tele-Rehabilitation after Stroke: An Updated Systematic Review of the Literature. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2018;24(7):469–478. DOI: 10.1177/1357633X18783902
 16. Bernhardt J., Godecke E., Johnson L. et al. Early Rehabilitation After Stroke: A Narrative Review. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(6):720–726. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000495
 17. Zhang L., Xing G., Fan Y. et al. Research on promotion of lower limb movement function recovery after stroke by using lower limb rehabilitation robot in combination with constant velocity muscle strength training. *IEEE International Symposium on Medical Information and Communication Technology*. 2021;7:70–73. DOI: 10.1109/ISMII52409.2021.00022
 18. Bavikatte G., Subramanian G., Ashford S. et al. Early identification, intervention and management of post-stroke spasticity: expert consensus recommendations. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* 2021;13:11795735211036576. DOI: 10.1177/11795735211036576. PMID: 34566442; PMCID: PMC8461119.
 19. Hara T., Momosaki R., Niimi M. et al. Botulinum Toxin therapy combined with rehabilitation for stroke: a systematic review of effect on motor function. *Toxins (Basel)*. 2019;11(12):707. DOI: 10.3390/toxins11120707. PMID: 31817426; PMCID: PMC6950173.
 20. Elzib H., Pawloski J., Ding Y. et al. Antidepressant pharmacotherapy and poststroke motor rehabilitation: A review of neurophysiologic mechanisms and clinical relevance. *Brain Circ*. 2019;5(2):62–67. DOI: 10.4103/bc.bc_3_19. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31334358; PMCID: PMC6611192.
 21. Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Сложности и перспективы рациональной терапии ишемических инсультов. *Медицинский совет*. 2022;16(21):29–34. [Zhivolupov S.A., Samartsev I.N. Difficulties and prospects of rational therapy of ischemic strokes. *Medical Council*. 2022;16(21):29–34. (In Russian)].
 22. Agarwal A., Vishnu V.Y., Sharma J. et al. Citicoline in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(5):e0269224. DOI: 10.1371/journal.pone.0269224. PMID: 35639720; PMCID: PMC9154187
 23. Diener H.C., Ntaios G., O'Donnell M. et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants (NOACs) for the prevention of secondary stroke. *Expert Opin. Pharmacother*. 2018;19(14):1597–1602. DOI: 10.1080/14656566.2018.1515913. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30152249
 24. Tarantino V., Burgio F., Toffano R. et al. Efficacy of a training on executive functions in potentiating rehabilitation effects in stroke patients. *Brain Sci*. 2021;11(8):1002. DOI: 10.3390/brainsci11081002. PMID: 34439621; PMCID: PMC8392264
 25. Cicerone K.D., Goldin Y., Ganci K. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 Through 2014. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2019;100(8):1515–1533. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.02.011. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30926291
 26. Sun R., Li X., Zhu Z. et al. Effects of combined cognitive and exercise interventions on poststroke cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res. Int*. 2021;2021:4558279. DOI: 10.1155/2021/4558279. PMID: 34840972; PMCID: PMC8612794.
 27. Зеленский М. М., Рева С. А., Шадеркина А. И. (2021). Виртуальная реальность (VR) в клинической медицине: международный и российский опыт. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2021;7(3):7–20. [Zelensky M.M., Reva S.A., Shaderkina A.I. Virtual reality (VR) in clinical medicine: International and Russian experience. *Journal of Telemedicine and E-health*. 2021;7(3):7–20. (In Russian)].
 28. Peng Q., Yin L., Cao Y. Effectiveness of virtual reality in the rehabilitation of motor function of patients with subacute stroke: a meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2021;12:639535. DOI: 10.3389/fneur.2021.639535 PMCID: PMC8131676 PMID: 34025553
 29. Calafiore D., Negrini F., Tottoli N. et al. Efficacy of robotic exoskeleton for gait rehabilitation in patients with subacute stroke: a systematic review. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med*. 2022;58(1):1–8. DOI: 10.23736/S1973-9087.21.06846-5. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34247470; PMCID: PMC9980569
 30. Edwards D.J., Forrest G., Cortes M. et al. Walking improvement in chronic incomplete spinal cord injury with exoskeleton robotic training (WISE): a randomized controlled trial. *Spinal Cord*. 2022;60(6):522–532. DOI: 10.1038/s41393-022-00751-8. Epub 2022 Jan 29. PMID: 35094007; PMCID: PMC9209325
 31. Boukhenoufa I., Zhai X., Utti V. et al. Wearable sensors and machine learning in post-stroke rehabilitation assessment: A systematic review. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2022;71:103197. DOI: 10.1016/j.bspc.2022.103197
 32. Kirkevold M., Kildal Bragstad L., Bronken B.A. et al. Promoting psychosocial well-being following stroke: study protocol for a randomized, controlled trial. *BMC Psychol*. 2018;6(1):12. DOI: 10.1186/s40359-018-0223-6. PMID: 29615136; PMCID: PMC5883408
 33. Verrienti G., Raccagni C., Lombardozzi G. et al. Motivation as a measurable outcome in stroke rehabilitation: a systematic review of the literature. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2023;20(5):4187. DOI: 10.3390/ijerph20054187. PMID: 36901206; PMCID: PMC10001639.
 34. Choi S., Kim D. Effects of combining cognitive behavioral therapy with bilateral upper limb training in stroke patients: a randomized controlled trial. *Occup. Ther. Int*. 2022;2022:4688113. DOI: 10.1155/2022/4688113. PMID: 35912312; PMCID: PMC9282985.
 35. Marshall J., Devane N., Talbot R. et al. A randomised trial of social support group intervention for people with aphasia: A Novel application of virtual reality. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239715. DOI: 10.1371/journal.pone.0239715. PMID: 32970784; PMCID: PMC7514104.
 36. Sevostyanova E. The Social and economic factors of the rehabilitation of a post-stroke patient. Economic and Social Development (Book of Proceedings), 51st International Scientific Conference on Economic and Social. 2020.

Поступила 29.11.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Полянская Виктория Валерьевна — специалист, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-2266-8648>

Варыпаев Максим Сергеевич — специалист, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0002-3652-7421>

Кардашева Айбика Эльдаровна — специалист, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0008-7442-8567>

Шарифьянова Лилия Маратовна — специалист, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0008-0192-9651>

Хайдаров Эдуард Зуфарович — специалист, Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0006-9065-1182>

Information about the authors

Victoria V. Polyanskaya — specialist, First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0009-0001-2266-8648>

Maxim S. Varypaev — specialist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0009-0002-3652-7421>

Aybika E. Kardasheva — specialist, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, <https://orcid.org/0009-0008-7442-8567>

Lilia M. Sharifyanova — specialist, Bashkir State Medical University, <https://orcid.org/0009-0008-0192-9651>

Eduard Z. Khaidarov — specialist, Bashkir State Medical University, <https://orcid.org/0009-0006-9065-1182>

Зайцева Е.В.¹, Попов В.В.¹, Хидирова Л.Д.^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

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

²Новосибирский клинический кардиологический диспансер, Новосибирск, Россия

Высокая социальная значимость повышения заболеваемости и смертности женщин при дисфункции половых гормонов послужила основой для разработки рекомендаций по профилактике и лечению ССЗ у этой категории пациентов (Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women). На основе актуальных данных литературы обобщены механизмы развития и клинического течения кардиометаболических нарушений, возникающих в климактерическом периоде. По данным последних лет наступление менопаузы у женщин сопровождается развитием целого комплекса гормональных, метаболических и структурно-функциональных изменений, способствующих формированию и быстрому прогрессированию кардиоваскулярной патологии. Проблема взаимоотношений структурных изменений миокарда с его функциональными характеристиками до сих пор остается предметом дискуссии, так же как и вопрос о влиянии на структуру и функцию миокарда генетических факторов, дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной систем в зависимости от типа менопаузы, наличия и тяжести постменопаузальной гипертензии, ее длительности и некоторых других факторов. Ухудшение качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами обуславливает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Важной задачей является создание специализированного мультидисциплинарного подхода по проблемам климактерия, что позволит обеспечить индивидуальный подбор пациентке комплексного лечения с учетом особенностей патогенетических механизмов дисгормональной кардиомиопатии.

Ключевые слова: менопауза; климакс; эстрогены; андрогены; дисфункция эндотелия; eNOS; сфинголипиды; сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Зайцева Е.В., Попов В.В., Хидирова Л.Д. Особенности развития кардиоваскулярной патологии у женщин в климактерическом периоде. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):493–498.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-493-498>

Для корреспонденции: Хидирова Людмила Даудовна — e-mail: h_ludmila73@mail.ru

Ekaterina V. Zaitseva¹, Vladislav V. Popov¹, Lyudmila D. Khidirova^{1,2}

FEATURES OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY DEVELOPMENT IN WOMEN DURING THE CLIMACTERIC PERIOD

¹Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Clinical Cardiology Dispensary, Novosibirsk, Russia

The significant social impact of increased morbidity and mortality in women due to hormonal dysfunction has led to the development of recommendations for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (CVD) in this patient group (Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women). Based on current literature, the mechanisms of development and clinical course of cardio-metabolic disorders occurring during the climacteric period have been summarized. Recent data indicate that the onset of menopause in women is accompanied by a complex of hormonal, metabolic, and structural-functional changes that contribute to the formation and rapid progression of cardiovascular pathology. The relationship between structural changes in the myocardium and its functional characteristics remains a topic of discussion, as does the influence of genetic factors, the imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system, and the immune system depending on the type of menopause, the presence and severity of postmenopausal hypertension, its duration, and several other factors. The deterioration in quality of life among patients with climacteric disorders leads to a range of not only medical but also socio-economic problems. An important task is to create a specialized multidisciplinary approach to climacteric issues, which will enable individualized comprehensive treatment tailored to the pathogenic mechanisms of dishormonal cardiomyopathy.

Key words: menopause; climacteric; estrogens; androgens; endothelial dysfunction; eNOS; sphingolipids; cardiovascular diseases.

For citation: Zaitseva E.V., Popov V.V., Khidirova L.D. Features of the development of cardiovascular pathology in menopausal women. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):493–498. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-493-498>

For correspondence: Lyudmila D. Khidirova — e-mail: h_ludmila73@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2024
Accepted 29.11.2024

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире [1]. Текущие прогнозы указывают на продолжающийся рост частоты ССЗ с учетом имеющегося старения населения и эпидемии хронических неинфекционных заболеваний [2].

В современных клинических исследованиях наблюдаются парадоксальные гендерные различия, когда женщины имеют менее выраженные стенозы коронарных артерий и относительно сохранную функцию левого желудочка, но более высокие показатели ишемии миокарда и смерт-

ности по сравнению с сопоставимыми по возрасту мужчинами [3]. В связи с этим недооценка особенностей течения этой патологии у женщин, особенно в климактерическом периоде, сменилась значительным ростом исследований по этой проблеме [4].

Дисфункция половых гормонов в развитии сердечно-сосудистой патологии

По мере увеличения времени пребывания женского организма в условиях дефицита половых гормонов начинают манифестировать обменные расстройства [2, 5]. С наступлением климактерического периода продукция эстрогенов быстро снижается, а уровень андрогенов снижается в меньшей степени. В результате изменяется соотношение андрогенов и эстрогенов, что приводит к относительной андрогенности. Андрогеновые рецепторы широко распространены в различных типах клеток сердечно-сосудистой ткани. Их присутствие подтверждено в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. В исследованиях, посвященных влиянию тестостерона на кардиомиоциты, сообщается о подавлении оксидативного стресса и усилении внутриклеточной сигнализации ионами кальция. Более того, доклинические исследования описывают эффект синергического действия эстрадиола и тестостерона на клетки сердечно-сосудистой системы [3–6].

Если говорить о взаимодействии андрогенов, то тестостерон оказывает двойное влияние на клетки сердечно-сосудистой системы, как прооксидантное, так и антиоксидантное [7]. Прооксидантное действие заключается в подавлении активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что приводит к нарушению выделения NO (оксид азота) эндотелием у женщин [7]. Антиоксидантный эффект поддерживается за счет превращения в эстрадиол, который также способствует поддержанию высокого уровня антиоксидантных ферментов. Проводились когортные исследования, которые подтверждают прямую связь между более андрогенным профилем и сердечно-сосудистыми и/или цереброваскулярными событиями [8]. Возможная связь между уровнем андрогенов в сыворотке крови и клиническими проявлениями ССЗ была изучена на примере 2834 женщин постменопаузального возраста из исследования MESA. В этом исследовании было показано, что риск будущих событий связан с более выраженной андрогенностью. Аналогичные результаты были получены в исследовании Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), которое показало, что риск развития инцидента СН (сердечной недостаточности) связан с более высоким уровнем DHEAS (дегидроэпиандростендион), но не с общим тестостероном или SHBG (глобулин, связывающий половые гормоны) [9]. Анализ британского биобанка предоставил данные о повышенной смертности, которая связана с более высоким уровнем общего тестостерона, на примере 93 914 женщин в постменопаузе [10,11].

Напротив, имеются исследования, которые подтверждают обратную связь между уровнем циркулирующих андрогенов и риском сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных событий. Так, X. Jia и соавт. исследова-

ли риск развития атеросклероза у 4493 женщин с распространенными ССЗ, где снижение DHEAS ассоциировало с повышенным риском госпитализации по поводу СН и повышенным риском смерти [12].

Наконец, в двух когортных исследованиях — G. Schaffrath и соавт., наблюдавших 2129 женщин среднего возраста, и H.N. Holmegard и соавт., наблюдавших 4724 женщины пре- и перименопаузального возраста, — не удалось обнаружить продольной ассоциации между циркулирующими андрогенами и клинически выраженной ССЗ [13, 14].

Данные о возможном влиянии тестостерона на кардиоваскулярные клетки и ткани остаются противоречивыми. В доклинических исследованиях отмечается возможное благоприятное воздействие на сосудистые клеточные линии, которое не находит подтверждения в реальной клинической практике. Недавнее исследование, проведенное на кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках пупочной вены человека, показало, что оптимальное соотношение эстрогена и тестостерона может играть важную роль в защите сердечно-сосудистой системы. В частности, было установлено, что именно сбалансированный уровень этих половых гормонов способствует снижению апоптоза (программированной клеточной гибели) сердечных миоцитов и улучшает общий метаболизм клеток. Основные результаты исследования:

1. Снижение апоптоза. Исследование показало, что оптимальное соотношение эстрогена и тестостерона снижает уровень апоптоза кардиомиоцитов. Это важно, поскольку апоптоз играет ключевую роль в развитии различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда и сердечную недостаточность.

2. Улучшение метаболизма клеток. Баланс половых гормонов также положительно влияет на метаболизм как кардиомиоцитов, так и эндотелиальных клеток. Улучшение метаболизма помогает поддерживать нормальное функционирование клеток, улучшает их выживаемость и повышает устойчивость к повреждениям.

3. Роль половых гормонов в кардиопротекции. Эстроген и тестостерон, по-видимому, оказывают кардиопротекторное действие, особенно в правильном соотношении. Эстроген давно известен своими защитными свойствами для сердечно-сосудистой системы, тогда как роль тестостерона была менее определенной. Однако, согласно этому исследованию, баланс этих гормонов может быть ключевым фактором в защите сердечной ткани. В целом, это исследование подчеркивает важность индивидуального подхода в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, учитывая влияние половых гормонов на сердечно-сосудистую систему [13].

Таким образом, у женщин, переживающих процесс эндокринного старения, возможно развитие нескольких типов поражения сердечно-сосудистой системы.

Значение сфинголипидов в развитии кардиометаболических заболеваний

Следует отметить, что сфинголипиды (СЛ), их метаболизм и активность эстрогенов взаимосвязаны друг

с другом. Среди СЛ существенную роль в развитии ССЗ играют церамиды и сфингозин-1-фосфат (S1P), которые, по-видимому, по-разному модулируются у мужчин и женщин. В соответствии с этой точкой зрения мы рассматриваем последние экспериментальные и клинические наблюдения о роли метаболизма эстрогенов и СЛ, уделяя особое внимание тому, как эти факторы влияют на систему кровообращения.

СЛ являются производными аминокислоты сфингозина (S) и представляют собой важные структурные компоненты мембран клеток и органелл [14]. Первый определяющий шаг в синтезе СЛ — путь синтеза *de novo* — начинается в цитозольном листке гладкого эндоплазматического ретикулума (ЭР) и характеризуется конденсацией аминокислоты, чаще всего серина, с пальмитоил-КоА с образованием сфинганина под действием фермента серин-пальмитотрансферазы (СПТ). Далее сфинганин ацилируется в церамиды и переносится в аппарат Гольджи под прямым действием белка-переносчика (CERT). Церамиды могут быть деацелированы с образованием S и жирных кислот [15, 16]. S фосфорилируется S-киназами 1 и 2 (SK1/2) с образованием S1P (рис. 1).

Церамиды являются центральными промежуточными продуктами в метаболизме СЛ. Они участвуют в ряде биологических процессов, влияющих на патофизиологию ССЗ, оказывая воздействие на апоптоз, окислительный стресс, воспаление, эндотелиальную дисфункцию, инсулинорезистентность и липотоксичность [17, 18–22].

A.S. Navulinna и соавт. в крупномасштабном проспективном исследовании (FINRISK) подтвердили представление о том, что уровень церамидов коррелирует с высоким риском развития атеросклеротической болезни сосудов [23]. Аналогично важна роль S1P в кардиомиоцитах и сердечных фибробластах. Действительно, ряд фактов свидетельствует о том, что, в отличие от церамидов, индуцирующих апоптоз в кардиомиоцитах, S1P обладает кардиопротекторными эффектами. Исследование E.E. Egom и соавт. подтвердило, что уровень S1P повышается вскоре после ишемического повреждения миокарда, вызванного, например, чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), что свидетельствует о его роли в ранней фазе реакции на ишемическое повреждение. Однако, как было отмечено, уровень S1P постепенно возвращается к исходным значениям через 12 ч после ишемии. Это временное повышение предполагает, что S1P участвует в начальной фазе репаративных процессов, направленных на минимизацию повреждений и улучшение выживаемости клеток [24]. Исследование, проведен-

ное S. Guo и соавторами, показало, что эстрадиол (E2) оказывает значительное влияние на эндотелиальные клетки (ЭК) через активацию сфингозин-киназы 1 (SK1), что приводит к выработке и высвобождению S1P. Эти данные подчеркивают сосудопротекторные эффекты системы E2/S1P. (рис. 2) [25].

Основные выводы из исследования:

1. Активация SK1 под воздействием эстрадиола:
 - Стимуляция эндотелиальных клеток эстрадиолом приводит к активации фермента сфингозин-киназы 1 (SK1). SK1 катализирует образование S1P из сфингозина, что является ключевым этапом в этом метаболическом пути.
2. Выработка и высвобождение S1P:
 - В результате активации SK1 происходит увеличение внутриклеточной концентрации S1P, который затем высвобождается из клеток. Высвобожденный S1P взаимодействует с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что запускает каскад сосудопротекторных эффектов.
3. Сосудопротекторные эффекты системы E2/S1P:
 - Система E2/S1P играет важную роль в поддержании целостности и функциональности сосудов. S1P, высвобождающийся под воздействием эстрадиола, способствует улучшению эндотелиальной функции, защите сосудов от воспаления, а также предотвращает апоптоз эндотелиальных клеток.
 - Эти эффекты особенно значимы в контексте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, поскольку эстрадиол и его метаболиты оказывают комплексное защитное действие на сосудистую систему.

Исследование S. Guo и соавт. укрепляет понимание роли половых гормонов, таких как эстрадиол, в поддержании сосудистой гомеостаза через активацию сфинголипидного пути. Эти данные могут иметь важное значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение сосудистой функции и снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин в постменопаузе.

Значение генетических факторов риска в развитии ССЗ

МикроРНК (миРНК) — это короткая одноцепочечная молекула РНК, участвующая в процессе посттранскрипционной регуляции работы генов. В экспериментальном исследовании было показано, что ERα активирует транскрипцию и биогенез ряда миРНК (miR-18a, miR-19b, miR-20b). В физиологических условиях эти миРНК ингиби-

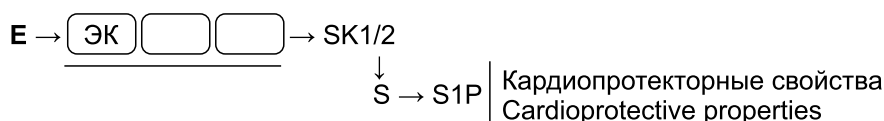


Рис. 1. Возможные подходы к модуляции метаболизма сфинголипидов с кардиопротекторными эффектами:

E — эстрадиол, ЭК — эндотелиальные клетки, SK1/2 — сфингозин киназы 1/2, S — сфингозин, S1P — сфингозин-1-фосфат.

Fig. 1 Possible approaches to modulating sphingolipid metabolism with cardioprotective effects:

Note: E — estradiol, EC — endothelial cells, SK1/2 — sphingosine kinases 1/2, S — sphingosine, S1P — sphingosine-1-phosphate.

руют экспрессию ER α , т.е. формируют классическую «петлю» отрицательной обратной связи. Кроме того, циркулирующие в кровотоке миРНК были предложены в качестве неинвазивных биомаркеров ССЗ, а изменения профиля циркулирующих миРНК были связаны с уровнем эстрогена у женщин [24, 25]. Хотя большинство анализируемых миРНК регулировались ER α , было установлено, что ER β и GPER также участвуют в экспрессии миРНК, регулируемой эстрадиолом [26]. Кроме того, эстрадиол может регулировать экспрессию миРНК, воздействуя непосредственно на механизм их биосинтеза [27]. Роль ЭР была рассмотрена только для некоторых миРНК. Например, miR-203 является одной из дисрегуляторных миРНК в культивируемых VSMC (сосудистые гладкомышечные клетки) после воздействия эстрадиола. Кроме того, авторы продемонстрировали роль miR-203 в регуляции пролиферации VSMC, показав, что ингибирование экспрессии miR-203 отменяет опосредованный эстрадиолом эффект на пролиферацию VSMC через таргетирование Abl и p63 [28]. Эти результаты позволяют предположить, что данная миРНК участвует в антипролиферативном действии эстрогенов на VSMC и может объяснить индуцированное эстрогенами торможение формирования неointимы после повреждения сосудов [29, 30]. ER-регулируемая миРНК, miR-22, вносит свой вклад в антиоксидантный эффект эстрогенов на сердечно-сосудистые ткани. Активность miR-22 связана с ремоделированием и гипертрофией сердца [31]. miR-21 регулируется эстрадиолом через ER β -зависимые механизмы в женской сердечной ткани. Эта миРНК была связана с гипертрофией миокарда путем регуляции MAPK-сигнализации (MAPK — митогенактивируемый протеинкиназный каскад) в фибробластах. В связи с этим miR-21 снижается в фибробластах сердца женщин, подвергающихся воздействию эстрадиола и специфического агониста ER β [32].

Стерол-регуляторный элемент-связывающий белок 2 (SREBP2) является ключевым транскрипционным фактором, регулирующим метаболизм холестерина. SREBP2 представляют собой семейство ключевых ядерных транскрипционных факторов, способных регулировать липидный обмен путем контроля экспрессии ряда ферментов, необходимых для синтеза эндогенного холестерина, триацилглицерина, жирных кислот и фосфолипидов [33]. Ядерные SREBP активируют ферменты, связанные с липидным обменом, путем связывания со специфическими стероидными регуляторными элементами (SRE) [34]. В данном исследовании обнаружили, что E2 может регулировать экспрессию SREBP2. Это было подтверждено ингибированием экспрессии SREBP2 после лечения антагонистом ER α — препаратом ICI (ингибиторы иммунных контрольных точек). Полученные результаты свидетельствуют о том, что E2 может регулировать липидный обмен путем влияния на экспрессию SREBP2 и тем самым иметь отношение к сердечно-сосудистым заболеваниям [35]. Это позволяет предположить, что эстрогены могут оказывать влияние на липидный обмен путем регуляции промотора SREBP2.

Таким образом, у женщин в постменопаузальном периоде в настоящее время доказана четко выраженная связь между риском развития ремоделирования миокарда и повышением уровня миРНК miR-22, которые могут посттранскрипционно регулировать экспрессию генов путем связывания с 3' UTR мРНК; а также установлено влияние E2 на экспрессию SREBP2, стимулирующего транскрипцию стеролрегулируемых генов.

Дисбаланс РААС в постменопаузе

Эстрадиол является сигнальным агентом, играющим важную роль в определении преобладания того или иного пути ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рис. 2). Первоначально был признан только провоспалительный путь РААС, состоящий из двух ферментов — ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Фермент ренин превращает ангиотензиноген в пептид ангиотензин I (Ang I). АПФ превращает Ang I в Ang II, который первоначально описывался как мощный провоспалительный пептид, а затем считалось, что он имеет только один рецептор — рецептор ангиотензина 1 (AT1R) [36]. Впоследствии был признан второй путь РААС, оказывающий противовоспалительное действие в противовес провоспалительному, включающий недавно идентифицированный фермент АПФ2, пептид Ang (1–7), а также рецепторы MAS и рецептор ангиотензина 2 (AT2R). Ang II, который, как давно известно, оказывает чрезвычайно провоспалительное действие, связываясь с AT1R, может также связываться с недавно открытым рецептором AT2R. Связывание Ang II с AT2R приводит к сильному противовоспалительному эффекту [37]. АПФ снижает уровень брадикинина, компонента калликреин-кининовой системы, индуцируя его переход в неактивную форму [38]. Брадикинин, в свою очередь, способствует вазодилатации и индукции защитной выработки оксида азота. АПФ2 выполняет дополнительные противовоспалительные функции, превращая Ang II в противовоспалительный пептид Ang (1–9), который может связываться с противовоспалительным AT2R, защищая сердце и сосуды. Ang (1–9) впоследствии может превращаться в еще более противовоспалительный пептид Ang (1–7) под действием АПФ [39]. Ang (1–7) подавляет рост клеток, улучшает чувствительность к инсулину, оказывает антиаритмогенное и антитромботическое действие. Эстрадиол усиливает противовоспалительный путь РААС, резко снижая экспрессию AT1R и перенаправляя Ang II на связывание с AT2R, что уменьшает провоспалительное воздействие Ang II и способствует развитию противовоспалительного эффекта [40]. Из всего вышеуказанного можно сделать вывод, что дефицит E2 приводит к тому, что РААС «застывает» на провоспалительном пути, усиливая состояние хронического системного воспаления.

Таким образом, дефицит эстрадиола и нарушение регуляции РААС способствуют нарушению иммунных реакций и увеличению частоты гипертрофии сердца, гипертонии, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий и сердечной недостаточности.

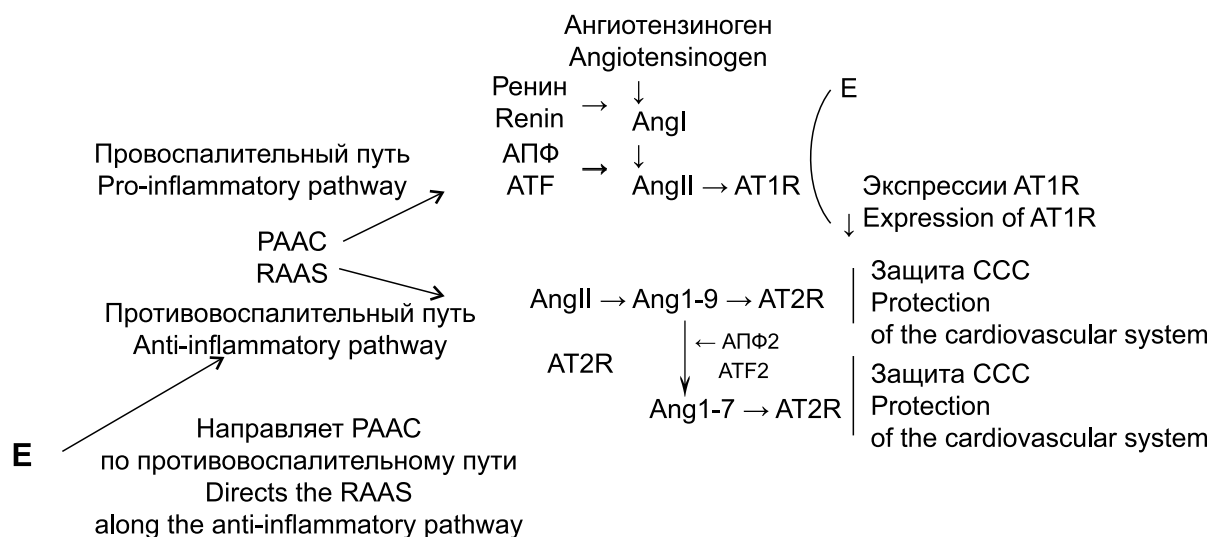


Рис. 2. Дисбаланс РААС в постменопаузе:

Е — эстрадиол, РААС — ренин ангиотензиновая система, АПФ — ангиотензин превращающий фермент, Ang 1-7 — ангиотензин 1-7, Ang 1-9 — ангиотензин 1-9, AT1R — ангиотензиновые рецепторы 1-го типа, AT2R — ангиотензиновые рецепторы 2-го типа, Ang I — ангиотензин I, Ang II — ангиотензин II.

Fig. 2. Imbalance of the RAAS in postmenopause:

Е — estradiol, RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system, ACE — angiotensin-converting enzyme, Ang 1-7 — angiotensin 1-7, Ang 1-9 — angiotensin 1-9, AT1R — angiotensin type 1 receptors, AT2R — angiotensin type 2 receptors, Ang I — angiotensin I, Ang II — angiotensin II.

Заключение

Приведенные данные литературы представляют многообразие возможных путей нарушения в сердечно-сосудистой системе на фоне эндокринного старения женщины. Изменения могут быть связаны с развитием выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушением липидного профиля, ускоренным развитием атеросклероза и непосредственно с поражением миокарда. Актуальность проблемы климактерического синдрома обусловлена повышением в данной возрастной группе показателей заболеваемости сердечно-сосудистой патологией. Взаимоотношения структурных изменений миокарда с его функциональными характеристиками до сих пор остаются предметом дискуссии, так же, как и вопрос о влиянии на структуру и функцию миокарда генетических факторов, дисбаланса РААС и иммунной системы в зависимости от типа менопаузы, наличия и тяжести постменопаузальной гипертензии, ее длительности и некоторых других факторов (возраст, избыточная масса тела, нейрогормональные нарушения и др.). Ухудшение качества жизни у пациенток с климактерическими расстройствами обуславливает целый ряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем. Важной задачей является создание специализированной мультидисциплинарной помощи для больных в период климактерия, что позволит обеспечить индивидуальный подбор пациентке комплексного лечения с учетом особенностей патогенетических механизмов развития кардиоваскулярной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X
2. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post. Reprod. Health*. 2018;24(1):4449. DOI: 10.1177/2053369117749675
3. Samargandy S., Matthews K.A., Brooks M.M. et al. Trajectories of blood pressure in midlife women: does menopause matter? *Circ. Res*. 2022; 130:312-322. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.3194242
4. Higashikuni Y., Tanaka K., Kato M., Nureki O., Hirata Y., Nagai R. et al. Toll-like receptor-2 mediates adaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload through interleukin-1beta upregulation via nuclear factor kappaB activation. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(6):e000267. DOI: 10.1161/JAHA.113.000267
5. Xiao F.Y., Nheu L., Komesaroff P., Ling S. Testosterone protects cardiac myocytes from superoxide injury via NF-kB signalling pathways. *Life Sci*. 2015;133:45-52. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.05.009
6. Zhang L., Wu S., Ruan Y., Hong L., Xing X., Lai W. Testosterone suppresses oxidative stress via androgen receptor-independent pathway in murine cardiomyocytes. *Mol. Med. Rep*. 2011;4(6):1183-1188. DOI: 10.3892/mmr.2011.539
7. Vicencio J.M., Ibarra C., Estrada M., Choing M., Soto D., Parra V. et al. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology*. 2006;147(3):1386-1395. DOI: 10.1210/en.2005-1139
8. Cruz-Topete D., Dominic P., Stokes K.Y. Uncovering sex-specific mechanisms of action of testosterone and redox balance. *Redox Biol*. 2020;31:101490. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101490
9. Stone T., Stachenfeld N.S. Pathophysiological effects of androgens on the female vascular system. *Biol. Sex. Differ*. 2020;11:45. DOI: 10.1186/s13293-020-00323-6
10. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Nduemele C.E. et al. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2018;71(22):2555-2566. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
11. Zhao D., Guallar E., Ballantyne C.M., Post W.S., Ouyang P., Vaidya D. et al. Sex hormones and incident heart failure in men and postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. *J. Clin. Endoc. Metab*. 2020;105(10):e3798-e3807. DOI: 10.1210/clinem/dgaa500
12. Jia X., Sun C., Tang O., Gorlov O., Nambi V., Virani S.S. et al. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cardiovascular disease risk in

- older men and women. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2020;105(12):e4304–e4327. DOI: 10.1210/clinem/dgaa518
13. Schaffrath G., Kische H., Gross S., Wallaschofski H. et al. Association of sex hormones with incident 10-year cardiovascular disease and mortality in women. *Maturitas.* 2015;82(4):424–430. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.08.009
 14. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Jensen G.B. et al. Sex hormones and ischemic stroke: a prospective cohort study and meta-analyses. *J. Clin. Endoc. Metab.* 2016;101(1):69–78. DOI: 10.1210/jc.2015-2687
 15. Xu S., Dai W., Li J., Li Y. Synergistic effect of estradiol and testosterone protects against IL-6- induced cardiomyocyte apoptosis mediated by TGF- β 1. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018;11(1):10–26
 16. Pruett S.T., Bushnev A., Hagedorn K., Adiga M., Haynes C.A., Sullards M.C. et al. Biodiversity of sphingoid bases (“sphingosines”) and related amino alcohols. *J. Lipid Res.* 2008;49(8):1621–1639. DOI: 10.1194/jlr.R800012-JLR200
 17. Sasset L., Zhang Y., Dunn T.M., Lorenzo A.D. Sphingolipid de novo biosynthesis: a rheostat of cardiovascular homeostasis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016;27(11):807–819. DOI: 10.1016/j.tem.2016.07.005
 18. Harrison P.J., Dunn T.M., Campopiano D.J. Sphingolipid biosynthesis in man and microbes. *Nat. Prod. Rep.* 2018;35(9):921–954. DOI: 10.1039/c8np00019k
 19. Shu H., Peng Y., Hang W., Li N., Zhou N., Wang D.W. Emerging roles of ceramide in cardiovascular diseases. *Aging Dis.* 2022;13(1):232–245. DOI: 10.14336/AD.2021.0710
 20. de Mello V.D., Lankinen M., Schwab U., Kollmainen M., Lehto S. et al. Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: Association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease. *Diabetologia.* 2009;52(12):2612–2615. DOI: 10.1007/s00125-009-1482-9
 21. Spijkers L.J., van den Akker R.F., Janssen B., Debets J.J. et al. Hypertension is associated with marked alterations in sphingolipid biology: A potential role for ceramide. *PLoS ONE.* 2011;6(7):e21817. DOI: 10.1371/journal.pone.0021817
 22. Pan W., Yu J., Shi R., Yan L., Yang T., Li Y. et al. Elevation of ceramide and activation of secretory acid sphingomyelinase in patients with acute coronary syndromes. *Coron. Artery Dis.* 2014;25(3):230–235. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000079
 23. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K. et al. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the Population-Based FINRISK 2002 Cohort. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016;36(12):2424–2430. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307497
 24. Egom E.E., Mohamed T.M., Mamas M.A., Shi Y., Liu W., Chirico D. et al. Activation of Pak1/Akt/eNOS signaling following sphingosine-1-phosphate release as part of a mechanism protecting cardiomyocytes against ischemic cell injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;301(4):H1487–H1495. DOI: 10.1152/ajpheart.01003.2010
 25. Guo S., Yu Y., Zhang N., Cui Y., Zhai L., Li H. et al. Higher level of plasma bioactive molecule sphingosine 1-phosphate in women is associated with estrogen. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1841(6):836–846. DOI: 10.1016/j.bbailip.2014.02.005
 26. Fichtlscherer S., Zeiher A.M., Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(11):2383–2390. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.226696
 27. Perez-Cremades D., Mompeon A., Vidal-Gomez X., Hermenegildo C., Novella S. Role of miRNA in the regulatory mechanisms of estrogens in cardiovascular ageing. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:6082387. DOI: 10.1155/2018/6082387
 28. Vidal-Gomez X., Perez-Cremades D., Mompeon A., Dantas A.P., Novella S., Hermenegildo C. MicroRNA as crucial regulators of gene expression in estradiol-treated human endothelial cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2018;45(5):1878–1892. DOI: 10.1159/000487910
 29. Gupta A., Caffrey E., Callagy G., Gupta S. Oestrogen-dependent regulation of miRNA biogenesis: many ways to skin the cat. *Biochem. Soc. Trans.* 2012;40(4):752–758. DOI: 10.1042/BST20110763
 30. Zhao J., Imbrie G.A., Baur W.E., Lye L.K., Aronovitz M.J., Kershaw T.B. et al. Estrogen receptor-mediated regulation of microRNA inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(2):257–265. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300200
 31. Mori T., Durand J., Chen Y., Thompson J.A., Bakir S., Oparil S. Effects of short-term estrogen treatment on the neointimal response to balloon injury of rat carotid artery. *Am. J. Cardiol.* 2000;85(10):1276–1279. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00748-7
 32. Xing D., Nozell S., Chen Y.F., Hage F., Oparil S. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(3):289–295. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.182279
 33. Wang L., Tang Z.P., Zhao W., Cong B.H., Lu J.Q., Tang X.L., et al. MiR-22/Sp-1 links estrogens with the up-regulation of cystathionine gamma-lyase in myocardium, which contributes to estrogenic cardioprotection against oxidative stress. *Endocrinology.* 2015;156(6):2124–2137. DOI: 10.1210/en.2014-1362
 34. Queiros A.M., Eschen C., Fliegner D., Kararigas G., Dworatzek E., Westphal C. et al. Sex- and estrogen-dependent regulation of a miRNA network in the healthy and hypertrophied heart. *Int. J. Cardiol.* 2013;169(5):331–338. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.002
 35. Eberle D., Hegarty B., Bossard P., et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie.* 2004;86(11):839–48. DOI: 10.1016/j.biochi.2004.09.018
 36. Mullen E., Brown R.M., Osborne T.F. et al. Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. *J. Nutr.* 2004;134(11):2942–7. DOI: 10.1093/jn/134.11.2942
 37. Xue B., Johnson A.K., Hay M. Sex differences in angiotensin II and aldosterone-induced hypertension: the central protective effects of estrogen. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013;305(5):R459–R463. DOI: 10.1152/ajpregu.00222.2013
 38. Moreau M.E., Garbacki N., Molinaro G., Brown N.J., Marceau, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J. Pharmacol. Sci.* 2005;99(1):638. DOI: 10.1254/jphs.srj05001x
 39. Hamming I., Cooper M.E., Haagmans B.L., Hooper N.M., Korstanje A.D., Timens W. et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J. Pathol.* 2007;212(1):111. DOI: 10.1002/path.2162
 40. Xue Q., Xiao D., Zhang L. Estrogen regulates angiotensin II receptor expression patterns and protects the heart from ischemic injury in female rats. *Biol. Reprod.* 2015;93(1):6. DOI: 10.1095/biolreprod.115.129619

Поступила 13.11.2024

Принята в печать 29.11.2024

Информация об авторах

Зайцева Екатерина Владимировна — студентка 6-го курса лечебного факультета НГМУ Минздрава России

Попов Владислав Владимирович — студент 6-го курса лечебного факультета НГМУ Минздрава России

Хидирова Людмила Даудовна — д-р медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины НГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>

Information about the authors

Ekaterina V. Zaitseva — 6th-year student of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University

Vladislav V. Popov — 6th-year student of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University

Lyudmila D. Khidirova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine of Novosibirsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-1250-8798>

Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пятыхина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О.

НОВЫЙ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

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

Сахарный диабет и ожирение являются одними из ключевых проблем для современного здравоохранения. В мире около 425 млн человек с сахарным диабетом, а число с людей с избыточным весом или ожирением составляет более трети от всей человеческой популяции. Это обуславливает необходимость поиска новых терапевтических опций лечения данных заболеваний, усовершенствования существующих схем лечения. В данном актуализирующем обзоре рассматриваются как сами понятия «сахарный диабет» и ожирение, существующие схемы лечения, так и новый класс противодиабетических препаратов — агонисты рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного пептида и глюкагоноподобного пептида-1, а также его основной представитель — тирзепатид. Демонстрируются история развития, обоснование механизма действия, а также существующие клинические исследования тирзепатида, ключевого представителя этого развивающегося класса препаратов. Данный препарат продемонстрировал статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом, снижение массы тела у пациентов как с ожирением, так и с и/или сахарным диабетом, по сравнению с несколькими классами антидиабетических препаратов. Однако необходимо отметить, что побочные реакции в клинических исследованиях встречались чаще в группе тирзепатида, особенно при высоких дозировках, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода при назначении данного препарата. Кроме того, было проведено сравнение лишь с инсулином и агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, что указывает на ограниченную клиническую значимость данных исследований. Возможно, введение тирзепатида в клиническую практику позволит в будущем снизить уровень ожирения, а также контролировать течение сахарного диабета у многих пациентов, что снизит уровень осложнений и смертность от данных состояний.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликозилированный гемоглобин; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулинотропный пептид; тирзепатид.

Для цитирования: Исламова А.И., Сабирова А.Р., Батыршина Э.Р., Музафарова Г.Н., Хабибуллина Л.Х., Кираева А.Э., Пятыхина А.В., Арсланова Э.Ф., Винникова А.А., Писарев А.А., Набиуллина А.Ф., Гимазиева А.И., Кузнецов К.О. Новый класс препаратов для лечения сахарного диабета. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):499–509.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-499-509>

Для корреспонденции: Кузнецов Кирилл Олегович — e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Adeliya I. Islamova, Adilya R. Sabirova, Endje R. Batyrshina, Guzaliya N. Muzafarova, Liana H. Khabibullina, Adelina E. Kiraeva, Anastasiya V. Pyatyshina, Elvina F. Arslanova, Anastasiya A. Vinnikova, Andrey A. Pisarev, Amina F. Nabiullina, Alsu I. Gimazieva, Kirill O. Kuznetsov

NEW CLASS OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS

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

Diabetes and obesity are among the key issues for modern healthcare. Approximately 425 million people worldwide have diabetes, and the number of individuals with overweight or obesity exceeds one-third of the entire human population. This necessitates the search for new therapeutic options for treating these conditions and the improvement of existing treatment regimens. This review discusses both the concepts of “diabetes” and obesity, existing treatment schemes, and a new class of antidiabetic drugs—glucose-dependent insulintropic peptide receptor agonists and glucagon-like peptide-1, as well as its main representative—tirzepatide. The review presents the history of development, justification of the mechanism of action, and existing clinical studies on tirzepatide, a key representative of this emerging class of drugs. This medication has demonstrated a statistically significant reduction in glycated hemoglobin in patients with diabetes and weight loss in patients with obesity and/or diabetes compared to several classes of antidiabetic drugs. However, it should be noted that adverse reactions in clinical studies were more frequent in the tirzepatide group, especially at high doses, highlighting the need for an individualized approach when prescribing this medication. Additionally, comparisons were made only with insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonists, indicating the limited clinical significance of these studies. The introduction of tirzepatide into clinical practice may potentially reduce obesity levels and help control the progression of diabetes in many patients, thereby decreasing complications and mortality associated with these conditions.

Key words: diabetes; glycated hemoglobin; glucagon-like peptide-1; glucose-dependent insulintropic peptide; tirzepatide.

For citation: Islamova A.I., Sabirova A.R., Batyrshina E.R., Muzafarova G.N., Khabibullina L.H., Kiraeva A.E., Pyatyshina A.V., Arslanova E.F., Vinnikova A.A., Pisarev A.A., Nabiullina A.F., Gimazieva A.I., Kuznetsov K.O. New class of drugs for the treatment of diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):499–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-499-509>

For correspondence: Kirill O. Kuznetsov — e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

В современном мире, в особенности в развитых странах, одними из наиболее актуальных проблем являются сахарный диабет (СД) 2-го типа и ожирение. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с ростом заболеваемости объявила их эпидемиями [1]. Широкая распространенность данных явлений обусловлена неправильным питанием и повсеместным снижением физической активности. По последним оценкам, в 2017 г. в мире насчитывалось около 425 млн человек с СД, и ожидается, что к 2045 г. их число возрастет до 629 млн, а предполагаемые расходы здравоохранения составят 850 млрд долларов США в год [2, 3]. В Российской Федерации также наблюдается крайне высокая распространенность СД. Так, общая численность пациентов, состоящих на диспансерном учете, на начало 2021 г. составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них: СД 1-го типа — 265,4 тыс. (5,5%), СД 2-го типа — 4,43 млн (92,5%), другие типы СД — 99,3 тыс. (2,0%) [4]. По оценкам на 2015 г. количество людей с избыточным весом составляло 1,9 млрд человек, а с ожирением — 609 млн, что в общей сложности составляет примерно 39% населения мира [5]. Столь тревожные данные заставляют исследователей по всему миру искать новые подходы в лечении данных заболеваний. По состоянию на 2021 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) для лечения СД 2-го типа одобрено почти 60 лекарств, а в стадии клинических испытаний находятся около 100 препаратов [6].

Одним из новых препаратов, показывающих достаточно убедительные результаты в клинических исследованиях, является тирзепатид (LY3298176, Mounjaro™, Eli Lilly), на данный момент не зарегистрированный на территории РФ. Это представитель нового класса препаратов, двойных агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), так называемых «твинкретинов». Тирзепатид одновременно является агонистом рецепторов ГПП-1 и ГИП. Планируется применять тирзепатид для лечения СД 2-го типа, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2-типа, сердечной недостаточности (СН), неалкогольного стеатогепатита, синдрома обструктивного апноэ сна и для снижения смертности/заболеваемости при ожирении [7]. Совсем недавно FDA одобрило использование данного препарата для лечения как ожирения, так и СД 2-го типа [7].

«Твинкретины» являются чрезвычайно привлекательными с терапевтической точки зрения агентами с двойным механизмом действия для лечения диабета и ожирения — состояний, которые напрямую связаны с развитием ССЗ, являющихся основной причиной инвалидности и смертности во всем мире [9].

Целью данного обзора явилось предоставление актуальной информации по вопросам лечения СД 2-го типа, а также обсуждение нового класса антидиабетических препаратов — двойных агонистов рецепторов ГПП-1 и ГИП, а также одного из представителей данного класса — тирзепатида. Для поиска опубликован-

ных исследований авторами были использованы базы данных: Pubmed, Web of Science и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до ноября 2022 г. Использовались поисковые термины: «type 2 diabetes», «obesity», «antidiabetic drugs», «glucose-dependent insulintropic peptid», «glucagon-like peptide-1», «tirzepatide», включая соответствующие синонимы и связанные с ними термины для каждого слова.

Развитие новых классов антидиабетических препаратов

За последние 17 лет появилось несколько новых классов лекарственных средств для лечения СД2: агонисты ГПП-1 (экзенатид был первым препаратом из данной группы, одобренным FDA в 2005 г.), ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, первый ингибитор ДПП-4, одобренный в 2006 г.) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) (канаглифлозин и дапаглифлозин в 2012 и 2013 гг., соответственно) [10, 11]. Первый представитель нового класса двойных агонистов рецепторов ГИП и ГПП-1, тирзепатид, был одобрен для применения FDA в 2022 г. [7].

Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП

История развития класса препаратов. История исследования двойных агонистов началась в 2009 г. — тогда была опубликована статья о разработке новых пептидов, способных оказывать агонистическое действие как на рецепторы ГПП-1, так и на рецепторы глюкагона. Обоснованием такого подхода являлось то, что в таком случае сочетание эффектов насыщения, связанных с ГПП-1, и возможного усиления расхода энергии вследствие введения глюкагона приведет к быстрому снижению веса [12]. Эффективность данного подхода была продемонстрирована на мышах с алиментарным ожирением, которая варьировалась в зависимости от преобладания эффекта в отношении рецептора ГПП-1 или рецептора глюкагона. Важной вехой также являлось появление процесса многократной химической очистки, которая позволяла модифицировать аминокислотную последовательность, создавая таким образом молекулы с агонизмом к множеству рецепторов [13]. Следующей стадией такого подхода стало создание двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, так как еще в 1993 г. было показано, что у здоровых добровольцев инфузии аналогов ГПП-1 и ГИП оказывали синергическое действие на стимуляцию секреции инсулина [14].

Обоснование применения нового класса сахароснижающих препаратов. ГПП-1 и ГИП вместе ответственны за значительную долю инкретинового эффекта [15]. Как рецептор ГПП-1, так и рецептор ГИП экспрессируются на β -клетках поджелудочной железы. Их активация даже при умеренном повышении уровня глюкозы в крови значительно стимулирует секрецию инсулина [16]. Кроме того, ГПП-1 и ГИП имеют высокое сходство аминокислотной последовательности в N-концевой части пептида. Они связываются с высокоселективными спе-

цифическими рецепторами, ГПП-1 имеет крайне низкое сродство к рецептору ГИП и наоборот [17].

Все это привело к тому, что были начаты исследования нового класса препаратов, двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, которые особенно интересны с точки зрения терапевтической тактики тем, что способны оказывать наиболее выраженное влияние у людей с СД 2-го типа и ожирением. Изначально возможная эффективность данного класса препаратов была установлена в исследованиях на мышах. Было показано, что введение агониста рецептора ГПП-1 вместе с агонистом рецептора ГИП мышам с ожирением усиливало наблюдаемое снижение веса, связанное с действием ГПП-1. Исходя из данных результатов, были синтезированы молекулы с двойным механизмом действия. Данные молекулы демонстрировали схожий синергизм в снижении жировой массы у грызунов с ожирением, тогда как селективный агонист ГИП продемонстрировал незначительную эффективность в снижении веса. Кроме того, было продемонстрировано снижение уровня HbA1c и количества принимаемой пищи. В дальнейшем данный класс молекул демонстрировал эффективность у грызунов, приматов и людей. Кроме того, не были отмечены побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, типичные для селективных агонистов ГПП-1 [18, 19]. В другом исследовании у мышей с алиментарным ожирением использование агониста ГИП усиливало индуцированное ГПП-1

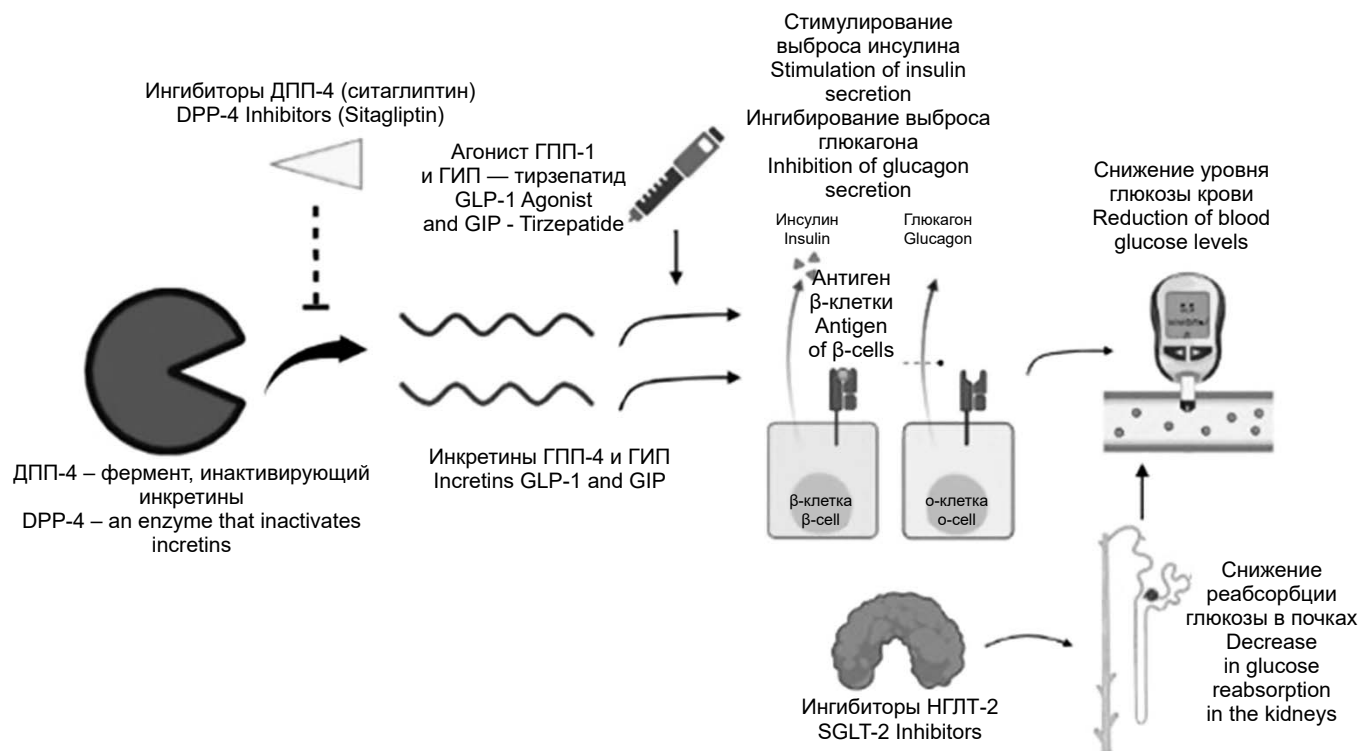
снижение массы тела и улучшало уровень гликемического контроля. Было отмечено улучшение липидного метаболизма, а также увеличение массы β -клеток у мышей с алиментарным ожирением и диабетом [20].

Однако необходимо отметить, что существует мнение, согласно которому двойные агонисты действуют в основном за счет выраженной активации ГПП-1, а вклад, вносимый ГПП-1 и ГИП по отдельности, установить затруднительно [21].

Кроме того, на данный момент проводятся доклинические исследования тройных агонистов рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона, где демонстрируется высокий потенциал данного класса препаратов в снижении веса [22].

Тирзепатид

Наиболее перспективным среди всех двойных агонистов ГПП-1 и ГИП, изученных на доклинических стадиях, можно считать тирзепатид [23]. Кроме того, это единственный представитель данного класса препаратов, в достаточной степени изученный в клинических исследованиях. Данный лекарственный препарат представляет собой аналог человеческого глюкозозависимого инсулиногенного полипептида и состоит из линейного пептида, включающего 39 аминокислот, конъюгированного с двухосновной жирной кислотой. Тирзепатид связывается с рецепторами ГИП и ГПП-1 с высокой аффинностью и демонстрирует свой агонизм к ним как



Механизм действия ингибиторов ДПП-4, агонистов рецепторов ГПП-1, тирзепатида:

ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; ГИП — глюкозозависимый инсулиногенный пептид; НГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Mechanism of action of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, tirzepatide:

DPP-4 — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, GLP-1 — glucagon-like peptide-1, GIP — glucose-dependent insulinotropic peptide; SGLT-2 — sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

in vitro, так и *in vivo*. Это обуславливает более выраженный эффект, чем у агонистов ГПП-1 (рис. 1). Кроме того, потребность в двойных агонистах возникает в связи с тем, что не у всех людей агонисты ГПП-1 позволяют достичь желаемого уровня снижения веса [24]. У мышей с ожирением, обусловленным избыточным потреблением пищи, тирзепатид снижал потребление пищи и массу тела, при этом увеличивая энергозатраты, что также может способствовать снижению массы тела [25].

Доказательство ключевой роли инкретинов (ГПП-1 и ГИП) в нормализации метаболических расстройств было обнаружено у пациентов и после бариатрических операций, что свидетельствует о важности данных молекул в предотвращении развития ожирения [26].

Фармакокинетика тирзепатида. После подкожного введения тирзепатида время достижения максимальной концентрации в плазме (C_{max}) составляет от 8 до 72 ч, при этом биодоступность составляет 80%. Устойчивая концентрация в плазме крови достигается после четырех введений один раз в неделю. 99% тирзепатида связывается с альбумином плазмы, средний период полувыведения составляет ≈ 5 дней, что позволяет принимать препарат один раз в неделю. Возраст, пол, этническая принадлежность, масса тела и нарушение функции почек или печени не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику тирзепатида.

Тирзепатид метаболизируется путем амидного гидролиза и последующего протеолиза пептидной цепи, а также β -окисления двухосновной жирной кислоты. При этом метаболиты в основном выводятся с мочой и фекалиями, неизмененный тирзепатид там не обнаруживается. Некоторые исследования *in vitro* показывают, что тирзепатид обладает низким потенциалом к ингибированию или индуцированию ферментов системы цитохрома, а также к ингибированию переносчиков лекарственных средств. Поскольку тирзепатид снижает скорость опорожнения желудка, он потенциально может уменьшить абсорбцию применяемых одновременно с ним пероральных лекарств; этот эффект наиболее выражен после первой дозы и уменьшается при приеме последующих доз [27].

Стоит отметить, что помимо своих прямых показаний тирзепатид также может потенциально применяться в лечении СД 2-го типа и для контроля веса при синдроме поликистоза яичников (СПКЯ). Однако данный препарат будет противопоказан при беременности и кормлении грудью вследствие наличия тератогенного эффекта. Также отсутствуют данные о применении тирзепатида у подростков с СПКЯ [28].

Клинические исследования тирзепатида. Двойной агонист рецепторов ГПП-1 и ГИП прошел определенные клинические исследования как II, так и III фазы.

В клинических исследованиях SURPASS фазы III (1–6, CVOT, J-mono, J-combo и AP-combo) тирзепатид используется в различных ситуациях в комбинации с лекарственными средствами разных групп (метформин, глифлозины, препараты сульфонилмочевины, препараты инсулина) [11]. Во всех исследованиях SURPASS первич-

ной конечной точкой является среднее изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем к 40–52-й неделе, а вторичными конечными точками являются среднее снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем к 40–52-й неделе, среднее снижение уровня глюкозы натощак, а также процент пациентов, достигших целевых показателей HbA1c и липидограммы [51].

Тирзепатид, применяемый один раз в неделю подкожно, также исследуется в 3-й фазе группы клинических испытаний SURMOUNT (1–4, J, CN, OSA) [40–46] у людей с ожирением. Основной целью данных исследований являлось определение метаболического влияния препарата, а также долгосрочных эффектов при совместном применении с другими подходами, такими как низкокалорийная диета или повышенная физическая активность у людей с ожирением и/или СД 2-го типа при наличии других сопутствующих заболеваний.

На данный момент опубликованы только результаты исследования SURMOUNT-1 [40]. Результаты остальных исследований группы SURMOUNT пока не опубликованы.

Эффекты применения тирзепатида. Снижение уровня гликозилированного гемоглобина. Тирзепатид показал достаточно хороший уровень гликемического контроля во второй фазе клинических исследований. В исследовании Frias 2018 приняло участие 318 пациентов, случайным образом распределенных на шесть групп, в которых участники принимали 1, 5, 10, или 15 мг тирзепатида еженедельно, 1,5 мг дулаглутида или плацебо в течение 25 нед. Первичной конечной точкой являлось изменение HbA1c. В группе тирзепатида наблюдалось снижение на 0,7, 1,6, 2,0 и 2,4% для доз в 1, 5, 10 и 15 мг соответственно. Данные изменения были статистически значимыми по сравнению с плацебо, в группе которого наблюдалось повышение на 0,1%. В группе дулаглутида наблюдалось снижение HbA1c на 1,1%. Таким образом, в группе тирзепатида наблюдалось дозозависимое снижение уровня HbA1c [49]. В другом исследовании, в котором были рандомизированы 111 пациентов, также оценивался уровень гликозилированного гемоглобина. На 12-й неделе абсолютное изменение HbA1c по сравнению с исходным уровнем было значимо больше в группах лечения тирзепатидом по сравнению с плацебо. В группе тирзепатида наблюдалось снижение на 1,7, 2,0 и 1,8% для доз в 12, 15, 15 мг (разные режимы эскалации) соответственно ($p < 0,001$). В группе плацебо наблюдалось увеличение HbA1c на 0,2% [48]. В исследовании SURPASS-1 [29], в котором приняли участие 478 пациентов, все три дозы тирзепатида (5, 10 и 15 мг), сравнивавшиеся с плацебо, продемонстрировали как статистически, так и клинически значимое снижение HbA1c и массы тела (5 мг — снижение на 1,87%, 10 мг — на 1,89%, 15 мг — на 2,07%) [29]. В исследовании SURPASS-2 [30] приняло участие 1879 пациентов, которые были поделены на четыре равные группы, получавшие 5, 10, 15 мг тирзепатида один раз в неделю подкожно или семаглутид в дозе 1 мг. Помимо этого, все пациенты также получали метформин. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c от исходного уровня к 40-й неделе, которое

Клинические исследования тирзепатида

Clinical Studies of Tirzepatide

Группы сравнения Comparison Groups	Показания к назначению Indications for Use	Фаза Phase	Текущее состояние Current Status	Место проведения Location	Идентификатор Identifier	Ссылки на исследования (или номер протокола клинического исследования) Study Referen- ces (or Clinical Trial Protocol Number)
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03954834 (SURPASS-1)	[29]
Тирзепатид, семаглутид Tirzepatide, semaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03987919 (SURPASS-2)	[30]
Тирзепатид, инсулин деглудек Tirzepatide, insulin degludec	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03882970 (SURPASS-3)	[31]
Тирзепатид, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03730662 (SURPASS-4)	[32]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04039503 (SURPASS-5)	[33]
Тирзепатид, инсулин лизпро, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin lispro, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04537923 (SURPASS-6)	[34]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT05260021 (SURPASS- PEDS)	[35]
Тирзепатид, инсулин гларгин Tirzepatide, insulin glargine	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04093752 (SURPASS-AP- Combo)	[36]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	III	Завершено Completed	Япония Japan	NCT03861052 (SURPASS J-mono)	[37]
Тирзепатид, другие гипогликемические средства (препараты сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы НГЛТ-2) Tirzepatide, other hypogly- cemic agents (sulfonylureas, biguanides, alpha-glucosidase inhibitors, thiazolidinediones, meglitinides, SGLT-2 inhibitors)	Type 2 DM	III	Завершено Completed	Япония Japan	NCT03861039 (SURPASS J-combo)	[38]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа, ССЗ Type 2 DM, CVD	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04255433 (SURPASS- CVOT)	[39]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT04184622 (SURMOUNT-1)	[40]

Окончание таблицы. End of the Table

Группы сравнения Comparison Groups	Показания к назначению Indications for Use	Фаза Phase	Текущее состояние Current Status	Место проведения Location	Идентификатор Identifier	Ссылки на исследования (или номер протокола клинического исследования) Study Referen- ces (or Clinical Trial Protocol Number)
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04657003 (SURMOUNT-2)	[41]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04657016 (SURMOUNT-3)	[42]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04660643 (SURMOUNT-4)	[43]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Китай China	NCT05024032 (SURMOUNT- CN)	[44]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Ожирение Obesity	III	Ведется на данный момент Ongoing	Япония Japan	NCT04844918 (SURMOUNT-J)	[45]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Синдром обструктивного апноэ сна, ожирение Obstructive sleep apnea syndrome, obesity	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT05412004 (SURMOUNT- OSA)	[46]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Сердечная недостаточность, ожирение Cardiac failure, obesity	III	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04847557 (SUMMIT)	[47]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	СД 2-го типа Type 2 DM	II	Завершено Completed	США USA	NCT03311724	[48]
Тирзепатид, дулаглутид Tirzepatide, dulaglutide	СД 2-го типа Type 2 DM	II	Завершено Completed	Международное исследование International Study	NCT03131687	[49]
Тирзепатид, плацебо Tirzepatide, placebo	Неалкогольный стеатогепатит NASH (nonal- coholic steato- hepatitis)	II	Ведется набор пациентов Patient Recruitment Ongoing	Международное исследование International Study	NCT04166773 (SYNERGY- NASH)	[50]

Примечание: СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.
Note: DM — diabetes mellitus, CVD — cardiovascular diseases.

при применении тирзепатида в дозе 5, 10 и 15 составило –2,01, –2,24 и –2,30% соответственно по сравнению с –1,86% при применении семаглутида. В SURPASS-3, в котором приняли участие 1444 пациента, проводилось сравнение 5, 10 и 15 мг тирзепатида, вводимого подкожно, с инсулином деглудек. Среднее снижение уровня

HbA1c в группе составило 1,93, 2,20 и 2,37% в группах тирзепатида по 5, 10 и 15 мг, соответственно. В группе инсулина снижение составило 1,34% [31]. В исследовании SURPASS-4 [32] также проводилось сравнение тирзепатида в дозировках 5, 10 и 15 мг с инсулином гларгин у пациентов, не достигнувших адекватного контро-

ля при применении пероральных гипогликемических средств. Участие в исследовании приняли 2002 пациента. Все три дозировки показали статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина. Для 5 мг — 2,24%, 10 мг — 2,43%, 15 мг — 2,58%. Для инсулина данный показатель составил 1,44%. В SURPASS-5 [33] для всех трех доз тирзепатида также наблюдалось значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо, применяемых совместно с инсулином гларгин. Изменение уровня HbA1c от исходного уровня к 40-й неделе, которое при применении тирзепатида в дозе 5, 10 и 15 мг составило –2,23%, –2,59% и –2,59% соответственно по сравнению с –0,93 при применении плацебо [33].

Достижение целевого уровня гликированного гемоглобина. В исследованиях тирзепатида также была изучена доля пациентов, достигающих целевого уровня HbA1c. Во всех исследованиях, где данный показатель оценивается, конечной точкой является 7% — целевое значение HbA1c, рекомендуемого в Согласованном алгоритме ADA/EASD на основании практичности и снижения риска развития осложнений для пациентов с СД [52, 53]. Также оценивалось достижение уровней 6,5% и 5,7%. В исследовании Frias 2018 33–90% пациентов, получавших тирзепатид, достигли целевого уровня HbA1c менее 7,0% (по сравнению с 52% в группе дулаглутида, 12% в группе плацебо), а 15–82% достигли целевого уровня HbA1c менее 6,5% (по сравнению с 39% в группе дулаглутида, 2% в группе плацебо) [49].

В исследовании SURPASS-1 [29] все три дозы тирзепатида (5, 10 и 15 мг) продемонстрировали статистически значимое достижение целевого уровня гликированного гемоглобина. До 92% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, а до 52% достигли уровня HbA1c менее 5,7%.

В SURPASS-2 также было показано статистически значимое преимущество тирзепатида. 82–86% (в зависимости от дозировки) пациентов, получавших тирзепатид, достигли уровня гликированного гемоглобина менее 7,0%, в отличие от 79% в группе семаглутида. 69–80% пациентов, получавших тирзепатид, и 64% получавших семаглутид, достигли значения HbA1c менее 6,5%. Значения менее 5,7% достигли 27–46% в группе тирзепатида и 19% в группе семаглутида [30].

Исследование SURPASS-3 продемонстрировало [31], что все три дозы тирзепатида (5, 10, 15 мг) обеспечивали значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем по сравнению с инсулином деглудек. 82–93% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, менее 6,5% — 71–85%, менее 5,7% — 26–48%. В то время как для инсулина данные показатели составили 61, 44 и 5% соответственно.

В SURPASS-4 [32] также было показано статистически значимое увеличение доли пациентов, достигших целевых уровней HbA1c в сравнении с инсулином гларгин. 81–91% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, менее 6,5% — 66–81%, менее 5,7% — 23–43%. В группе эти показатели были равны 51%, 32% и 3% соответственно.

В SURPASS-5 [33] 85–90% пациентов, принимавших тирзепатид, достигли уровня HbA1c менее 7%, в то время как для плацебо показатель составил 34%.

Уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак. Применение тирзепатида также значительно снижает уровень глюкозы в плазме венозной крови натощак. В исследовании Frias 2018 снижение уровня глюкозы в плазме натощак составляло от 0,4 до 3,4 ммоль/л для LY3298176 (1,2 ммоль/л для дулаглутида в дозировке 1,5 мг, в группе плацебо он, наоборот, повысился 0,9 ммоль/л) [49]. Среднее снижение уровня глюкозы натощак по сравнению с плацебо составило 2,69 ммоль/л для группы, в которой осуществлялся прием 12 мг, 3,22 и 3,44 ммоль/л для двух режимов эскалации с достижением 15 мг ($p < 0,001$) [48].

В исследовании SURPASS-1 также наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы. В среднем для 5 мг тирзепатида он составил 2,42 ммоль/л, для 10 мг — 2,55 ммоль/л, для 15 мг — 2,73 ммоль/л. В группе плацебо он повысился на 0,72 ммоль/л [29]. В исследовании SURPASS-2 было отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы натощак по сравнению с семаглутидом. В среднем для 5 мг тирзепатида он составил 3,11 ммоль/л, для 10 мг — 3,42 ммоль/л, для 15 мг — 3,52 ммоль/л. В группе семаглутида он снизился на 2,70 ммоль/л [29]. Исследование SURPASS-3 показало [31], что тирзепатид и инсулин деглудек одинаково снижают уровень глюкозы плазмы крови натощак через 52 недели. В группе 5 мг тирзепатида снижение составило 2,68 ммоль/л, 10 мг — 3,04 ммоль/л, 15 мг — 3,29 ммоль/л, при назначении инсулина — 3,09 ммоль/л. В отношении снижения уровня глюкозы натощак в SURPASS-4 [32] статистически значимая разница с инсулином гларгин была достигнута только в группе тирзепатида в дозировке 15 мг — 3,29 ммоль/л, в то время как для инсулина данный показатель составил 2,84 ммоль/л. В SURPASS-5 [33] также было доказано статистически значимое преимущество тирзепатида. В группе 5 мг снижение составило 3,41 ммоль/л, 10 мг — 3,77 ммоль/л, 15 мг — 3,76 ммоль/л, а для плацебо — 2,16 ммоль/л.

Снижение массы тела. У пациентов, применявших тирзепатид, в клинических исследованиях отмечалось значимое снижение массы тела. В исследовании Frias 2018 II фазы наблюдалось дозозависимое снижение массы тела пациентов в группе тирзепатида на 0,4, 2,7 и 0,9–11,3 кг при применении плацебо, дулаглутида и тирзепатида соответственно [49]. В другом исследовании также наблюдалось статистически значимое среднее снижение массы тела по сравнению с плацебо и составило 4,8 кг (прием 12 мг тирзепатида), 5,0 кг и 5,2 кг (2 режима эскалации с приемом 15 мг) [48]. В SURPASS-1 к 40 неделе снижение массы тела в среднем составило 7,0 кг для группы, принимавшей по 5 мг тирзепатида, 7,8 кг — 10 мг тирзепатида и 9,5 кг — 15 мг тирзепатида. В группе плацебо снижение составило 0,7 кг [29].

В исследовании SURPASS-2 [30] среднее снижение массы тела к 40 неделям при приеме тирзепатида в дозах 5, 10 и 15 мг составило 7,6 кг, 9,3 кг и 11,2 кг соот-

ветственно по сравнению с 5,7 кг при приеме семаглутида [30]. SURPASS-3 [31] показало, что среднее снижение массы тела к 52-й неделе для тирзепатида в дозировке 5 мг составило 7,5 кг, 10 мг — 10,7, 15 мг — 12,9 кг. При этом в группе инсулина деглудек масса в среднем увеличилась на 2,3 кг. В SURPASS-4 [32] также было показано значительное снижение веса у пациентов, принимавших тирзепатид. При приеме в дозировке 5 мг снижение составило 7,1 кг, 10 мг — 9,5 кг, а 15 мг — 11,7. В группе инсулина в среднем масса тела увеличилась на 1,9 кг. В SURPASS-5 [33] среднее снижение массы тела по сравнению с исходным уровнем составило 5,4 кг при приеме 5 мг тирзепатида, 7,5 кг при приеме 10 мг тирзепатида, 8,8 кг при приеме 15 мг тирзепатида, а при приеме плацебо вес повысился на 1,6 кг.

В клиническом исследовании SURMOUNT-1 [40] участвовало 2539 пациентов с ИМТ более 30 или более 27 при наличии осложнений, связанных с избыточным весом (артериальная гипертензия, дислипидемия, синдром обструктивного апноэ сна, ССЗ). Участники были поделены на четыре равные группы, получавшие 5, 10, 15 тирзепатида один раз в неделю подкожно или плацебо. К 72-й неделе в группе тирзепатида снижение веса составило 16,1 кг при дозе 5 мг, 22,2 кг — при дозе 10 мг, 23,6 кг — при дозе 15 мг, а среднее снижение при приеме плацебо составило 2,4 кг.

Влияние на липидный профиль. В клинических исследованиях было отмечено противоречивое влияние тирзепатида на липидный профиль. В некоторых исследованиях было установлено, что тирзепатид положительно влияет на липидограмму пациентов, повышая уровень ЛПВП и снижая уровень ЛПОНП, ЛПНП, общего холестерина. В других же исследованиях различий в уровне липидов отмечено не было. В исследовании Frias 2018 не наблюдалось значимого влияния тирзепатида на липидный профиль. Изменения общего холестерина варьировали от повышения на 0,2 ммоль/л до снижения на 0,3 ммоль/л для тирзепатида. В группе плацебо он повышался на 0,3 ммоль/л, а в группе дулаглутид снижался на 0,2 ммоль/л. Также не наблюдалось значимого различия уровня ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов между группами тирзепатида и плацебо [49]. В SURPASS-2 через 40 нед. после начала исследования уровни ТГ и ЛПОНП в сыворотке были значимо ниже, а уровень ЛПВП был значимо выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал семаглутид. Уровни общего холестерина и ЛПНП значимо не различались [30]. В SURPASS-3 к 52-й неделе уровни ТГ и ЛПОНП в сыворотке также были значимо ниже, а уровень ЛПВП был выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал инсулин деглудек. При этом уровни общего холестерина и ЛПНП значимо не различались [31]. В SURPASS-4 [32] не наблюдалось статистически значимого различия в липидограмме между пациентами, получавшими тирзепатид и инсулин гларгин. В SURPASS-5 [28] статистически значимые различия наблюдались в уровне ЛПОНП, триглицеридов и общего холестерина, однако в уровне

ЛПВП различий не было. В SURMOUNT-1 к 72-й неделе уровни ТГ, ЛПОНП, ЛПНП в сыворотке были значимо ниже, а уровень ЛПВП был выше у пациентов, получавших тирзепатид, по сравнению с теми, кто получал плацебо [40].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Необходимо отметить, что только в SURPASS-4 проводилась оценка частоты возникновения четырех тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (*major adverse cardiovascular event*, MACE-4) при применении тирзепатида [32]. Их частота статистически значимо не различалась от таковой у пациентов, применявших инсулин гларгин.

Результаты метаанализов. Проведенные метаанализы также показали, что тирзепатид демонстрирует высокую эффективность в снижении уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и массы тела, однако авторы указывают на то, что необходимы дальнейшие исследования более высокого уровня для оценки долгосрочной эффективности и безопасности [54, 55].

Безопасность и переносимость тирзепатида. Поскольку тирзепатид является двойным агонистом ГПП-1 и ГИП, профиль побочных эффектов сравним с таковым у агонистов рецепторов ГПП-1 (например, дулаглутид). Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты были связаны с нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): тошнота, диарея и рвота были самыми распространенными нежелательными явлениями. Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ составила 23,1% для 1 мг, 32,7% для 5 мг, 51% для 10 мг и 66% для 15 мг. Таким образом, можно заметить дозозависимое изменение частоты нежелательных реакций (для сравнения количество таких же побочных реакций составило 42,6% для дулаглутид и 9,8% для плацебо). Значительно более низкое сродство тирзепатида к рецептору ГПП-1 по сравнению с дулаглутидом или семаглутидом в некоторой степени может объяснить меньшую выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ. Имеющийся противорвотный эффект агонизма рецептора ГИП также может способствовать лучшей переносимости тирзепатида [56]. Вторым наиболее распространенным побочным эффектом было снижение аппетита, частота которого варьировала от 3,8% до 18,9% в группах, получавших тирзепатид. Частота прекращения приема препарата из-за нежелательных явлений была более статистически значимой при более высокой дозе тирзепатида (25% в группе 15 мг, 9,1% в группе 10 мг и 5,1% в группе 5 мг); частота прекращения приема дулаглутид составила 11,1% [49].

Что касается гипогликемии, то в обоих исследованиях фазы II частота гипогликемии была низкой и сопоставимой в разных группах лечения. В уже упоминавшемся 26-недельном исследовании распространенность гипогликемии составила 9,8 и 7,5% в группах 10 мг и 15 мг соответственно [49]. В 12-недельном исследовании о гипогликемии сообщили 6,9% пациентов в группе 12 мг, 17,9% в группе 15 мг [48]. Ни в одном из исследований не было сообщений о тяжелой гипогликемии.

Другие нежелательные явления включали панкреатит (два пациента в группе тирзепатида 5 мг), холецистит (один пациент в группе тирзепатида 10 мг и один в группе дулаглутита 15 мг), реакции в месте инъекции (2–8% в группах тирзепатида, 11,1% в группе дулаглутита и 3,9% в группе плацебо), гиперчувствительность и образование антител (3% в группе тирзепатида, в группе дулаглутита не было случаев) [65].

В инструкции препарата тирзепатида в США содержится предупреждение о риске развития С-клеточных опухолей щитовидной железы; тирзепатид противопоказан пациентам с данной опухолью в анамнезе, пациентам с семейной историей медуллярной карциномы щитовидной железы, а также пациентам с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2А [27].

Заключение

Сахарный диабет и ожирение продолжают быть одними из ключевых причин смертности во всем мире из-за связанных с ними осложнений, в особенности ССЗ. Новый класс препаратов, двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП, является многообещающей опцией в лечении СД 2-го типа, в особенности у пациентов с выраженным ожирением. Во всех проведенных к данному моменту клинических исследованиях представителя данного класса, тирзепатида, продемонстрирована не меньшая или лучшая эффективность по сравнению с другими группами препаратов в отношении снижения Hb1Ac, уровня глюкозы плазмы натощак и массы тела. Стоит отметить, что в этих исследованиях твинкретин тирзепатид сравнивался лишь с агонистами ГПП-1 и инсулином, однако пока не было проведено сравнение с другими видами чаще применяемых оральных противодиабетических средств (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиптины и т.д.), но данное преимущество в улучшении состояния пациентов и течения заболевания связано с более высоким риском развития побочных эффектов. Все это подчеркивает важность дальнейшего изучения этого нового класса препаратов, поиска новых терапевтических опций с иным механизмом действия и более благоприятным профилем побочных эффектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chobot A., Górowska-Kowolik K., Sokołowska M., Jarosz-Chobot P. Obesity and diabetes-Not only a simple link between two epidemics. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018;34(7):e3042. DOI: 10.1002/dmrr.3042
- Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018;138:271–281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
- Forouhi N.G., Wareham N.J. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698–702. DOI: 10.1016/j.mpmed.2014.09.007
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01. 2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Diabetes Register data of 01.01.2021. *Saharnyj diabet*. 2021;24(3):204–221. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12759
- Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
- Dahlén A.D., Dashi G., Maslov I., et al. Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Front Pharmacol.* 2022;12:807548. DOI: 10.3389/fphar.2021.807548
- Syed Y.Y. Tirzepatide: First Approval. *Drugs*. 2022;82(11):1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-022-01746-8
- Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(3):205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- Chow E., Chan J.C.N. The emerging role of incretins and twincretins. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2022;18(2):73–74. DOI: 10.1038/s41574-021-00607-w
- Sattar N. Advances in the clinical management of type 2 diabetes: a brief history of the past 15 years and challenges for the future. *BMC Med.* 2019;17(1):46. DOI: 10.1186/s12916-019-1281-1
- Min T., Bain S.C. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials. *Diabetes Ther.* 2021;12(1):143–157. DOI: 10.1007/s13300-020-00981-0
- Day J.W., Ottaway N., Patterson J.T. et al. A new glucagon and GLP-1 co-agonist eliminates obesity in rodents. *Nat. Chem. Biol.* 2009;5(10):749–757. DOI: 10.1038/nchembio.209
- Finan B., Clemmensen C., Müller T.D. Emerging opportunities for the treatment of metabolic diseases: Glucagon-like peptide-1 based multi-agonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;418(1):42–54. DOI: 10.1016/j.mce.2015.07.003
- Nauck M.A., Bartels E., Orskov C. et al. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;76(4):912–917. DOI: 10.1210/jcem.76.4.8473405
- Gasbjerg L.S., Bergmann N.C., Stensen S. et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides*. 2020;125:170183. DOI: 10.1016/j.peptides.2019.170183
- Nauck M.A., Meier J.J. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(1):5–21. DOI: 10.1111/dom.13129
- Gallwitz B., Witt M., Fölsch U.R., Creutzfeldt W., Schmidt W.E. Binding specificity and signal transduction of receptors for glucagon-like peptide-1(7-36) amide and gastric inhibitory polypeptide on RINm5F insulinoma cells. *J. Mol. Endocrinol.* 1993;10(3):259–268. DOI: 10.1677/jme.0.0100259
- Finan B., Ma T., Ottaway N. et al. Unimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans. *Sci. Transl. Med.* 2013;5(209):209ra151. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007218
- Harrison C. Obesity and diabetes: Two-for-one strike at incretins. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13(1):18–19. DOI: 10.1038/nrd4208
- Nørregaard P.K., Deryabina M.A., Tofteng Sh.P. et al. A novel GIP analogue, ZP4165, enhances glucagon-like peptide-1-induced body weight loss and improves glycaemic control in rodents. *Diabetes Obes. Metab.* 2018;20(1):60–68. DOI: 10.1111/dom.13034
- Samms R.J., Coghlan M.P., Sloop K.W. How may GIP enhance the therapeutic efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(6):410–421. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.006
- Knerr P.J., Mowery S.A., Douros J.D. et al. Next generation GLP-1/GIP/glucagon triple agonists normalize body weight in obese mice. *Mol. Metab.* 2022;63:101533. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101533
- Chavda V.P., Ajabiya J., Teli D., Bojarska J., Apostolopoulos V. Tirzepatide, a new era of dual-targeted treatment for diabetes and obesity: a mini-review. *Molecules*. 2022;27(13):4315. DOI: 10.3390/molecules27134315
- Orme M.E., Nguyen H., Lu J.Y. et al. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2017;10:111–122. Published 2017 Mar 29. DOI: 10.2147/DMSO.S116810

25. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C. et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* 2018;18:3–14. DOI: 10.1016/j.molmet.2018.09.009
26. Дружиллов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(4):4755. [Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Y., Chumakova G.A. Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal.* 2022;27(4):4755. (In Russian)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4755
27. fda.gov [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; MOUNJARO. MOUNJAROTM (tirzepatide) Injection, for subcutaneous use [updated 2022 May 13; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf
28. Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Елишева Е.А., Бейтуллаев А.М., Корянова К.Н. Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2021;41(6):18–29. [Useinova A.N., Egorova E.A., Yelishcheva E.A., Beitullaev A.M., Koryanova K.N. The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 2021;41(6):18–29. (In Russian)]. DOI: 10.18699/SSMJ20210602
29. Rosenstock J., Wysham C., Frias J.P. et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet.* 2021 Jul 17;398(10296):212]. *Lancet.* 2021;398(10295):143–155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6
30. Frias J.P., Davies M.J., Rosenstock J. et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2021;385(6):503–515. DOI: 10.1056/NEJMoa2107519
31. Ludvik B., Giorgino F., Jódar E. et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10300):583–598. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4
32. Del Prato S., Kahn S.E., Pavo I. et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10313):1811–1824. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7
33. Dahl D., Onishi Y., Norwood P. et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(6):534–545. DOI: 10.1001/jama.2022.0078
34. National Library of Medicine (U.S.). (2020, October). A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Lispro (U100) in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin (SURPASS-6). Identifier NCT04537923. [updated 2021 Oct 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537923>
35. National Library of Medicine (U.S.). (2022, April). A Study to Evaluate Tirzepatide (LY3298176) in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin or Basal Insulin or Both (SURPASS-PEDS). Identifier NCT05260021. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05260021>
36. National Library of Medicine (U.S.). (2019, December — 2021, November). A study of Tirzepatide (LY3298176) in participants with type 2 diabetes on metformin with or without sulfonylurea (surpass-AP-combo). Identifier NCT04093752. [updated 2021 Dec 14; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093752>
37. Inagaki N., Takeuchi M., Oura T. et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623–633. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7
38. Kadowaki T., Chin R., Ozeki A., Imaoka T., Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):634–644. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00187-5
39. National Library of Medicine (U.S.). (2020, May — 2024, October). A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). Identifier NCT04255433. [updated 2022 Dec 12; cited 2022 Dec 21]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433>
40. Jastreboff A.M., Aronne L.J., Ahmad N.N. et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N. Engl. J. Med.* 2022;387(3):205–216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
41. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants with type 2 diabetes who have obesity or are overweight (SURMOUNT-2). Identifier NCT04657003. [updated 2022 Apr 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657003>
42. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants after a lifestyle weight loss program (SURMOUNT-3). Identifier NCT04657016. [updated 2022 Mar 23; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657016>
43. National Library of Medicine (U.S.). (2021, March). A study of tirzepatide (ly3298176) in participants with obesity or overweight for the maintenance of weight loss (SURMOUNT-4). Identifier NCT04660643. [updated 2022 Oct 6; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660643>
44. National Library of Medicine (U.S.). (2021, September). A study of tirzepatide (LY3298176) in chinese participants without type 2 diabetes who have obesity or overweight (SURMOUNT-CN). Identifier NCT05024032. [updated 2022 Oct 18; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05024032>
45. National Library of Medicine (U.S.). (2021, May). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with obesity disease (SURMOUNT-J). Identifier NCT04844918. [updated 2022 Feb 7; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844918>
46. National Library of Medicine (U.S.). (2022, June). Obstructive Sleep Apnea Master Protocol GPIF: A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Obstructive Sleep Apnea (SURMOUNT-OSA). Identifier NCT05412004. [updated 2022 Oct 19; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05412004>
47. National Library of Medicine (U.S.). (2021, April). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with heart failure with preserved ejection fraction and obesity (SUMMIT). Identifier NCT04847557. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847557>
48. Frias J.P., Nauck M.A., Van J. et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes. Metab.* 2020;22(6):938–946. DOI: 10.1111/dom.13979
49. Frias J.P., Nauck M.A., Van J. et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10160):2180–2193. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32260-8
50. National Library of Medicine (U.S.). (2019, November). A study of tirzepatide (LY3298176) in participants with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (SYNERGY-NASH). Identifier NCT04166773. [updated 2022 Oct 20; cited 2022 Nov 3]. [Electronic resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166773>
51. Jung H.N., Jung C.H. The upcoming weekly tides (Semaglutide vs. Tirzepatide) against obesity: STEP or SURPASS? *J. Obes. Metab. Syndr.* 2022;31(1):28–36. DOI: 10.7570/jomes22012
52. Аметов А.С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. *PMЖ.* 2011;13:832. [Ametov A.S. The level of glycated hemoglobin as a significant marker of complete glycemic control and a predictor of late vascular complications of type 2 diabetes mellitus. *RMZH.* 2011;13:832. (In Russian)].
53. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B., Aroda V.R. et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(1):S83–S96. DOI: 10.2337/dc22-S006

54. Dutta D., Surana V., Singla R. et al. Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2021;25(6):475–489. DOI: 10.4103/ijem.ijem_423_21
55. Karagiannis T., Avgerinos I., Liakos A. et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2022;65(8):1251–1261. DOI: 10.1007/s00125-022-05715-4
56. Bhagavathula A.S., Vidyasagar K., Tesfaye W. Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III Trials. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(10):991. DOI: 10.3390/ph14100991

Поступила 11.10.2023

Принята в печать 29.11.2023

Информация об авторах

Исламова Аделя Ильдаровна — <https://orcid.org/0000-0003-4722-7707>
Сабирова Адилья Радиковна — <https://orcid.org/0000-0002-4201-4537>
Батыршина Эндже Ривалевна — <https://orcid.org/0000-0002-2892-5852>
Музафарова Гузалия Насимовна — <https://orcid.org/0000-0001-8140-9219>
Хабибуллина Лиана Халиловна — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4115>; SPIN: 5411-2323
Кираева Аделина Эдуардовна — <https://orcid.org/0000-0001-6257-303X>

Пятышина Анастасия Валерьевна — <https://orcid.org/0000-0003-4690-3267>
Арсланова Эльвина Филисовна — <https://orcid.org/0000-0002-7764-7369>
Винникова Анастасия Алексеевна — <https://orcid.org/0000-0001-6257-2096>
Писарев Андрей Александрович — <https://orcid.org/0000-0003-2741-8565>
Набиуллина Амина Фаргатовна — <https://orcid.org/0000-0003-2115-9697>
Гимазиева Алсу Илдусовна — <https://orcid.org/0000-0002-5940-6369>
Кузнецов Кирилл Олегович — <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; eLibrary SPIN: 3053-3773

Information about the authors

Adeliya I. Islamova — <https://orcid.org/0000-0003-4722-7707>
Adilya R. Sabirova — <https://orcid.org/0000-0002-4201-4537>
Endje R. Batyrshina — <https://orcid.org/0000-0002-2892-5852>
Guzaliya N. Muzafarova — <https://orcid.org/0000-0001-8140-9219>
Liana H. Khabibullina — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4115>; SPIN: 5411-2323
Adelina E. Kiraeva — <https://orcid.org/0000-0001-6257-303X>
Anastasiya V. Pyatyshina — <https://orcid.org/0000-0003-4690-3267>
Elvina F. Arslanova — <https://orcid.org/0000-0002-7764-7369>
Anastasiya A. Vinnikova — <https://orcid.org/0000-0001-6257-2096>
Andrey A. Pisarev — <https://orcid.org/0000-0003-2741-8565>
Amina F. Nabiullina — <https://orcid.org/0000-0003-2115-9697>
Alsu I. Gimazieva — <https://orcid.org/0000-0002-5940-6369>
Kirill O. Kuznetsov — <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; eLibrary SPIN: 3053-3773

Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ФЕНОТИПИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

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

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является гетерогенным и мультисистемным заболеванием с множественными фенотипами и прогрессирующим увеличением заболеваемости и смертности. В статье изложен обзор современных данных по идентификации, характеристике и особенностям терапии наиболее распространенных фенотипов заболевания. Проведен обзор литературы в медицинских ресурсах PubMed, Google Scholar, UpToDate, затрагивающих вопросы фенотипирования при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; фенотипы; клинические исследования; клинические рекомендации; фенотип-специфическая терапия.

Для цитирования: Пономарева И.Б., Глотов С.И., Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Ермачкова А.Н. Современный взгляд на клиническое фенотипирование хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):510–517.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-510-517>

Для корреспонденции: Пономарева Ирина Борисовна — e-mail: docib@yandex.ru

Irina B. Ponomareva, Sergey I. Glotov, Oleg M. Uryasyev, Lyudmila V. Korshunova, Anna N. Ermachkova
CONTEMPORARY VIEW ON CLINICAL PHENOTYPING OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous and multisystem disease with multiple phenotypes and a progressive increase in morbidity and mortality. This article provides a review of the current data on the identification, characterization, and features of therapy for the most common phenotypes of the disease. A literature review was conducted using medical resources such as PubMed, Google Scholar, and UpToDate, addressing issues related to phenotyping in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; phenotypes; clinical studies; clinical guidelines; phenotype-specific therapy.

For citation: Ponomareva I.B., Glotov S.I., Uryasyev O.M., Korshunova L.V., Ermachkova A.N. Modern view on clinical phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):510–517.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-510-517>

For correspondence: Irina B. Ponomareva — e-mail: docib@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 11.12.2023

Accepted 23.12.2023

В последнем обновлении Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2023) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определена как гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты, обострения) вследствие аномалий дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают стойкую, часто прогрессирующую обструкцию дыхательных путей [1]. Отмечается непрерывный рост заболеваемости ХОБЛ — это одна из ведущих причин смертности во всем мире [1–4].

В последние годы был введен термин «фенотип ХОБЛ». Фенотип ХОБЛ — «физическое проявление или биохимическая характеристика в результате взаимодействия между генотипом и окружающей средой». При этом в определении четко указано, что фенотип должен представлять собой подгруппу, оказывающую большое влияние на прогноз (симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания или смерть) [5–12].

В настоящее время фенотипическому подходу в лечении ХОБЛ отводится существенная роль, поскольку идея классифицировать пациентов с ХОБЛ по подгруппам с учетом различного терапевтического и прогностического подхода является перспективной и дает возможность персонализировать лечебные подходы и реабилитационные мероприятия [3, 10, 13–17].

Первые испанские рекомендации по лечению ХОБЛ (GesEPOC) были разработаны в 2012 г., и это была одна из самых ранних попыток внедрить фенотипический подход в клиническую практику [18].

В 2016 г. был опубликован подробный анализ национальных руководств по борьбе с ХОБЛ в Европе и России. Это продемонстрировало высокую вариативность национальных руководств по выявлению фенотипов ХОБЛ, что, вероятно, обусловлено разным временем публикации руководств. Классические фенотипы ХОБЛ в виде бронхитического и эмфизематозного вариантов были признаны в руководствах Чешской Республики, Англии и Уэльса, Польши, Сербии, Швей-

царии, России, Испании; Швеции (только бронхитический) [19, 20].

Первым предложил идею концептуализации различных фенотипов Snider в 1989 г. С помощью непропорциональной диаграммы Венна были представлены 3 классические подгруппы ХОБЛ: хронический бронхит, эмфизема и астма в трех пересекающихся кругах. Известно, что у этих подгрупп пациентов постоянно отмечается обструкция дыхательных путей. Эта концепция была включена в руководящие принципы Американского торакального общества (ATS) по борьбе с ХОБЛ 1995 г. [21]. В Российских федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ также выделены основные фенотипы заболевания (преобладание хронического бронхита, преобладание эмфиземы легких, перекрест бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ и фенотип с частыми обострениями), однако при выборе терапии ключевое значение отводится классификации, предложенной в GOLD редакции 2023 г. [4].

Обобщенная информация по широко распространенным и новым фенотипам ХОБЛ и их определение представлена в таблице.

М. Weatherall и соавт. использовали кластерный анализ для изучения клинических фенотипов в популяции населения с заболеваниями дыхательных путей. В этот анализ были включены 175 пациентов, и идентифицировано 5 клинических фенотипов: 1 — тяжелая и заметно изменяющаяся обструкция дыхательных путей с признаками атопической астмы, хронического бронхита и эмфиземы; 2 — признаки только эмфиземы; 3 — эозинофильное воспаление дыхательных путей; 4 — умеренная обструкция без других фенотипических характеристик; 5 — хронический бронхит у некурящих пациентов [5].

J. Vestbo и соавт. в 2014 г. предложили следующие фенотипы: гиперреактивность бронхов, обратимость в ответ на бронходилататоры, эмфизема, гиперинфляция, кахексия, хронический бронхит, частые обострения и системное воспаление [7].

Определения широко распространенных и возникающих фенотипов ХОБЛ

Definitions of common and emerging COPD phenotypes

Фенотип ХОБЛ COPD phenotype	Определение Definition
Широко распространенные фенотипы ХОБЛ Widespread COPD phenotypes	
Бронхитический Bronchitis	Наличие продуктивного кашля более 3 мес. в году в течение двух или более лет подряд The presence of a productive cough for more than 3 months a year for two or more years in succession
Эмфизематозный Emphysematous	Наличие эмфиземы подтверждено при визуализации The presence of emphysema confirmed during imaging
Астма-ХОБЛ перекрест Asthma-COPD	Стойкое ограничение воздушного потока с несколькими признаками, обычно связанными с астмой, и несколькими признаками, обычно связанными с ХОБЛ (обычно это курильщик-астматик) Persistent airflow restriction with several signs usually associated with asthma and several signs usually associated with COPD (usually an asthmatic smoker)
Частые обострения Frequent exacerbations	Наличие частых обострений (два или более в год) The presence of frequent exacerbations (two or more per year)
Редкие обострения Rare exacerbations	Наличие редких обострений (отсутствие или только одно обострение в год) The presence of rare exacerbations (absence or only one exacerbation per year)
Новые фенотипы ХОБЛ New COPD phenotypes	
Фенотип легочной кахексии Phenotype of pulmonary cachexia	Индекс массы тела ниже 21 кг/м ² Body mass index below 21 kg/m ²
Сочетание ХОБЛ и бронхоэктазов Combination of COPD and bronchiectasis	КТ-подтверждение бронхоэктазов у пациентов с ХОБЛ CT-confirmation of bronchiectasis in patients with COPD
Фенотип эмфиземы с преобладанием в верхней доле The phenotype of emphysema with a predominance in the upper lobe	Результаты компьютерной томографии свидетельствуют о преобладающей эмфиземе верхних долей The results of computed tomography indicate a predominant emphysema of the upper lobes
Фенотип быстрого прогрессирования The phenotype of rapid progression	Быстрое снижение функции легких Rapid decrease in lung function
ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями, или системный фенотип COPD with concomitant diseases or systemic phenotype	Высокое бремя сопутствующих заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистых и метаболических High burden of concomitant diseases, mainly cardiovascular and metabolic
Дефицит α1-антитрипсина α1-antitrypsin deficiency	Генетическое заболевание, обусловленное дефицитом α1-антитрипсина A genetic disease caused by α1-antitrypsin deficiency
ХОБЛ без курения COPD without smoking	Вызвано воздействием биомассы Caused by exposure to biomass

Концепция клинического фенотипа при ХОБЛ учитывает те признаки заболевания (по отдельности или в сочетании), которые описывают различия между индивидуумами с ХОБЛ в отношении параметров, имеющих значение (т.е. симптомов, обострений, ответа на лечение, прогрессирования заболевания или смерти) [22–23]. Эти результаты важны для установления реакции фенотипа на различные фармакологические методы терапии и для обеспечения наиболее подходящего лечения [24–26]. Например, ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт или циломиласт) используются только у пациентов с преобладанием бронхитического фенотипа ХОБЛ, что помогает им снизить вероятность обострений. В то время как пациенты с фенотипом сочетания ХОБЛ и астмы демонстрируют повышенный ответ на ингаляционные кортикостероиды (иГКС) [3, 27]. Назначение муколитиков N-ацетилцистеина 600–1200 мг в сутки, эрдостеина 600 мг в сутки или карбоцистеина 1500 мг в сутки рекомендуется пациентам с ХОБЛ при бронхитическом фенотипе и частых обострениях, особенно если не проводится терапия иГКС [3, 28–31]. Назначение азитромицина в режиме длительной терапии по 250 мг в сутки или 500 мг 3 раза в неделю рекомендовано при фенотипе ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. По некоторым данным, длительная терапия макролидами приводила к снижению частоты обострений ХОБЛ в среднем на 37% по сравнению с плацебо [3, 32, 33]. Значение $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ ранее считалось фактором риска частых обострений ХОБЛ и рассматривалось как показание к назначению комбинированной ингаляционной терапии [34, 35]. В настоящее время такой подход не рекомендуется, поскольку он приводит к развитию нежелательных явлений и удорожанием терапии [3, 36].

Стереотипом пациента с ХОБЛ всегда был пожилой мужчина, однако в последнее время отмечен рост числа курящих женщин, и эпидемиологические оценки показывают, что в настоящее время в некоторых регионах ХОБЛ одинаково распространена среди мужчин и женщин. Более высокая распространенность ХОБЛ у женщин, несмотря на то что женщины курят меньше сигарет, чем мужчины, предполагает, что женщины могут быть более восприимчивы к воздействию сигаретного дыма. С точки зрения клинического «фенотипа» женщины сообщают о более тяжелой одышке, кашле и с большей вероятностью страдают от проблем с психическим здоровьем, а также в целом сообщают о более низких показателях качества жизни по сравнению с мужчинами для данного прогнозируемого ОФВ_1 возраста, количества лет курения и степени эмфиземы. Женщины с ХОБЛ чаще, чем мужчины, испытывают сильную тревогу или депрессию, включая такие тяжелые проявления, как панические атаки. Эти гендерные различия ХОБЛ необходимо учитывать при планировании терапии и программ легочной реабилитации [37].

Использование аналитических подходов, таких как кластерный анализ, продвинуло изучение фенотипов. Они облегчают идентификацию уникальных групп взаимосвязанных переменных в попытке распознать особен-

ности, которые могут относиться как к биологически, так и к клинически значимым исходам основного заболевания [38, 39]. Эти подходы обычно являются результатом использования данных, полученных от больших групп хорошо охарактеризованных пациентов, для выявления взаимосвязи между клиническими переменными и исходами. Одним из таких анализов было исследование ECLIPSE, которое предоставило значительную информацию о предрасположенности определенных пациентов к развитию обострений. Дополнительное исследование по фенотипам и течению ХОБЛ классифицировало группы пациентов с ХОБЛ с обострениями. В этом исследовании 342 пациента с ХОБЛ, которые были госпитализированы с первым обострением, идентифицированы как относящиеся к 3 различным группам ХОБЛ: 1 — «тяжелая респираторная ХОБЛ», характеризующаяся ограничением воздушного потока (среднее ОФВ_1 — 38% от прогнозируемого значения), 2 — «умеренная респираторная ХОБЛ», характеризующаяся более легкой степенью ограничения воздушного потока (среднее ОФВ_1 — 58% от прогнозируемого значения), 3 — «системная ХОБЛ» с аналогичным более мягким ограничением воздушного потока, но с большей долей сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [40–42]. Но есть много других способов классификации фенотипов, например, рентгенологические данные, которые могут быть связаны с некоторыми клиническими особенностями фенотипов ХОБЛ.

В многоцентровом обсервационном исследовании COPDGene выявлялись факторы, связанные с ХОБЛ. Субъектам этого исследования была проведена многодетекторная компьютерная томография легких с измерением процента общего количества эмфиземы легких. Используя данные этого исследования, М.К. Нан и соавторы смогли определить, что как толщина бронхиальной стенки, так и процент общей эмфиземы легких были прогностическим фактором частоты обострений ХОБЛ независимо от тяжести ограничения воздушного потока [43].

Фенотипы ХОБЛ имеют и физиологическое объяснение, и классическая кривая Fletcher–Peto, опубликованная в 1976 г., использовалась для определения фенотипов ХОБЛ на основе прогнозирования скорости снижения функции легких, учитывая взаимосвязь между переменными (ОФВ_1 , возраст, анамнез курения). Некоторые исследователи изучали эти переменные и их взаимосвязь с помощью проспективных исследований. Так, Nishimura и соавт. провели 5-летнее проспективное наблюдательное исследование пациентов с ХОБЛ в Японии с целью выявления переменных, которые могут влиять на скорость прогрессирования ХОБЛ. Они оценивали функцию легких и результаты компьютерной томографии исходно и дважды в год — функцию легких и клинические исходы в течение периода наблюдения. В результате была сформирована когорта с 3 группами: 1) устойчивая функция легких, 2) медленная скорость снижения функции легких (снижение ОФВ_1 на 30 мл в год, 3) быстрая скорость снижения функции легких (снижение ОФВ_1

на 60 мл в год). У пациентов с устойчивой функцией легких было меньше признаков эмфиземы и большее количество циркулирующих эозинофилов крови по сравнению с теми, у кого быстро прогрессировала ХОБЛ, и был самый высокий коэффициент эмфиземы, продемонстрированный на компьютерной томографии [44].

Важным при идентификации фенотипов ХОБЛ является определение циркулирующих эозинофилов, чтобы дифференцировать эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей. В проспективном клиническом исследовании, проведенном Kume с соавт., изучалась распространенность эозинофилии дыхательных путей и реактивность дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ без симптомов и анамнеза астмы в прошлом, а также изучалась связь этих патофизиологических особенностей астмы с ведением пациентов с ХОБЛ. Это было сделано с помощью качественного и количественного анализа мокроты у пациентов с ХОБЛ GOLD 1–3-й стадии. С помощью качественного анализа эозинофилы в мокроте были обнаружены у 65 (50,4%) пациентов из 129. Гиперреактивность дыхательных путей развилась у 46,9% из них, обострения чаще наблюдались при эозинофилии дыхательных путей более низкой степени выраженности без циклесонида, чем при эозинофилии дыхательных путей более высокой степени выраженности с циклесонидом. Это характерные признаки астмы, но они могут развиваться у пациентов с ХОБЛ, у которых нет ни симптомов, связанных с астмой, ни предыдущего диагноза астмы [45].

Еще одной важной фенотипической характеристикой является наличие свистящего дыхания. Известно, что не у всех пациентов с ХОБЛ свистящее дыхание выслушивается, и это может быть еще одним клиническим фенотипом. В Тайваньском ретроспективном многоцентровом исследовании из 1096 пациентов с ХОБЛ только у 424 (38,7%) был фенотип хрипов, причем в этой группе было больше обострений ХОБЛ в течение последнего проанализированного года, чем в группе без хрипов. ОФВ₁ после бронходилатации был ниже у пациентов со свистящим дыханием ($p < 0,001$), что ассоциировало этот фенотип с худшим течением ХОБЛ по сравнению с теми, у кого не было этого симптома [46].

Очень важным при попытке классифицировать пациента по фенотипу является учет истории воздействия табачного дыма и употребления сигарет. Несмотря на то, что курение является основным фактором риска развития ХОБЛ, более четверти пациентов с ХОБЛ некурящие [47, 48].

В корейском когортном исследовании, проведенном W. Ji и соавт. вблизи цементного завода, наблюдались курильщики и некурящие с отсечением 5-летнего анамнеза курения. В группе некурящих ($n = 49$) были более молодые пациенты с более высоким ИМТ по сравнению с другими группами. В группе курильщиков эмфизема была чаще, чем у некурящих, но с пограничной статистической значимостью ($p = 0,051$). В этом исследовании воздействие табачного дыма было тесно связано с фенотипом эмфиземы, в то время как воздействие биомассы (например, цемента) показало меньше эмфиземы и много

структурных изменений легких на объемной компьютерной томографии [49, 50].

Известно, что у больных ХОБЛ снижение функции внешнего дыхания связано со снижением уровня физической активности. Кроме того, низкий уровень физической активности связан с увеличением числа обострений и смертности у больных ХОБЛ [51–53]. Поддержание физической активности является важной целью лечения, подобно прекращению курения у пациентов с ХОБЛ. R. Mesquita с соавт. впервые провели исследование на 1001 пациенте ХОБЛ, в котором применялся кластерный анализ с использованием объективной оценки физической активности [54]. Выявлены четыре группы пациентов ХОБЛ в зависимости от уровня физической активности и малоподвижного образа жизни: 1. «Занятые пчелы» (Busy Bees) — поддерживающие высокий уровень физической активности; 2. «Сидячие физические упражнения» (Sedentary Exercisers) — пациенты, уделяющие меньше времени интенсивной и умеренной физической активности (в основном сидячие физические упражнения) и больше времени сидячему образу жизни (более 11 ч в сутки); 3. «Легкие двигатели» (Light Movers) — пациенты, поддерживающие высокий уровень физической активности; 4. «Домоседы» (Couch Potatoes) — пациенты с низким уровнем физической активности.

Характеристики групп, выявленных в данном исследовании, могут дать важную информацию о том, как планировать режимы физической активности/упражнений для пациентов с ХОБЛ. Увеличение низкоинтенсивной физической активности связано со снижением риска госпитализации пациентов ХОБЛ [55–59].

Важным является выделение ХОБЛ с саркопенией в отдельный фенотип, т.к. эти пациенты имеют худшие клинические исходы, например, прогрессирующее ухудшение функции легких и нарушение физической работоспособности. Саркопения характеризуется дисфункцией и потерей массы скелетных мышц [60–63].

Примечательно, что у некоторых пациентов с ХОБЛ наблюдаются и другие аномалии состава тела, включая ожирение. Считается, что пациенты с фенотипом ХОБЛ с ожирением имеют худшее состояние здоровья и демонстрируют увеличение сопутствующих заболеваний и смертности, снижение толерантности к физической нагрузке и снижение качества жизни. Саркопеническое ожирение (СО) означает сосуществование саркопении и ожирения, т.е. характеризуется как низкой массой скелетных мышц, так и избыточным весом. Фенотип пациентов ХОБЛ с СО представляет собой более сложную воспалительную реакцию с включением перекрестных влияний между системным воспалением и липодистрофией, которая способствует возникновению и развитию СО [52, 64, 65]. Аномальная экспрессия адипоцитокинов, таких как резистин, играет значительную роль в липометаболизме, а также в провоспалительных эффектах [60, 65]. Кроме того, повышенные уровни воспалительных факторов являются критическим проявлением системной воспалительной реакции, при которой

повышенный уровень опухолевых клеток в сыворотке крови — фактор некроза (TNF)- α — является фактором риска дисфункции скелетных мышц [66, 67]. В исследовании Z. Wang у 198 пациентов с ХОБЛ частота распространенности саркопении, ожирения и СО у пациентов с ХОБЛ была 27,27%, 29,8% и 9,6% соответственно. Фенотип пациентов ХОБЛ с СО характеризуется более выраженной одышкой и ухудшением качества жизни. Экспрессия резистина увеличилась у больных СО по сравнению с остальными больными [64].

В последние годы возросло внимание к развитию фенотипа сочетание ХОБЛ и астмы, которые в совокупности могут поражать в общей сложности более 60 млн пациентов во всем мире [68–72].

В 2016 г. было начато исследование NOVELTY, представляющее собой глобальное проспективное наблюдательное 3-летнее исследование с участием 12 000 пациентов из первичной и специализированной клинической практики в 19 странах. Основная цель этого исследования — описать характеристики пациентов, схемы лечения и бремя заболевания с течением времени, а также идентифицировать фенотипы и молекулярные эндотипы, которые связаны с различными последствиями на протяжении всего времени, пока у пациентов подозреваются или даже диагностируются астма и ХОБЛ. Подход А включал 3796 человек (средний возраст 59,5 лет; 54% женщин); подход В включал 2934 пациента (средний возраст 60,7 года; 53% женщин). В каждом из них было выявлено по 6 математически устойчивых кластеров, которые имели перекрывающиеся характеристики (рисунок см. на 2-й стр. обложки). В целом, от 67% до 75% пациентов с астмой были в 3 кластерах, и примерно 90% пациентов с ХОБЛ были в 3 кластерах. Наиболее сильными факторами, определяющими принадлежность к кластеру, были возраст, вес, начало заболевания в детском возрасте, предбронходилататорная ОФВ₁, продолжительность воздействия пыли/курения и количество ежедневных лекарств. Результаты этого исследования позволят точно классифицировать пациентов в соответствии с клиническими исходами и профилями биомаркеров и, следовательно, поддержат разработку передовых персонализированных методов лечения [73–77].

В рекомендациях GOLD 2023 г. ведение стабильной ХОБЛ было пересмотрено: группы А, В, Е теперь используются только для информирования о начальном лечении. Что касается последующего наблюдения, предлагается ориентироваться на 2 фактора: одышку и обострения с различными индивидуальными алгоритмами лечения. Количество эозинофилов в крови вводится в качестве биомаркера вероятности лечения ингаляционными кортикостероидами [22, 78–81].

Фенотипический подход к лечению ХОБЛ оказывает существенное влияние на повседневную практику и изменил нефармакологическое и фармакологическое лечение ХОБЛ за последнее десятилетие [82–83].

Фенотипический подход — это шаг к точной медицине в лечении ХОБЛ с точной идентификацией фенотипов для большей персонализации в терапии. Воз-

можно, через несколько лет некоторые из фенотипов исчезнут из повседневной практики и появятся новые варианты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. [Electronic resource]. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. [Ministry of Health of the Russian Federation [Chronic obstructive pulmonary disease: Clinical guidelines. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://spulmo.ru/upload/kf/HOBL_2023_draft.pdf
3. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2023;33(5):587–594. DOI: [Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [New concept and algorithm for the management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2023;33(5):587–594. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594]
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2022;32(3):393–447. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447]
5. Weatherall M., Travers J., Shirlcliffe P.M., Marsh S.E., Williams M.V., Nowitz M.R., Aldington S., Beasley R. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur. Respir. J.* 2009;34(4):812–8. DOI: 10.1183/09031936.00174408
6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M., Celli B.R., Criner G., Curtis J.L., Fabbri L.M., Goldin J.G., Jones P.W., Macnee W., Make B.J., Rabe K.F., Rennard S.I., Sciurba F.C., Silverman E.K., Vestbo J., Washko G.R., Wouters E. F.M., Martinez F.J. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(5):598–604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC
7. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin. Chest. Med.* 2014;35(1):1–6. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.10.010
8. Murakami Y., Minakata Y., Kato M., Sasaki S., Azuma Y., Kawabe K., Ono H. Determinants of Activity Phenotype in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023;18:1919–1929. DOI: 10.2147/COPD.S421755
9. Guerreiro I., Soccia P.M. Les phénotypes de la BPCO [COPD and phenotypes]. *Rev. Med. Suisse*. 2019;15(671):2082–2086. PMID: 31742938.
10. Speizer F.E., Ware J.H. Exploring different phenotypes of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(2):185–6. DOI: 10.1056/NEJMe1503888
11. Wu J.J., Xu H.R., Zhang Y.X., Li Y.X., Yu H.Y., Jiang L.D., Wang C.X., Han M. The characteristics of the frequent exacerbator with chronic bronchitis phenotype and non-exacerbator phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and system review. *BMC Pulm. Med.* 2020;20(1):103. DOI: 10.1186/s12890-020-1126-x
12. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., de Llano L. A.P. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:1433–1439. DOI: 10.2147/COPD.S159834
13. Трушенко Н.В., Сопова М.И., Сопова В.И. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких — путь к персонализированной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;(3):32–39. [Trushenko N.V., Sopova M.I., Sopova V.I. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes — the Way to Personalized Therapy. *Practical pulmonology*. 2019;(3):32–39. (In Russian)].

14. Alabi F.O., Alkhateeb H.A., DeBarros K.M., Benel B.P.S., Sanchez-Martinez R.L., Zeper M.L., Ismail R.A., Umeh F., Medina-Villanueva N. The heterogeneity of COPD patients in a community-based practice and the inadequacy of the global initiative for chronic obstructive lung disease criteria: a real-world experience. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2021;8(3):396–407. DOI: 10.15326/jcopdf.2021.0229
15. Guerreiro I., Soccal P.M. COPD and phenotypes. *Rev. Med. Suisse.* 2019;15(671):2082–2086.
16. Barnes P.J. Endo-phenotyping of COPD patients. *Expert Rev. Respir. Med.* 2021;15(1):27–37. DOI: 10.1080/17476348.2020.1804364
17. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019;74(7):1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760
18. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Molina J., Almagro P., Quintano J.A., Riesco J.A., Trigueros J.A., Piñera P., Simón A., López-Campos J.L., Soriano J.B., Ancochea J. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Archivos de Bronconeumología*, 2012;48(7),247–257. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.04.001
19. Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N., Halpin D., Cardoso J., Chuchalin A.G., Kankaanranta H., Sandström T., Śliwiński P., Zatloukal J., Blasi F. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016;47(2):625–37. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015
20. Lazic Z., Stankovic I., Milenkovic B., Zvezdin B., Zvezdin B., Hromis S., Jankovic S., Cupurdija V. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021;16:643–654. DOI: 10.2147/COPD.S300693
21. Snider G.L. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;140(3Pt2):S3–8. DOI: 10.1164/ajrccm/140.3_Pt_2.S3
22. Yousuf A., McAuley H., Elneima O., Brightling C.E. The different phenotypes of COPD. *Br. Med. Bull.* 2021;137(1):82–97. DOI: 10.1093/bmb/ldaa043
23. Leung J.M., Obeidat M., Sadatsafavi M., Sin D.D. Introduction to precision medicine in COPD. *Eur. Respir. J.* 2019;53(4):1802460. DOI: 10.1183/13993003.02460-2018
24. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013;41(6):1252–6. DOI: 10.1183/09031936.00118912
25. Siafakas N., Corlateanu A., Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? *COPD*. 2017;14(3):367–374. DOI: 10.1080/15412555.2017.1303041
26. Garcia-Aymerich J., Gómez F.P., Benet M., Farrero E., Basagaña X., Gayete A., Paré C., Freixa X., Ferrer J., Ferrer A., Roca J., Gáldiz J.B., Sauleda J., Monsó E., Gea J., Barberà J.A., Agustí À., Antó J.M. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66(5):430–7. DOI: 10.1136/thx.2010.154484
27. Rizzi A., Amari G., Pivetti F., Delcanale M., Amadei F., Pappani A., Fornasari L., Villetti G., Marchini G., Pisano A.R., Pitozzi V., Pittelli M.G., Trevisani M., Salvadori M., Cenacchi V., Fioni A., Puccini P., Civelli M., Patacchini R., Baker-Glenn C., Van de Poël H., Blackaby W., Nash K., Armani E. Optimization of M₃ Antagonist-PDE4 Inhibitor (MAPI) Dual Pharmacology Molecules for the Treatment of COPD. *J. Med. Chem.* 2023;66(16):11476–11497. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01012
28. Cazzola M., Calzetta L., Page C., Jardim J., Chuchalin A.G., Rogliani P., Matera M.G. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24(137):451–461. DOI: 10.1183/16000617.00002215
29. Poole P., Black P.N., Cates C.J. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(8):CD001287. DOI: 10.1002/14651858.cd001287.pub4
30. Zeng Z., Yang D., Huang X., Xiao Z. Effect of carbocysteine on patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017;12:2277–2283. DOI: 10.2147/COPD.S140603
31. Dal Negro R., Wedzicha J., Iversen M., Fontana G., Page C., Cicerio A.F., Pozzi E., Calverley P. M.A. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur. Respir. J.* 2017;50(4):1700711. DOI: 10.1183/13993003.00711-2017
32. Donath E., Chaudhry A., Hernandez-Aya L.F., Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir. Med.* 2013;107(9):1385–1392. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004
33. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C., Richard Casaburi, Cooper J.A.D., Criner G.J., Curtis J.L., Dransfield M.T., Han M.K., Lazarus S.C., Make B., Marchetti N., Martinez F.J., Madinger N.E., McEvoy C., Niewoehner D.E., Porsasz J., Price C.S., Reilly J., Scanlon P.D., Sciurba F.C., Scharf S.M., Washko G.R., Woodruff P.G., Anthonisen N. R. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011;365(8):689–698. DOI: 10.1056/nejmoa1104623
34. Suissa S., Ernst P. Observational studies of inhaled corticosteroid effectiveness in COPD: lessons learned. *Chest*. 2018;154(2):257–265. DOI: 10.1016/j.chest.2018.04.006
35. Kendzerska T., Aaron S.D., To T., Licskai C., Stanbrook M., Vozoris N.T., Hogan M.E., Tan W.C., Bourbeau J., Gershon A.S. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in older individuals with chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma. A population study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019;16(10):1252–1262. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201902-126OC
36. White P., Thorntoh H., Pinnock H., Georgopoulou S., Booth H.P. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS One*. 2013;8(10):e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221
37. Somayaji R., Chalmers J.D. Just breathe: a review of sex and gender in chronic lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2022;31(163):210111. DOI: 10.1183/16000617.0111-2021
38. Nikolaou V., Massaro S., Fakhimi M., Stergioulas L., Price D. COPD phenotypes and machine learning cluster analysis: a systematic review and future research agenda. *Respir. Med.* 2020;171:106093. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106093
39. Ghebre M.A., Pang P.H., Diver S., Desai D., Bafadhel M., Halder K., Keadze T., Cohen S., Newbold P., Rapley L., Woods J., Rugman P., Pavord I.D., Johnston S.L., Barer M., May R.D., Brightling C.E. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(6):2027–2036.e12. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.013
40. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. *Пульмонология*. 2011;3:113–117. Ovcharenko S.I. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and the ECLIPSE study: preliminary results. *Pul'monologiya*. 2011;3:113–117. (In Russian)].
41. Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O., Crim C., Dawber F., Edwards L., Hagan G., Knobil K., Lomas D.A., MacNee W., Silverman E.K., Tal-Singer R. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoint (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008;31:869–873. DOI: 10.1183/09031936.00111707
42. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A., Locantore N., Müllerova H., Tal-Singer R., Miller B., Lomas D.A., Agustí A., Macnee W., Calverley P., Rennard S., Wouters E.F.M., Wedzicha J.A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
43. Han M.K., Kazerooni E.A., Lynch D.A., Liu L.X., Murray S., Curtis J.L., Criner G.J., Kim V., Bowler R.P., Hanania N.A., Anzueto A.R., Make B. J., Hokanson J.E., Crapo J.D., Silverman E.K., Martinez F.J., Washko G.R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*. 2011;261(1):274–82. DOI: 10.1148/radiol.11110173
44. Nishimura M., Makita H., Nagai K., Konno S., Nasuhara Y., Hasegawa M., Shimizu K., Betsuyaku T., Ito Y.M., Fuke S., Igarashi T., Akiyama Y., Ogura S. Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012;185(1):44–52. DOI: 10.1164/rccm.201106-0992OC
45. Kume H., Hojo M., Hashimoto N. Eosinophil Inflammation and Hyperresponsiveness in the Airways as Phenotypes of COPD, and Usefulness of Inhaled Glucocorticosteroids. *Front Pharmacol.* 2019;25:10:765. DOI: 10.3389/fphar.2019.00765
46. Huang W.C., Tsai Y.H., Wei Y.F., Kuo P.H., Tao C.W., Cheng S.L., Lee C.H., Wu Y.K., Chen N.H., Hsu W.H., Hsu J.Y., Wang C.C., Lin M.S. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015;10:2121–2126. [Electronic resource]. URL: <https://www.semanticscholar.org/reader/4a7bf49b-0caeb6195bd3566568f60157cd030a>
47. González-García M., Torres-Duque C. Wood smoke COPD: a new description of a COPD phenotype? *Eur. Respir. J.* 2014;44(1):261–2. DOI: 10.1183/09031936.00222913

48. Torres-Duque C.A., García-Rodríguez M.C., González-García M. Is chronic obstructive pulmonary disease caused by wood smoke a different phenotype or a different entity? *Arch. Bronconeumol.* 2016;52(8):425–31. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.04.004
49. Ji W., Lim M.N., Bak S.H., Hong S.H., Han S.S., Lee S.J., Kim W.J., Hong Y. Differences in chronic obstructive pulmonary disease phenotypes between non-smokers and smokers. *Clin. Respir. J.* 2018;12(2):66–67. DOI: 10.1111/crj.12577
50. Perret J.L., Abramson M.J. Biomass smoke COPD: A phenotype or a different disease? *Respirology.* 2018;23(2):124–125. DOI: 10.1111/resp.13227
51. Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2019;27(3):367–374. [Ovsyannikov E.S., Budnevsky A.V., Shkatova Ya.S. Evaluation of respiratory muscle training effectiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(3):367–74. (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ2019273367-374.
52. Котляров С.Н., Мотынка К.А. Физическая слабость как фенотип ХОБЛ. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):599–608. [Kotlyarov S.N., Motynga K.A. Physical weakness as COPD phenotype. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2020;8(4):599–608. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ202084599-608
53. Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В. Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):323–331. [Abrosimov V.N., Peregudova N.N., Kosyakov A.V. Evaluation of functional parameters of respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in 6-minute walking test. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2019;7(3):323–31. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ201973323-331
54. Mesquita R., Spina G., Pitta F., Donaire-Gonzalez D., Deering B.M., Patel M.S., Mitchell K.E., Alison J., van Gestel A.J., Zogg S., Gagnon Ph., Abascal-Bolado B., Vagaggini B., Garcia-Aymerich J., Jenkins S.C., Romme E.A., Kon S. S., Albert P.S., Waschki B., Shrikishna D., Singh S.J., Hopkinson N.S., Miedinger D., Benzo R.P., Maltais F., Paggiaro P., McKeough Z.J., Polkey M.I., Hill K., Man W.D.-C., Clarenbach C. F., Hernandez N.A., Savi D., Wootton S., Furlanetto K.C., Cindy Ng L.W., Vaes A.W., Jenkins C., Eastwood P.R., Jarreta D., Kirsten A., Brooks D., Hillman D.R., Sant' Anna T., Meijer K., Dürr S., Rutten E.P., Kohler M., Probst V.S., Tal-Singer R., Gil E.G., den Brinker A.C., Leuppi J.D., Calverley P.M., Smeenk F.W., Costello R.W., Gramm M., Goldstein R., Groenen M.T., Magnussen H., Wouters, E.F., ZuWallack R.L., Amft O., Watz H., Spruit M. A. Physical activity patterns and clusters in 1001 patients with COPD. *Chron. Respir. Dis.* 2017;14(3):256–269. DOI: 10.1177/1479972316687207
55. Vogiatzis I., Nanas S., Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2002;20:12–19. DOI: 10.1183/09031936.02.01152001
56. Sillen M.J., Franssen F.M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Wouters E.F.M., Spruit M.A. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and Mesquita et al. 13 quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial. *Thorax.* 2014;69:525–531. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204388
57. Camillo C.A., Burtin C., Hornikx M., Demeyer H., De Bent K., van Remoortel H., Osadnik C.R., Janssens W., Troosters T. Physiological responses during downhill walking: A new exercise modality for subjects with chronic obstructive pulmonary disease? *Chron. Respir. Dis.* 2015;12:155–164. DOI: 10.1177/147997231557571
58. Spruit M.A., Augustin I.M.L., Vanfleteren L.E., Janssen D.J.A., Gaffron S., Pennings H.-J., Smeenk F., Pieters W., van den Bergh J.J.A.M., Michels A.-J., Groenen M.T.J., Rutten E.P.A., Wouters E.F.M., Franssen F.M.E. Differential response to pulmonary rehabilitation in COPD: multidimensional profiling. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1625–1635. DOI: 10.1183/13993003.00350-2015
59. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-antos E., Balcells E., de Batlle J., Ramon M.A., Rodriguez E., Farrero E., Benet M., Guerra S., Sauleda J., Ferrer A., Ferrer J., Barberà J.A., Rodriguez-Roisin R., Gea J., Agustí A., Antó J.M., García-Aymerich J. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1281–1289. DOI: 10.1183/13993003.01699-2014
60. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160–88. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
61. Sepúlveda-Loyola W., Osadnik C., Phu S., Morita A.A., Duque G., Probst V.S. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11(5):1164–76. DOI: 10.1002/jcsm.12600
62. Sayer A.A., Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing. *Age Ageing.* 2022;51(10):afac220. DOI: 10.1093/ageing/afac220
63. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T., Cooper C., Landi F., Rolland Y., Sayer A.A., Schneider S.M., Sieber C.C., Topinkova E., Vandewoude M., Visser M., Zamboni M. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
64. Wang Z., Zhou X., Deng M., Yin Y., Li Y., Zhang Q., Bian Y., Miao J., Li J., Hou G. Clinical Impacts of Sarcopenic Obesity On Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a Cross-sectional Study. *BMC Pulm. Med.* 2023;23(1):394. DOI: 10.1186/s12890-023-02702-2
65. Sanchez-Rodriguez D., Marco E., Cruz-Jentoft A.J. Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2020;23:127–32. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000621
66. Wu Z., Yang D., Ge Z., Yan M., Wu N., Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J. Thorac. Dis.* 2018;10(8):5086–5099. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.67
67. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 2019;198:160–188. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.013
68. Uchida A., Sakaue K., Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol. Int.* 2018;67(2):165–171. DOI: 10.1016/j.alit.2018.02.002
69. Milne S., Mannino D., Sin D.D. Asthma-COPD overlap and chronic airflow obstruction: definitions, management, and unanswered questions. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(2):483–495. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.10.044
70. Pahu L., Burgel P.R., Roche N., Paillasser J.L., Chanez P. Randomized controlled trials of pharmacological treatments to prevent COPD exacerbations: applicability to real-life patients. *BMC Pulm. Med.* 2019;19(1):127. DOI: 10.1186/s12890-019-0882-y
71. Carolan B.J., Sutherland E.R. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: Recent advances. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;131(3):627–34; quiz 635. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.01.010
72. Fingleton J., Huang K., Weatherall M., Guo Y., Ivanov S., Buijn-zeel P., Zhang H., Wang W., Beasley R., Wang C. Phenotypes of symptomatic airways disease in China and New Zealand. *Eur. Respir. J.* 2017;50(6):1700957. DOI: 10.1183/13993003.00957-2017.S
73. Reddel H.K., de Verdier M.G., Agustí A., Anderson G., Beasley R., Bel E.H., Janson C., Make B., Martin R.J., Pavord I., Price D., Keen C., Gardev A., Rennard S., Sverreus A., Bansal A.T., Brannman L., Karlsson N., Nuevo J., Nyberg F., Young S.S., Vestbo J. Prospective observational study in patients with obstructive lung disease: NOVELTY design. *ERJ Open Res.* 2019;5(1):00036–2018. DOI: 10.1183/23120541.00036-2018
74. Reddel H.K., Vestbo J., Agustí A., Anderson G.P., Bansal A.T., Beasley R., Bel E.H., Janson C., Make B., Pavord I.D., Price D., Rapsomaniki E., Karlsson N., Finch D.K., Nuevo J., de Giorgio-Miller A., Alacqua M., Hughes R., Müllerová H., de Verdier M.G. Heterogeneity within and between physician-diagnosed asthma and/or COPD: NOVELTY cohort. *Eur. Respir. J.* 2021;58(3):2003927. DOI: 10.1183/13993003.03927-2020
75. Hughes R., Rapsomaniki E., Janson C., Keen C., Make B.J., Burgel P.R., Tomaszewski E.L., Müllerová H., Reddel H.K. Frequent productive cough: symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir. Med.* 2022;200:106921. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106921
76. Agustí A., Rapsomaniki E., Beasley R., Hughes R., Müllerová H., Papi A., Pavord I.D., van den Berge M., Faner R. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology.* 2022;27(11):929–940. DOI: 10.1111/resp.14325

77. Hughes R., Rapsomaniki E., Bansal A.T., Vestbo J., Price D., Agustí A., Beasley R., Fageras M., Alacqua M., Papi A., Müllerová H., Reddel H.K. Cluster Analyses From the Real-World NOVELTY Study: Six Clusters Across the Asthma-COPD Spectrum. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023;11(9):2803–2811. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.013
78. David B., Bafadhel M., Koenderman L., De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021;76(2):188–195. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167
79. Papaportfyriou A., Bakakos P., Hillas G., Papaioannou A.I., Loukides S. Blood eosinophils in COPD: friend or foe? *Expert Rev. Respir. Med.* 2022;16(1):35–41. DOI: 10.1080/17476348.2021.2011219
80. Kang H.S., Kim S.K., Kim Y.H., Kim J.W., Lee S.H., Yoon H.K., Rhee C.K. The association between eosinophilic exacerbation and eosinophilic levels in stable COPD. *BMC Pulm. Med.* 2021;21(1):74. DOI: 10.1186/s12890-021-01443-4
81. Segal L.N., Martinez F.J. Chronic obstructive pulmonary disease subpopulations and phenotyping. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141(6):1961–1971. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.035
82. Uwagboe I., Adcock I.M., Bello F.L., Caramori G., Mumby S. New drugs under development for COPD. *Minerva Med.* 2022;113(3):471–496. DOI: 10.23736/S0026-4806.22.08024-7
83. Trinkmann F., Schaefer J., Gawlitza J., Drayss J., Schroeter M., Michels J.D., Akin I., Borggrete M., Saur J. COPD phenotyping and differential therapy can be improved using impulse oscillometry and multiple breath washout testing. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2019;199(9). DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2409

Поступила 11.12.2023

Принята в печать 23.12.2023

Информация об авторах

Пономарева Ирина Борисовна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Глотов Сергей Иванович — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>

Урясьев Олег Михайлович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

Коршунова Людмила Владимировна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>

Ермачкова Анна Николаевна — врач терапевт ГБУЗ Рязанской области «Поликлиника №12», <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>

Information about the authors

Irina B. Ponomareva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Sergey I. Glotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0002-4445-4480>

Oleg M. Uryasyev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0001-8693-4696>

Lyudmila V. Korshunova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.Y. Garmash, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, <https://orcid.org/0000-0003-0945-0772>

Anna N. Ermachkova — general practitioner of the State Medical Institution of the Ryazan region Polyclinic No. 12, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3414>

Оригинальные исследования

© БОТАШЕВ Р.Н., 2024

Боташев Р.Н.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ОТ ИСТОКОВ ДО НАШИХ ДНЕЙ

РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск, Россия

Варикозная болезнь вен нижних конечностей является распространенной проблемой в настоящее время. В разных странах приблизительно 25–30% женщин и 10–15% мужчин страдают этим заболеванием. Хирургические методы занимают особое место в лечении таких пациентов. В настоящее время, несмотря на развитие эффективных малоинвазивных эндовазальных методик, по-прежнему врачи сталкиваются с рецидивом заболевания вследствие недостаточной радикальности вмешательства, а также естественного течения варикозной болезни как генетически детерминированного, что требует дальнейшего поиска решений по улучшению результатов лечения. В статье описана история развития хирургических методов, включая первые упоминания этого заболевания, перевязку сосудов, флебэктомию, малоинвазивные и прочие методики.

Ключевые слова: варикозная болезнь; флебэктомия; склеротерапия; радиочастотная абляция; эндовазальная лазерная облитерация.

Для цитирования: Боташев Р.Н. Хирургическое лечение пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей от истоков до наших дней. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):518–522. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-518-522>

Для корреспонденции: Боташев Ренат Нюралиевич — e-mail: renzik84@mail.ru

Renat N. Botashev

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH VARICOSE VEIN DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES: FROM ORIGINS TO PRESENT DAY

Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital, Cherkessk, Russia

Varicose vein disease of the lower extremities is a common problem today. In various countries, approximately 25–30% of women and 10–15% of men suffer from this condition. Surgical methods hold a special place in the treatment of such patients. Currently, despite the development of effective minimally invasive endovenous techniques, doctors still face recurrences of the disease due to insufficiency of radical surgery, as well as the natural progression of varicose vein disease as genetically determined, which necessitates further exploration for solutions to improve treatment outcomes. The article describes the history of the development of surgical methods, including the first mentions of this disease, vessel ligation, phlebectomy, minimally invasive techniques, and others.

Key words: varicose vein disease; phlebectomy; sclerotherapy; radiofrequency ablation; endovenous laser obliteration.

For citation: Botashev R.N. Surgical treatment of patients with varicose veins of the lower extremities from the origins to the present day. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):518–522. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-518-522>

For correspondence: Renat N. Botashev — e-mail: renzik84@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.02.2024

Accepted 23.04.2024

Варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) является одним из наиболее частых заболеваний, от которого страдают миллионы людей во всем мире [1]. В России общая и первичная заболеваемость варикозной болезнью в 2022 г. составляла 778,9 и 140,9 на 100 тыс. населения соответственно. Количество операций в 2022 г. по поводу варикозной болезни составило 54 236, что на 15,5% больше, чем в 2021 г. (46 962 операций) [2].

История диагностики и лечения пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей насчитывает тысячелетия. В папирусе Эберса (около 1550 г. до н.э.) упоминается это заболевание и описываются «извилистые,

плотные вены, с множеством узлов», при этом не рекомендуется проведение каких-либо хирургических вмешательств [3]. Первая иллюстрация варикозно расширенных вен была найдена поблизости горы Акрополис (Афины), датируется IV веком до нашей эры и связана с именем врача Аминос [4].

Гиппократ (460–377 гг. до н.э.) отмечал взаимосвязь между варикозным расширением вен и образованием трофических язв. Он рекомендовал использовать бинтование ног для обеспечения надежной компрессии, а также выполнять пункции варикозных узлов; в некоторых случаях отдавал предпочтение лечению раскаленным железом. Одним из первых заметил, что варикозная

болезнь чаще встречалась у взрослых людей, особенно у воинов, которые находились долгое время верхом на лошади [5, 6].

Два врача, которые знамениты тем, что впервые начали вскрывать человеческие трупы и заложили основы патологической анатомии и стали основателями Александрийской медицинской школы — Герофил (335–280 гг. до н.э.) и Эрасистрат (304/303–250/249 гг. до н.э.) — научились перевязывать кровеносные сосуды с целью остановки кровотечения еще до н.э. [7]. Это послужило толчком к дальнейшему развитию оперативных вмешательств.

Знаменитый римский ученый-энциклопедист Авл Корнелий Цельс (25 г. до н.э. — 50 г. н.э.) лечил пациентов с варикозным расширением вен хирургическим методом — удалением узлов крючком с перевязкой сосуда или прижиганием. А трофические язвы обрабатывал извесью и накладывал повязки [8]. Он заложил основы для дальнейшего развития флебологии. После него Клавдий Гален (129–216 гг.) тоже описал операцию удаления варикозно-расширенных вен специальным крючком после разреза тканей над поверхностью узла [9].

Известный греческий хирург и акушер Павел Эгинский (ок. 625–690 гг.) выдвигал предположение о необходимости перевязки и удаления большой подкожной вены. Многие его труды легли в основу сочинений арабского врача Абу-ль-Касим аз-Захрави (936–1013 гг.), который продолжил исследования в лечении таких больных [10].

Подробное анатомическое описание венозной системы продемонстрировали Леонардо да Винчи (1452–1519 гг.), Андреас Везалий (1514–1564 гг.), а сведения о присутствии клапанов в просвете вен были впервые упомянуты в работах Джованни Баттиста Канано (1515–1579 гг.), Андреа Цезальпино (1524/1525–1603 гг.), Иеронима Фабриция (1533–1619 гг.). Фабриций также описал хирургическое лечение больных варикозным расширением вен в своей книге «Opera chirurgica», опубликованной в 1593 г. [3]. Его ученик Уильям Гарвей (1578–1657 гг.) выдвинул теорию кровообращения и привел экспериментальные доказательства в ее пользу, опубликовав монументальный труд «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» (*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*) в 1628 г. во Франкфурте [11]. Эта работа повлияла на дальнейшее развитие представлений о патофизиологии варикозной болезни.

Первым, кто подробно описал опыт перевязки большой подкожной вены (БПВ), был Амбруаз Паре (1510–1590 гг.) [12]. Английский хирург Ричард Уайзман (1622–1676 гг.) использовал термин «варикозная язва» у пациентов с ВБВНК с трофическими изменениями. Он был противником хирургического лечения больных, за исключением тяжелых случаев [13]. Профессор кафедры анатомии Московского университета Юстус Христиан Лодер (1753–1832 гг.) в 1803 г. впервые описал сосуды, связывающие поверхностную венозную систему с глубокой (перфорантные вены) [14]. В то время распространение хирургического лечения было ограничено появле-

нием инфекционных осложнений, выраженным болевым синдромом у пациентов, а также отсутствием значимого клинического эффекта от операции. С развитием медицины в целом и внедрением в клиническую практику методов асептики, антисептики, анестезии риск хирургических вмешательств снижался, и их доступность увеличивалась.

Хотя Амбруаз Паре был первым, кто описал методу перевязки БПВ, эта операция носит имя других врачей — в России ее выполнил выпускник Военно-медицинской академии, заведующий хирургическим отделением Обуховской больницы в Санкт-Петербурге Алексей Алексеевич Троянов (1848–1916 гг.), представивший 4 мая 1890 г. на заседании врачей Обуховской больницы успешный опыт лечения больных, которым в 1888 г. сделал перевязку БПВ и трансплантацию кожи по Tiersch в область трофических язв [15, 16]. В Германии впервые перевязку БПВ осуществил Фридрих Тренделенбург (1844–1925 гг.), в 1890 г. он указал свой опыт в статье. Тренделенбург выполнил перевязку на границе средней и нижней трети бедра, используя продольный разрез [17]. Шесть лет спустя, в 1896 г., опубликована статья Уильяма (Джерри) Мура (1859–1927 гг.), который предложил некоторые модификации операции, наиболее важной из которых было лигирование и рассечение БПВ чуть ниже сафено-фemorального соустья (так называемое высокое лигирование) [18]. Исследования продолжил американский хирург Джон Хоманс (1877–1954 гг.), который также пришел к выводу, что причиной образования трофических язв голени является рефлюкс в бассейне БПВ [19].

Операция Троянова–Тренделенбурга выдержала испытание временем, и сегодня продолжает выполняться в клинической практике. Однако в более поздних наблюдениях после изолированной кроссэктомии наблюдались рецидивы ВБВНК. Дополнительное выполнение флeбэктомии уменьшило количество рецидивов [20].

Отто Вильгельм Маделунг (1846–1926 гг.) описал полное удаление БПВ через длинный разрез на бедре и голени [21]. Однако позже от этого метода отказались из-за высокой травматичности и летальности пациентов. Келлер в 1905 г. представил хирургическому сообществу первое эндоваскулярное удаление варикозных вен с помощью специальной проволоки из нескольких разрезов [22]. Бэбкок в 1907 г. усовершенствовал эту методику и предложил удаление варикозных поверхностных вен с помощью зонда [23]. В наши дни методика флeбэктомии по Бэбкоку, а также кроссэктомия по Троянову–Тренделенбургу считаются обязательными компонентами комбинированной флeбэктомии.

В последующие десятилетия операции при варикозном расширении вен проводились и изучались многими известными отечественными хирургами (В.А. Оппель, А.М. Заблудовский, С.П. Федоров, С.И. Спасокукоцкий, Э.Р. Гессе, С.С. Гирголав, В.А. Шаак, А.В. Мартынов). В 20-е годы XX века тема хирургического лечения пациентов с ВБВНК большого развития не получила, хотя возникали оригинальные идеи и находили свою

реализацию: перемещение измененной БПВ под фасцию (Г.А. Валяшко), наложение сафено-бедренного анастомоза для предотвращения ретроградного кровотока (В.А. Шаак) [24].

На дальнейшее развитие хирургии вен повлияли внедрение рентгенологических методов изображений вен — флебографии (Г.Н. Рейнберг, А.С. Золотухин, П.Н. Мазеев); серия фундаментальных физиологических исследований (А.Д. Аденский, Н.Н. Савицкий, В.А. Вальдман) и обширные анатомические исследования венозной системы (В.Н. Шевкуненко, М.Д. Злотников, Б.Н. Долго-Сабуров). Флебография стала одним из основных методов в диагностике венозного тромбоза, благодаря чему с 60-х годов XX века был достигнут весомый прогресс в понимании патогенеза заболевания. Ультразвуковой метод исследования вен нижних конечностей в нашей стране впервые применили в 70-х годах прошлого столетия. В наши дни цветное дуплексное сканирование является основным инструментальным методом в диагностике пациентов с различными формами ВБВНК и тромботическими осложнениями.

Фрэнсис Ринд (1803–1861 гг.) в 1845 г. изобрел иглу для подкожных инъекций — это привело к развитию склеротерапии. Первая попытка склерозирования варикозных вен была предпринята французом Шарлем-Габриэлем Правазом (1791–1853 гг.). Он ввел в вены перхлорид железа. Из-за неудовлетворительных результатов, инфекции и нагноения подобное лечение не пользовалось большой популярностью и даже было осуждено на хирургическом конгрессе в Лионе в 1894 г. [4]. После 1911 г., когда была доказана безопасность манипуляции, склерозирование вен стало более популярной методикой. Однако страх перед смертельной эмболией удерживал врачей от ее использования. Постепенно была установлена его эффективность и метод вновь завоевал доверие, что привело к тому, что в 30-х годах XX века он даже стал методом выбора [25]. Стюарт Макаусланд стал первым использовать пенную склеротерапию для лечения пациентов с сосудистыми звездочками и телеангиэктазиями [26]. В течение следующих шести десятилетий продолжались разработки и исследования новых склерозирующих препаратов. В настоящее время рассматриваемый вид устранения подкожных вен используется в двух различных модификациях: пенообразная (*foam-foam*) микросклеротерапия и успешно внедренная во многих странах эхо-контролируемая склерооблитерация.

В середине XX века наряду с классической комбинированной флебэктомией появились методики изолированного воздействия на варикозно-трансформированные вены нижних конечностей. К. Firt, L. Heigal, D. Jrivora предложен метод электрокоагуляции. Первую официальную операцию с использованием радиочастотной абляции (РЧА) провел Р. Mulkens, который со своей группой хирургов прооперировал 8 пациентов в сочетании с минифлебэктомией [27]. Используемая тогда система имела рабочую температуру от 70–90 °С. Ей на смену вышла доработанная версия VNUS Closure Fast с более высокой температурой воздействия до 120 °С, что позволило по-

высить эффективность лечения до 98% и при этом уменьшить время проведения процедуры на несколько минут. Технология проведения РЧА основана на эффекте радиочастотной энергии, вырабатываемой в генераторе, которая подается катетерному электроду. Таким образом температура кончика электрода доходит до 120 °С, что в итоге приводит к необратимой денатурации коллагена венозной стенки [28]. Первые результаты, опубликованные в 1966 г., были связаны с ожогами кожи, повреждением подкожного и малоберцового нервов, с флебитом и раневой инфекцией. Это привело к использованию искусственного ограничения повреждения перивенозной ткани с помощью тумесцентной анестезии, благодаря которой сведены к минимуму неблагоприятные последствия [29–31].

В 60-е годы XX века флеболог R. Muller внедрил амбулаторную минифлебэктомию из микроразрезов, что позволило удалять любые варикозные притоки с отменным эстетическим результатом под местной анестезией [32]. Z. Varady разработал метод минифлебэктомии проколом иглой с помощью флебодиссектора. По его мнению, после устранения варикозно-расширенных притоков несостоятельный ранее ствол БПВ «восстанавливал» свою прежнюю функцию, уменьшаясь при этом в диаметре [33]. Несколько позже Р. Pittaluga дал обоснование методу, доказав, что после минифлебэктомии стволовой рефлюкс исчезает более чем в половине случаев [34].

В 1985 г. был разработан метод криоэкстракции варикозно-расширенных вен — криостриппинг, принцип которого основан на быстром расширении исходно сжатых газов N₂O или CO₂ в результате охлаждения кончика зонда до –85 °С. Безусловным позитивным моментом рассматриваемой методики является отсутствие необходимости в дополнительном разрезе для лигирования БПВ в области СФС. Также это приводит к меньшей вероятности повреждения перивазально расположенных нервов и лимфатических сосудов [35].

Одновременно с разработкой РЧА было продемонстрировано, что эндовенозные лазеры также эффективно закрывают БПВ за счет термического повреждения эндотелия. Была проведена процедура, аналогичная РЧА, и вместо электрода-катетера использовалось лазерное волокно. В 1999 г. С. Wone сообщил о первом опыте использования методики эндовенозной лазерной облитерации [36]. Метод успешно развивался, однако вскоре были выявлены существенные недостатки, такие как перфорация вен, тромбоз и болевой синдром в послеоперационном периоде, обусловленный высокой проникающей способностью коротких волн излучения (810, 940 и 980 нм). В наши дни классический вариант эндовенозной лазерной облитерации представляет прибор с длиной волны 1470 нм [37].

С изобретением световода с круговой эмиссией лазерного излучения и системы центрирования волокна в просвете вены болевой синдром в послеоперационном периоде значительно снизился. Использование подобного световода приводит к меньшей карбонизации кончика волокна, что позволяет избежать вероятности возникно-

вения высокой внутрисосудистой температуры во время лазерной облитерации на ствол вены. Особенно актуально это при эндовазальной облитерации надфасциально расположенных притоков БПВ и малой подкожной вены (МПВ) [38]

По данным ряда авторов, реканализация БПВ через год после ЭВЛО регистрируется в 9,6–10,5%, МПВ — в 5–6% [39]. Наиболее частым осложнением ЭВЛО является поверхностный тромбофлебит (четверть случаев), тромбоз глубоких вен развивается в 2,5–4% случаев. Кроме того, у некоторых пациентов после операции отмечались гематомы, парестезии, а также выраженное уплотнение паравазальных тканей [37,38].

В настоящее время в технологии эндовазальной термической абляции активно исследуется методика эндовазальной абляции паром, эффективность которой достигает 96%. При использовании этого метода происходит обширная деструкция венозной стенки. По протоколу использования эндовазальной абляции паром практически не отличается от других термических методов облитерации [39, 40].

Помимо вышеупомянутых методик существуют еще другие операции, которые в настоящий момент не накопили достаточное количество данных об эффективности и безопасности. Первая из них — система ClariVein, разработана в 2005 г. радиологом Т. Michael, суть которой заключается в механическом повреждении венозной стенки специальным вращающим катетером с последующим проведением катетерной склерооблитерации. Данная операция не требует анестезии, исключает повреждение окружающих тканей, уменьшает возможность процедурной и постпроцедурной боли [41]. Другая методика основана на введении цианоакрилатного клея в просвет вены. Здесь также не требуется применения тушементной анестезии, однако необходимы дальнейшие исследования безопасности и эффективности [42, 43].

Заключение

Различные оперативные вмешательства по поводу варикозного расширения вен на протяжении веков сменяли друг друга, флебологи, внедряя новые методы, стремились к снижению количества осложнений, риска рецидива заболевания, улучшению качества жизни и отдаленных результатов. Однако до сих пор, даже с развитием современных миниинвазивных методов, хирурги сталкиваются с вопросами эффективности и достаточности лечения пациентов с ВБВНК, что подчеркивает особую актуальность проблемы и требует продолжения исследований.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baylis R.A., Smith N.L., Klarin D. et al. Epidemiology and Genetics of Venous Thromboembolism and Chronic Venous Disease. *Circ. Res.* 2021;128(12):1988–2002. DOI: 10.1161/CIRCRESA-NA.121.318322
2. Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Юрлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия. 2022. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М., НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России. 2023. [Bokeria L.A., Milievskaya E.B., Pryanishnikov V.V., Yurlov I.A. Cardiovascular surgery. 2022. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow, NMIC SSH named after A.N. Bakulev of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2023. (In Russian)].
3. Major R.H. A History of Medicine. Oxford: Blackwell, 1954.
4. van den Bremer J., Moll F.L. Historical overview of varicose vein surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2010;24(3):426–32. DOI: 10.1016/j.avsg.2009.07.035
5. Jones W.H.S. Hippocrates with an English translation. London: William Heinemann, 1923.
6. Adams F. The genuine works of Hippocrates. Baltimore: Williams and Wilkins. 1939. Royle J, Somjen GM. Varicose veins: Hippocrates to Jerry Moore. *ANZ J. Surg.* 2007;77(12):1120–7. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2007.04331.x
7. Majno G. The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1975.
8. Anning S.T. Historical aspects. In: Dodd H, Cockett FB eds. The Pathology and Surgery of Veins of the Lower Limb. *Edinburgh: Livingstone*, 1956.
9. Rose S.S. Historical development of varicose vein surgery. In: Goldman M.P., Weiss R.A., Bergan J.J. eds. Varicose Veins and Telangiectasia, Diagnosis and Treatment. 2nd ed. St. Louis: Quality Medical Publishing. 1999.
10. Lascaratos J., Liapis C., Kouvaraki M. Surgery on varices in Byzantine times (324–1453 CE). *J. Vasc. Surg.* 2001;33(1):197–203. DOI: 10.1067/mva.2001.107990
11. Harvey W. Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguini in animalibus. Frankfurt: W. Fitzer. 1628.
12. Menzies J.O. Presidential address. Let us forget: the contributions of Andreas Vesalius and Ambroise Paré to my surgical practice. *Am. J. Surg.* 1999;178(2):85–91. DOI: 10.1016/s0002-9610(99)00138-5
13. Browse N.L., Burnand K.G., Irvine A.T., Wilson N.M. Milestones, Pebbles, and Grains of Sand. Diseases of the Veins. 2nd ed. London: Arnold. 1999.
14. Бокерия Л.А., Михайличенко М.В., Прыдко С.И. Хирургическое лечение больных с варикозной болезнью нижних конечностей. Эволюция проблемы — прошлое и настоящее. *Анналы хир.* 2014;4:5–12. [Bokeria L.A., Mikhailichenko M.V., Pryadko S.I. Surgical treatment of patients with varicose veins of the lower extremities. The evolution of the problem is past and present. *Annals of Hir.* 2014;4:5–12. (In Russian)].
15. Троянов А.А. Демонстрация больной с перевязкой v. saphena majoris и с последующей прививкой кожи по Tiersch на варикозные язвы голени. Протоколы врачебн. засед. в Городской Обуховской больнице от 4 мая 1890 г. *Больничная газета Боткина*. 1891;1. [Trojanov A.A. Demonstration of a patient with v. saphena majoris ligation and subsequent skin grafting by Thiersch for varicose ulcers of the shin. Medical protocols, the meeting, to Gorodsk. Obukhov Hospital dated May 4, 1890. *Botkin's sick newspaper*. 1891;1. (In Russian)].
16. Хубулава Г.Г., Шайдаков Е.В., Сазонов А.Б. История российской флебологии: А.А. Троянов. *Флебология*. 2010;4(4):38–41. [Khubulava G.G., Shaïdakov E.V., Sazonov A.B. From the history of Russian phlebology: A.A. Troyanov. *Flebologiya*. 2010;4(4):38–41. (In Russian)].
17. Trendelenburg F. Ueber die Unterbindung der Vena saphena magna bei unterschenkelvaricen. *Beitr. Klin. Chir.* 1890;7:195–210.
18. Moore W. The operative treatment of varicose veins, with special reference to a modification of Trendelenburg's operation. *Intercolonial Med. J. Aust.* 1896;1:393–397.
19. Homans J. The aetiology and treatment of varicose ulcers of the leg. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1917;24:300–311.
20. McMullin G.M., Coleridge Smith P.D., Scurr J.H. Objective assessment of high ligation without stripping the long saphenous vein. *Br. J. Surg.* 1991;78:1139–1142.
21. Madelung O.W. Ueber die ausschaltung vericen an den unteren extremitaeten. *Gesellsch Chir* 1884. XIII:114.
22. Keller W. A new method of extirpating the internal saphenous and similar veins in varicose conditions: a preliminary report. *N.Y. Med. J.* 1905;82:385–6.
23. Babcock W. A new operation for the extirpation of varicose vein of the leg. *N.Y. Med. J.* 1907;86:153–6.
24. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. и др. Становление и развитие отечественной флебологии: ретроспективный

- анализ и взгляд в будущее. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2018;13(1):3–7. [Shevchenko Yu.L., Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G. et al. Formation and development of domestic phlebology: a retrospective analysis and a look into the future. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2018;13(1):3–7. (In Russian)].
25. Fegan W.G. Continuous compression technique of injecting varicose veins. *Lancet*. 1963;2:109–112.
 26. McAusland S. The modern treatment of varicose veins. *Med Press Circ* 1939;201:404–410.
 27. Mulkens P.J. Treatment of superficial refluxing veins with the VNUS closure vein treatment system. *Vasomed*. 1999;1:40.
 28. Kianifard B., Holdstock J.M., Whiteley M.S. Radiofrequency ablation (VNUS closure) does not cause neo-vascularisation at the groin at one year: results of a case controlled study. *Surgeon*. 2006;4:71–4.
 29. Olgin J.E., Kalman J.M., Chin M. et al. Electrophysiological effects of long, linear atrial lesions placed under intracardiac ultrasound guidance. *Circulation*. 1997;96:2715–2721.
 30. Politowski M., Zelazny T. Complications and difficulties associated with electrocoagulation treatment of varices of lower extremities [in Polish]. *Pol. Przegl. Chir*. 1966;38:519–522.
 31. Klein J.A. Anesthesia for liposuction in dermatologic surgery. *J. Dermatol. Surg. Oncol*. 1988;14:1124–1132.
 32. Muller R. Traitement des varices par la phlebectomie ambulatoire. *Phlebol*. 1966;19:277.
 33. Varady Z. Modifikation der Varizenoperation zur gefahrlosen ambulanten Behandlung. *Ergebnisse der Angiologie*. 1977;19.
 34. Pittaliga P., Rea B., Barbe R. Method ASVAL (Alaition Selective des Varices sous Anesthésie Locale): principes et rezultats preliminaires. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2005;30(4):44.
 35. Stotter L. Comparative outcomes of radiofrequency endoluminal ablation, imagination stripping, and cryostripping in the treatment of great saphenous vein insufficiency. *Phlebology*. 2006;21:60–5.
 36. Bone C. Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo: estudio preliminary. *Rev. Patol. Vasc*. 1999;5:35–46.
 37. Мазайшвили К.В., Акимов С.С., Хлевтова Т.В., и др. Случайности, опасности, врачебные ошибки и осложнения при эндовенозной лазерной облитерации у пациентов варикозной болезнью. *Флебология*. 2017;11(1):37–46. [Mazaishvili K.V., Akimov S.S., Khlevtova T.V., et al. Accidents, dangers, medical errors and complications of endovenous laser obliteration in patients with varicose veins. *Phlebology*. 2017;11(1):37–46. (In Russian)].
 38. Мазайшвили К.В., Акимов С.С., Семкин В.Д. и др. Структура и особенности осложнений эндовенозной лазерной облитерации. *Флебология*. 2017;11(4):212–7. [Mazaishvili K.V., Akimov S.S., Semkin V.D. et al. Structure and features of complications of endovenous laser obliteration. *Phlebology*. 2017;11(4):212–7. (In Russian)].
 39. Proebstle T.M., Krummenauer F., Gul D., Knop J. Nonocclusion and early reopening of the great saphenous vein after endovenous laser treatment is fluence dependent. *Dermatol. Surg*. 2004;30(2–1):174–8.
 40. Milleret R., Huot L., Nicolini P. et al. Great saphenous vein ablation with steam injection: results of a multicentre study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 2013;45(4):391–6. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.01.027. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23410966
 41. Mueller R.L., Raines J.K. ClariVein mechanochemical ablation: background and procedural details. *Vasc. Endovascular. Surg*. 2013;47(3):195–206. DOI: 10.1177/1538574413477216
 42. Joh J.H., Joo S.H. Complex Hypersensitivity and Irritation Reaction (CHAIR) Phenomenon after Cyanoacrylate Closure of Varicose Vein. *Vasc. Specialist Int*. 2023;25:39:27. DOI: 10.5758/vsi.230062
 43. Almeida J.I., Javier J.J., Mackay E. et al. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord*. 2013;1(2):174–80. DOI: 10.1016/j.jvsv.2012.09.010

Поступила 09.02.2024
Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторе

Боташев Ренат Нюралиевич — врач, сердечно-сосудистый хирург
Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница

Information about the author

Renat N. Botashev — cardiovascular surgeon, Karachay-Cherkess
Republican Clinical Hospital

Титова Е.А.¹, Лысенко Т.А.², Коблов А.Г.²

ПРОКАЛЬЦИТОНИН ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19), ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, СЕПСИСОМ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

²КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул», Барнаул, Россия

Цель. Изучение прокальцитонина (ПКТ) для оценки эффективности диагностики пневмонии и сепсиса, осложнивших новую коронавирусную инфекцию, у больных сахарным диабетом и без сахарного диабета. **Материал и методы.** Обследованы 65 больных новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, сепсисом, среди которых были больные с сахарным диабетом 2-го типа ($n = 35$, 53,8%). У 20 (30,8%) больных сахарным диабетом были осложнения (диабетические микроангиопатии и макроангиопатии). Возраст больных варьировал от 42 до 89 лет. Определение ПКТ проводилось на автоматическом иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 (Hitachi High-Technologies Corporation 24-14, 2020). Референсный интервал для ПКТ составляет 0–0,046 нг/мл. **Результаты.** Уровни ПКТ у больных новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, сепсисом в сочетании с сахарным диабетом ($1,7 \pm 1,47$ нг/мл), и у больных без сахарного диабета ($3,1 \pm 2,96$ нг/мл) не различались. Уровень ПКТ у больных новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с сахарным диабетом и диабетическими микроангиопатиями, превышал уровень ПКТ у больных без диабетических микроангиопатий. **Заключение.** Уровень ПКТ не отличался у больных новой коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией, сепсисом в сочетании с сахарным диабетом, и без сахарного диабета. То есть ПКТ является универсальным маркером тяжести бактериальной инфекции, независимо от наличия сахарного диабета.

Ключевые слова: прокальцитонин; новая коронавирусная инфекция; сахарный диабет; микроангиопатии.

Для цитирования: Титова Е.А., Лысенко Т.А., Коблов А.Г. Прокальцитонин при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной пневмонией, сепсисом, у больных сахарным диабетом. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):523–528. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-523-528>

Для корреспонденции: Титова Елена Александровна — e-mail: tea6419@yandex.ru

Elena A. Titova¹, Tatyana A. Lysenko², Andrey G. Koblov²

PROCALCITONIN IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) COMPLICATED BY PNEUMONIA AND SEPSIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Regional State Budgetary Healthcare institution «City Hospital No.5, Barnaul», Barnaul, Russia

Objective: to study procalcitonin (PCT) for evaluating the effectiveness of diagnosing pneumonia and sepsis complicating new coronavirus infection in patients with diabetes mellitus and those without it. **Materials and Methods.** A total of 65 patients with new coronavirus infection complicated by pneumonia and sepsis were examined, including 35 patients with type 2 diabetes (53.8%). Among the diabetic patients, 20 (30.8%) had complications (diabetic microangiopathies and macroangiopathies). The age of the patients ranged from 42 to 89 years. PCT levels were determined using an automatic immunochemical electrochemiluminescent analyzer Cobas e 411 (Hitachi High-Technologies Corporation 24-14, 2020). The reference interval for PCT is 0–0.046 ng/ml. **Results.** PCT levels in patients with new coronavirus infection complicated by pneumonia and sepsis combined with diabetes (1.7 ± 1.47 ng/ml) did not differ from those in patients without diabetes (3.1 ± 2.96 ng/ml). However, PCT levels in patients with new coronavirus infection complicated by pneumonia and sepsis combined with diabetes and diabetic microangiopathies were higher than those in patients without diabetic microangiopathies. **Conclusion.** PCT levels did not differ between patients with new coronavirus infection complicated by pneumonia and sepsis in combination with diabetes and those without diabetes. Thus, PCT serves as a universal marker of the severity of bacterial infection, regardless of the presence of diabetes.

Key words: procalcitonin; new coronavirus infection; diabetes mellitus; microangiopathies.

For citation: Titova E.A., Lysenko T.A., Koblov A.G. Procalcitonin in new coronavirus infection (COVID-19), complicated by pneumonia, sepsis, in patients with diabetes mellitus. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):523–528. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-523-528>

For correspondence: Elena A. Titova — e-mail: tea6419@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 22.12.2023

Accepted 16.01.2024

Прокальцитонин (ПКТ) является биомаркером диагностики распространенности бактериальной инфекции до септических осложнений и маркером эффективности лечения [1, 2]. Повышение ПКТ при новой коронавир-

ной инфекции указывает на присоединение пневмонии, сепсиса [3].

Наиболее распространенной зарегистрированной сопутствующей патологией при коронавирусной инфек-

ции был сахарный диабет (СД) [4]. Пациенты с СД имеют высокий риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2, тяжелого течения заболевания и смерти [5]. СД сопровождается развитием диабетических микроангиопатий (а именно ретинопатией и нефропатией) и макроангиопатий (атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний). Эти осложнения во многих случаях определяют исходы болезни [6].

Целью исследования явилось определение значимости ПКТ для диагностики респираторных бактериальных осложнений при Covid-19 у больных СД.

Материал и методы

Обследовано 65 больных. Пациенты находились на лечении в пульмонологических отделениях, отделения анестезиологии-реанимации КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» в период с января 2021 по декабрь 2021 г. Возраст больных — от 42 до 89 лет, средний возраст — $67,3 \pm 1,46$ года. Среди них было 29 мужчин (44,6 %), женщин — 36 (55,4%). Все больные были разделены на группы: больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД ($n = 35$, 53,8%)

и больные Covid-19, осложненной пневмонией, сепсисом без СД ($n = 30$, 46,2%). Среди всех больных СД были только больные СД 2-го типа. Возраст больных сахарным диабетом составил $68,8 \pm 1,80$ года, а больных без СД — $65,2 \pm 2,30$ ($p > 0,05$).

Характеристики пациентов СД и без СД на момент включения в исследование представлены в табл. 1.

Больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и без СД различались по полу. Среди больных с СД женщин было больше. Среди больных без СД было больше мужчин. Среди больных СД чаще встречались больные с ожирением. Пациенты COVID-19 в сочетании с СД и без СД по степени тяжести COVID-19, тяжести пневмонии, частоте сепсиса и смертельных исходов не различались. У больных СД выявлены диабетические микроангиопатии.

Среди всех больных COVID-19 в сочетании с СД и без СД при анализе результатов выделены 6 групп.

1-ю группу составили больные COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД ($n = 20$, 30,8%); 2-ю группу — больные COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пнев-

Таблица 1. Характеристика больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом в сочетании с СД и без СД

Table 1. Characteristics of COVID-19 Patients Complicated by Pneumonia and Sepsis, with and without Diabetes Mellitus (DM)

Показатель Indicator	Больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД (1) COVID-19 Patients Complicated by Pneumonia and Sepsis with DM (1) $n = 35$ абс. (%) abs. (%)	Больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, без СД (2) COVID-19 Patients Complicated by Pneumonia and Sepsis without DM (2) $n = 30$ абс. (%) abs. (%)	p_{1-2}
Мужчины/Men	10 (15,4)	19 (29,2)	0,005
Женщины/Women	25 (38,5)	11 (16,9)	0,005
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) Obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²)	21 (32,3)	9 (13,8)	0,016
Степень тяжести COVID-19: Severity of COVID-19:			
средняя/moderate	20 (30,8)	14 (21,5)	0,399
тяжелая/severe	7 (10,8)	8 (12,3)	0,525
крайне тяжелая/extremely severe	8 (12,3)	8 (12,3)	0,722
Степень тяжести внебольничной пневмонии: Severity of community-acquired pneumonia:			
нетяжелая/mild	22 (33,8)	19 (29,2)	0,968
тяжелая/severe	13 (20,0)	11 (16,9)	0,968
Сепсис/Sepsis	5 (7,7)	3 (4,6)	0,446
Смертельный исход/Fatal outcome	7 (10,8)	6 (9,2)	1,000
Диабетические микроангиопатии Diabetic microangiopathies	10 (15,4)	0	0,004
Диабетическая нефропатия Diabetic nephropathy	10 (15,4)	0	0,004
Макроангиопатии/Macroangiopathies:			
ИБС/Ischemic heart disease (IHD)	6 (9,2)	8 (12,3)	0,352
Цереброваскулярные заболевания Cerebrovascular diseases	3 (4,6)	6 (9,2)	0,166
Цереброваскулярные заболевания Cerebrovascular diseases	3 (4,6)	2 (3,1)	0,574
Диабетические микроангиопатии + макроангиопатии Diabetic microangiopathies + macroangiopathies	4 (6,2)	0	0,077

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Note: BMI — body mass index; IHD — ischemic heart disease.

монией, в сочетании с СД ($n = 10, 15,4\%$); 3-ю группу — больные COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмогенным сепсисом, в сочетании с СД ($n = 5, 7,6\%$); 4-ю группу — больные COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией ($n = 14, 21,5\%$); 5-ю группу — больные COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией ($n = 14, 21,5\%$); 6 группу — больные COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмогенным сепсисом ($n = 2, 3,2\%$).

В группе больных в сочетании с СД выделены следующие группы: больные с диабетическими микроангиопатиями (нефропатиями, $n = 10, 15,4\%$), с макроангиопатиями (ИБС, цереброваскулярные заболевания; $n = 6, 9,2\%$) и с микро- и макроангиопатиями ($n = 4, 6,2\%$). При анализе результатов пациенты с диабетическими осложнениями дополнительно объединялись в группы: все больные с микроангиопатиями ($n = 14, 21,5\%$) и все больные с макроангиопатиями ($n = 10, 15,4\%$).

Определение ПКТ проводилось на автоматическом иммунохимическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e 411 (Hitachi High-Technologies Corporation 24-14, 2020). Результаты измерения представлены в нанограммах на миллилитр (нг/мл). Референсный интервал для ПКТ составляет 0–0,046 нг/мл. ПКТ определяли при поступлении больного. Ведение больных осуществлялось согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам. Степень тяжести COVID-19 определялась согласно «Временным клиническим рекомендациям (Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19))» версии 10, 11, 12. Степень тяжести пневмонии и сепсиса определяли согласно клиническим рекомендациям «Внебольничная пневмония у взрослых» (2021), критериям Сообщества реанимационной медицины/Европейского общества медицины критических состояний (2016) с дополнениями.

При статистической обработке данных применялся пакет программ Statistica v. 10.0. Вычислялись критерий

t (Стьюдента), U-критерий Манна–Уитни, точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Различий уровня ПКТ не было выявлено у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД ($1,7 \pm 1,47, n = 35$) в сравнении с больными без СД ($3,1 \pm 2,96, n = 30; p > 0,05$). По числу больных сепсисом группы не отличались ($n = 5, 7,7\%; n = 2, 3,3\%; p = 0,282$). Не было отличий по числу больных со смертельным исходом в этих группах ($n = 6, 9,2\%; n = 7, 10,8\%; p = 0,534$).

Уровень ПКТ у больных Covid-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД в зависимости от тяжести течения представлен в табл. 2.

Уровень ПКТ у больных COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД и у больных COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД не различались. Уровень ПКТ у больных среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД был ниже, чем у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, в сочетании с СД. Уровень ПКТ у больных COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД был ниже, чем у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, в сочетании с СД.

Уровень ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в зависимости от тяжести течения представлен в табл. 3.

Уровень ПКТ у больных COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, и у больных COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, не различались. Уровень ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, был выше, чем у больных COVID-19 среднетяжелого течения. Уровень ПКТ у больных COVID-19 тяжело-

Таблица 2. ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД в зависимости от тяжести течения

Table 2. PCT in patients with COVID-19 complicated by pneumonia and sepsis, in combination with diabetes mellitus, depending on the severity of the course

Показатель Indicator	Больные COVID-19 Patients with COVID-19			p		
	среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД ($n = 20$) (1) moderate course, complicated by pneumonia, in combination with diabetes mellitus ($n = 20$)	тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД ($n = 10$), (2) severe and extremely severe course, complicated by pneumonia, in combination with diabetes mellitus ($n = 10$)	тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмогенным сепсисом, в сочетании с СД ($n = 5$) (3) severe and extremely severe course, complicated by pneumogenic sepsis, in combination with diabetes mellitus ($n = 5$)			
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	1–2	1–3	2–3
ПКТ при поступлении PCT upon admission	$0,2 \pm 0,06$	$0,18 \pm 0,05$	$10,6 \pm 10,23$	0,801	0,042	0,043

Примечание: ПКТ — прокальцитонин, p — U-критерий Манна–Уитни.

Note: PCT — procalcitonin, p — Mann–Whitney U test.

го и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, и у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, не различались.

ПКТ у больных COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД ($0,2 \pm 0,06$, $n = 20$) и у больных COVID-19 среднетяжелого течения, осложненной пневмонией ($0,1 \pm 0,01$, $n = 14$), статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Уровни ПКТ у больных COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией, в сочетании с СД ($0,18 \pm 0,05$, $n = 10$) и у больных COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией ($0,2 \pm 0,08$, $n = 13$), статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Не выявлены различия уровня ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, в сочетании с СД ($10,6 \pm 10,23$, $n = 5$) и у больных COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом ($30,0 \pm 29,43$, $n = 3$; $p > 0,05$).

ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД в зависимости от диабетических микроангиопатий представлен в табл. 4.

Уровень ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими микроангиопатиями был выше, чем у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД без диабетических микроангиопатий.

У больных COVID-19 в сочетании с СД и микроангиопатиями был выявлен сепсис ($n = 5$, 14,2%), а среди больных COVID-19 в сочетании с СД без микроангиопатий сепсис не выявлен ($n = 0$, 0%, $p = 0,006$).

Смертельные исходы наблюдались как среди больных COVID-19 в сочетании с СД и микроангиопатиями ($n = 5$, 14,2%), так и у больных COVID-19 в сочетании с СД без микроангиопатий ($n = 2$, 5,7%, $p = 0,072$).

Уровень ПКТ в группе больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими макроангиопатиями составил $0,3 \pm 0,11$ ($n = 10$), а у больных COVID-19 в сочетании с СД без макроангиопатий — $2,2 \pm 2,05$ ($n = 25$, $p = 0,422$).

У больных COVID-19 в сочетании с СД и макроангиопатиями был выявлен сепсис ($n = 3$, 8,6%), среди больных COVID-19 в сочетании с СД без макроангиопатий сепсис встречался с такой же частотой ($n = 3$, 8,6%, $p = 0,212$).

У больных COVID-19 в сочетании с СД и макроангиопатиями были смертельные исходы ($n = 5$, 14,3%). Среди больных COVID-19 в сочетании с СД без макроангиопатий число смертельных исходов было меньше ($n = 3$, 8,6%, $p = 0,027$).

Уровни ПКТ у больных COVID-19 и СД, осложненном микро- и макроангиопатиями ($0,3 \pm 0,15$, $n = 4$), и у боль-

Таблица 3. ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в зависимости от тяжести течения
Table 3. PCT in patients with COVID-19 complicated by pneumonia and sepsis, depending on the severity of the course

Показатель Indicator	Больные COVID-19 Patients with COVID-19			p		
	среднетяжелого течения, осложненной пневмонией (n = 14) (1) moderate course, complicated by pneumonia (n = 14)	тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмонией (n = 13) (2) severe and extremely severe course, complicated by pneumonia (n = 13)	тяжелого и крайне тяжелого течения, осложненной пневмогенным сепсисом (n = 3) (3) severe and extremely severe course, complicated by pneumogenic sepsis (n = 3)			
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	1–2	1–3	2–3
ПКТ при поступлении PCT upon admission	0,1 ± 0,01	0,2 ± 0,01	30,0 ± 29,43	0,0765	0,0098	0,0596

Примечание: ПКТ — прокальцитонин, p — U-критерий Манна–Уитни.
Note: PCT — procalcitonin, p — Mann–Whitney U test.

Таблица 4. ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД в зависимости от диабетических микроангиопатий
Table 4. PCT in patients with COVID-19 complicated by pneumonia, sepsis, in combination with diabetes mellitus depending on diabetic microangiopathies

Показатель Indicator	Больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими микроангиопатиями (n = 14) (1) Patients with COVID-19 complicated by pneumonia, sepsis, in combination with diabetes mellitus and diabetic microangiopathies (n = 14)	Больные COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД без диабетических микроангиопатий (n = 21) (2) Patients with COVID-19 complicated by pneumonia, sepsis, in combination with diabetes mellitus without diabetic microangiopathies (n = 21)	p
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$	
ПКТ при поступлении PCT upon admission	3,9 ± 0,07	0,2 ± 0,06	< 0,05

Примечание: ПКТ — прокальцитонин. p — U-критерий Манна–Уитни.
Note: PCT — procalcitonin. p — Mann–Whitney U test.

ных СД без микро- и макроангиопатий не различались ($0,17 \pm 0,05$, $n = 15$, $p = 0,271$). Среди больных COVID-19 и СД с ангиопатиями сепсис и смертельные исходы выявлены чаще ($n = 3$, $8,6\%$; $n = 3$, $8,6\%$), чем у больных без ангиопатий ($n = 0$, $n = 0$, $p = 0,004$).

ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) составил $0,2 \pm 0,45$ ($n = 21$), что не отличалось от уровня ПКТ у больных COVID-19 с СД без ожирения ($0,2 \pm 0,08$, $n = 13$), и уровня ПКТ у больных COVID-19 без СД с ожирением ($0,2 \pm 0,11$, $n = 9$), и ПКТ у больных COVID-19 без СД и без ожирения ($0,14 \pm 0,05$, $n = 20$). По числу сепсиса и смертельных исходов группы не различались.

Уровни ПКТ у мужчин больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД ($0,2 \pm 0,11$, $n = 10$) и у женщин ($0,2 \pm 0,04$, $n = 24$) не отличались.

Обсуждение

Нами получены данные об отсутствии статистически значимых различий уровней ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и без СД. Уровни ПКТ у больных COVID-19 разной степени тяжести, осложненной пневмонией или сепсисом, в сочетании с СД и без СД не различались. По числу больных сепсисом и смертельных исходов группы больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и без СД не различались. В исследовании J. Nicolau и соавт. [7] показано, что у госпитализированных пациентов по поводу COVID-19 с СД 2-го типа и без СД 2-го типа уровень прокальцитонина был выше у пациентов с сахарным диабетом ($0,8 \pm 0,3$ против $0,4 \pm 0,1$ нг/мл; $p < 0,0001$). Авторы определили, что обе группы были сопоставимы как по количеству больных, направленных в отделение интенсивной терапии, так и по смертности. В средиземноморской выборке, несмотря на возраст, сопутствующие заболевания, состояние питания и маркеры воспаления, пациенты с COVID-19 и СД 2-го типа с надлежащим гликемическим контролем имели аналогичные прогностические результаты в сравнении с пациентами без СД 2-го типа.

Нами выявлено, что при развитии пневмогенного сепсиса у больных COVID-19 в сочетании с СД уровень ПКТ был повышенным ($10,6 \pm 10,23$ нг/мл). У больных COVID-19, осложненной сепсисом, без СД уровень ПКТ составил $30,0 \pm 29,43$ нг/мл. Известно, что при бактериальных инфекциях уровень ПКТ повышается незначительно ($0,3-1,5$ нг/мл), также и при вирусных инфекциях ПКТ не увеличивается или увеличивается незначительно. Повышение ПКТ выше 2 нг/мл указывает на инфекционный процесс с системным воспалением [8]

Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о повышении ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими микроангиопатиями в сравнении с больными без микроангиопатий ($3,9 \pm 0,07$ и $0,2 \pm 0,06$ нг/мл). Нами выявлено, что пневмогенный сепсис чаще встречался у больных COVID-19 в сочетании с СД и микроангиопатиями. Больные COVID-19 в сочетании с СД с ми-

кроангиопатиями и без микроангиопатий по числу смертельных исходов не различались. Все чаще признается, что существуют микрососудистые легочные осложнения сахарного диабета [9]. Микрососудистые заболевания и эндотелиальная дисфункция могут лежать в основе неблагоприятных исходов при COVID-19. Предполагается независимая связь между диабетической ретинопатией и ухудшением прогноза COVID-19 у пациентов с СД [10]. Пациентов, госпитализированных с COVID-19 и коморбидным СД 2-го типа, ассоциированным с нарушением функции почек, при поступлении следует рассматривать как группу высокого риска неблагоприятных исходов и смерти [11].

В нашем исследовании показано, что ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими макроангиопатиями и без макроангиопатий не различался. Число больных сепсисом среди больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и макроангиопатиями и без макроангиопатий статистически значимо не различалось. Однако число больных со смертельным исходом группы больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и макроангиопатиями было больше, чем без макроангиопатий. Макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярные заболевания и др.) могут предрасполагать к большей частоте смертельных исходов у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД. Наши данные не противоречат результатам других исследований. В российском исследовании общими факторами риска летального исхода у больных СД 2-го типа, перенесших COVID-19, были выделены сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и хроническая болезнь почек [12].

Нами выявлено, что уровень ПКТ, число больных сепсисом, число больных со смертельным исходом среди больных COVID-19 в сочетании с СД и макроангиопатиями в сравнении с больными без СД и макроангиопатиями не различались. Тяжесть бактериальной инфекции в этих группах больных не различалась.

Уровень ПКТ не отличался в зависимости от ожирения ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) у больных с СД и без СД. Число больных сепсисом и смертельными исходами в зависимости от ожирения не различалось. Не выявлено различий ПКТ у больных СД в зависимости от пола.

Выводы

1. Уровни ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД ($1,7 \pm 1,47$ нг/мл) и у больных без СД ($3,1 \pm 2,96$ нг/мл) не различались.
2. Уровень ПКТ у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом, в сочетании с СД и диабетическими микроангиопатиями был выше, чем у больных без диабетических микроангиопатий.
3. Пневмогенный сепсис у больных COVID-19 в сочетании с СД и микроангиопатиями был выявлен чаще, чем у больных без микроангиопатий.
4. Определение ПКТ дает возможность оценить тяжесть бактериальной инфекции у больных COVID-19

как в сочетании с СД, так и без СД. Прокальцитонин является универсальным маркером тяжести бактериальной инфекции независимо от наличия сахарного диабета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014;(3):4–13. [Chuchalin AG. Biological markers of respiratory diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;(3):4–13. (In Russian)].
2. Khilnani G.C., Tiwari H., Zirpe K.G., Chaudhry D, Govil D., Dixit S. et al. Guidelines for the use of procalcitonin for rational use of antibiotics. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2022;(26):77–94. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24326
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). [Interim guidelines. Prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Versiya 18 (26.10.2023). (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf. Accessed 16.12.2023.
4. Al-Hussain O.H. Complications and Comorbidities in COVID-19 Patients: A Comparative study. *Cureus*. 2022;14(8): e28614. DOI: 10.7759/cureus.28614
5. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Никонова Т.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):27–49. [Dedov I.I., Mokry'sheva N.G., Shestakova M.V., Nikonova T.V., Majorov A.Yu., Galstyan G.R. et al. Glycemic control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: consensus decision of the expert council of the Russian Association of Endocrinologists. *Saxarny'j diabet*. 2022;25(1):27–49. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12873
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. М., 2023. [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Majorov. Issue 11. M., 2023. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM13042
7. Nicolau J., Sanchís P., Dotres K., Romano A., Rodríguez I., Masmiquel L. Diabetes might not be a risk factor for worse prognosis among hospitalized patients due to COVID-19 in a Mediterranean area. *Nutr. Hosp*. 2022;39(3):547–553. DOI: 10.20960/nh.03855
8. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015:117. [Vel'kov V.V. Comprehensive laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. 2015:117. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://diakonlab.ru/files/Complex-LabDiagVVV2014.pdf>. Accessed 16.12.2023.
9. Whyte M.B., Vas P., Heiss Ch., Feherc M.D. The contribution of diabetic micro-angiopathy to adverse outcomes in COVID-19. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2020;164:108217. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108217
10. Boden I., Bernabeu M.O., Dhillon B., Dorward D.A., MacCormick I., Megaw R., Tochel C. Pre-existing diabetic retinopathy as a prognostic factor for COVID-19 outcomes amongst people with diabetes: A systematic review. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2022;187:109869. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109869
11. Infante M., Pieri M., Lupisella S., Mohamad A., Bernardini S., Della-Morte D. et al. Admission eGFR predicts in-hospital mortality independently of admission glycemia and C-peptide in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. *Curr. Med. Res. Opin*. 2023;39(4):505–516. DOI: 10.1080/03007995.2023.2177380
12. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., Елфимова А.Р., Исаков М.А., Гинс Н.А., Девяткин А.А., Дедов И.И. Анализ рисков летальности 337 991 пациентов с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг. Всероссийское ретроспективное исследование. *Сахарный диабет*. 2022;25(5):404–417. [Mokry'sheva N.G., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Isakov M.A., Gins N.A., Devyatkin A.A., Dedov I.I. Analysis of mortality risks of 337,991 patients with diabetes mellitus who had COVID-19 for the period 2020–2022. All-Russian retrospective study. Vserossiyskoe retrospektivnoe issledovanie. *Saxarny'j diabet*. 2022;25(5):404–417. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM12954

Поступила 22.12.2023

Принята в печать 16.01.2024

Информация об авторах

Титова Елена Александровна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/00000002-1262-9901>

Лысенко Татьяна Александровна — заведующая эндокринологическим отделением КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул».

Коблов Андрей Геннадьевич — заместитель главного врача по экспертизе временной нетрудоспособности стационара КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул»

Information about the authors

Elena A. Titova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology of the Altai State Medical University, <https://orcid.org/00000002-1262-9901>

Tatyana A. Lysenko — Head of the endocrinology department of the “City Hospital No. 5, Barnaul”.

Andrey G. Koblov — Deputy Chief Physician for the examination of temporary disability of the “City Hospital No. 5, Barnaul”

Мустафаев А.Н.

ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАНКРЕАТИТА

Центр научной хирургии им. М.А. Топчубашева, Баку, Азербайджан

Среди инструментальных методов диагностики заболеваний поджелудочной железы выделяют компьютерную (КТ) органов брюшной полости, рентгенологическое исследование и ультразвуковое исследование (УЗИ) поджелудочной железы. Однако необходимо указать на наличие единичных исследований о показаниях к использованию, доступности и сравнении этих методов визуализации, а также об их роли в диагностическом процессе при обследовании больных с острым послеоперационным панкреатитом. **Цель исследования.** Оценка улучшения результатов диагностики острого послеоперационного панкреатита путем использования компьютерной томографии. **Материал и методы.** Исследование проведено на базе отделения лучевой диагностики Центра научной хирургии им. М.А. Топчубашева в г. Баку с 2019 по 2022 г. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 30 до 70 лет. Всем пациентам в процессе всего срока наблюдений проводилась оценка степени клинических проявлений, их структуры, динамики лабораторных показателей в сочетании с анализом данных инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ). **Результаты.** Полученные нами данные свидетельствуют, что хирургические вмешательства на поджелудочной железе сравнительно часто сопровождаются возникновением острого послеоперационного панкреатита. Острый послеоперационный панкреатит приводит к нарушениям функционального состояния органов желудочно-кишечного тракта, которые проявляются тошнотой и повторной рвотой, а также выраженной тупой болью и вздутием в эпигастриальной области. Чувствительность, специфичность УЗИ в качестве «золотого стандарта» при диагностике послеоперационного острого панкреатита составили 91,7%, КТ — 86,1%. **Выводы.** КТ оказалась более чувствительной, чем УЗИ для диагностики патологических изменений в протоке поджелудочной железы у обследуемых больных, при этом наиболее целесообразным можно считать использование КТ на ранних стадиях патологического процесса для уточнения степени его распространенности и прогнозирования развития более тяжелых осложнений.

Ключевые слова: послеоперационный острый панкреатит, этиология, УЗИ, компьютерная томография.

Для цитирования: Мустафаев А.Н. Возможности лучевых методов в диагностике острого послеоперационного панкреатита. Клиническая медицина. 2023;102(7):529–535. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-529-535>

Для корреспонденции: Мустафаев Асиф Намизед оглы — e-mail: mic_amu@mail.ru

Asif N. Mustafayev

THE POSSIBILITIES OF RADIOLOGICAL METHODS IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE POSTOPERATIVE PANCREATITIS

Center for Scientific Surgery named after M.A. Topchubashev, Baku, Azerbaijan

Among the instrumental methods for diagnosing diseases of the pancreas, computed tomography (CT) of the abdominal organs, radiological examination, and ultrasound examination (US) of the pancreas are highlighted. However, it is necessary to point out the existence of limited studies regarding the indications for the use, availability, and comparison of these imaging methods, as well as their role in the diagnostic process when examining patients with acute postoperative pancreatitis. **Objective of the study.** To assess the improvement in diagnostic results of acute postoperative pancreatitis through the use of computed tomography. **Material and methods.** The study was conducted at the radiology department of the M.A. Topchubashev Scientific Surgery Center in Baku from 2019 to 2022. The study included 60 patients aged 30 to 70 years. All patients underwent an assessment of the degree of clinical manifestations, their structure, dynamics of laboratory indicators combined with the analysis of data from instrumental examination methods (US, CT) throughout the observation period. **Results.** The data obtained indicate that surgical interventions on the pancreas are relatively often accompanied by the occurrence of acute postoperative pancreatitis. Acute postoperative pancreatitis leads to disturbances in the functional state of the gastrointestinal organs, manifested by nausea, recurrent vomiting, as well as severe dull pain and bloating in the epigastric region. The sensitivity and specificity of US as the “gold standard” in the diagnosis of postoperative acute pancreatitis were 91.7% and 86.1% for CT, respectively. **Conclusions.** CT was found to be more sensitive than US for diagnosing pathological changes in the pancreatic duct in the examined patients, and it is considered most reasonable to use CT in the early stages of the pathological process to clarify the degree of its spread and to predict the development of more severe complications.

Key words: postoperative acute pancreatitis, etiology, ultrasound, computed tomography.

For citation: Mustafayev A.N. The possibilities of radiological methods in the diagnosis of acute postoperative pancreatitis. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(7):529–535. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-529-535>

For correspondence: Mustafayev Asif Namized — e-mail: mic_amu@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 12.01.2024
Accepted 23.04.2024

В мировой медицинской практике послеоперационный панкреатит является одним из наиболее опасных и распространенных осложнений абдоминальной хирургии после операции на органах брюшной полости и за-

брюшинного пространства, а также после вмешательств на других органах, имеющих анатомическую и функциональную связь с поджелудочной железой [1–6]. Актуальность проблемы в настоящее время обусловлена

высоким уровнем смертельных исходов от данной патологии на фоне отсутствия четких рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению послеоперационного панкреатита.

Оценка частоты возникновения патологии противоречива, и, по разным данным, она колеблется в широких пределах, что можно объяснить разными подходами при использовании лабораторных, клинических и других диагностических методов. Так, некоторые специалисты считают достаточным для диагностики данной патологии оценку степени отклонений от нормы некоторых лабораторных показателей, то есть повышение панкреатических ферментов в крови [7], а другие предпочитают в диагностическом подходе опираться на сочетание лабораторных показателей и наиболее ярких клинических проявлений [8, 9].

Высокая частота развития этого вида осложнения связана в основном с хирургическими операциями как на самой поджелудочной железе [10, 11], так и на органах, имеющих анатомо-физиологическую связь с поджелудочной железой. Очень часто послеоперационный панкреатит может развиваться после резекции желудка при лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, после оперативного вмешательства по поводу рака желудка [12]. Существует также мнение о наличии интраоперационной инфекционной природы исследуемой патологии, т.е., по данным экспериментальных исследований некоторых авторов, причиной развития острого панкреатита может явиться и инфекционный фактор, попавший в железу при непосредственном контакте [13, 14]. Значительно реже подобные осложнения фиксировались на фоне оперативного лечения заболеваний желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков, в частности, после лапароскопической холецистэктомии [15–18].

При наличии весьма характерных для панкреатита клинических и лабораторных признаков следует помнить о некоторых факторах, существенно усложняющих и снижающих эффективность диагностики острого послеоперационного панкреатита. Среди них в первую очередь следует указать на наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, исходно тяжелое общее состояние больного, тяжесть самого хирургического вмешательства [19–21]. Немаловажным фактором, снижающим эффективность диагностических мероприятий, проводимых для раннего выявления послеоперационного поражения поджелудочной железы, является сглаживание клинических проявлений этого осложнения проводимой терапией с использованием обезболивающих средств, а также наличие симптомов непосредственно самого послеоперационного периода [22, 23]. Нередко состояние пациента с острым панкреатитом, развившимся после хирургического вмешательства, расценивается как парез кишечника, явления остаточного перитонита, т.е. как проявление другого послеоперационного осложнения [14, 25].

На сегодняшний день практически нет единого мнения среди ученых относительно пороговых величин для биохимических методов диагностики, подтверждающих

наличие острого, в том числе послеоперационного, панкреатита. При этом наиболее распространенным и доступным является определение количественных и качественных показателей в крови и моче некоторых лабораторных маркеров, в том числе амилазы, хотя по данным различных исследований чувствительность и специфичность этого метода может варьировать в широких пределах: одни авторы указывают на верхнюю границу нормы, другие на величины, в 3–6 раз ее превышающие [26–28]. В последние годы в диагностике и в определении вероятности развития острого послеоперационного панкреатита, некоторые зарубежные авторы ориентируются на результаты исследования активности секреторной фосфолипазы A2 и эластазы-1 [29, 30]. Но известны случаи низкой специфичности этих биохимических маркеров при диагностировании острой формы панкреатита, что объяснялось превышением их показателей выше нормы в группе пациентов как с острым панкреатитом, так с другими заболеваниями поджелудочной железы, в том числе и с хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы [31–33]. Таким образом, необходимо отметить факт, что трудно точно указать на какие-либо конкретные лабораторные показатели в качестве так называемого «золотого стандарта», поскольку многие из них для достоверной диагностики острого послеоперационного панкреатита не обладают достаточной специфичностью, хотя и высокочувствительны.

Среди инструментальных методов диагностики изучаемого послеоперационного осложнения выделяют некоторые методы лучевой диагностики, в том числе компьютерную (КТ) и магниторезонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости, рентгенологическое исследование и ультразвуковое исследование (УЗИ) поджелудочной железы [34–36]. Однако следует отметить наличие единичных исследований о показаниях к использованию, сравнительных возможностях и о роли вышеуказанных методов визуализации в диагностическом процессе при обследовании больных с осложнениями, связанными с поджелудочной железой в послеоперационном периоде [37, 38]. При этом важно отметить редкие проявления обычных рентгенологических признаков первичного острого панкреатита (пневматоз тонкой кишки, смазанность, неточность контуров левой почки, спазм различных отделов ободочной кишки) при остром послеоперационном панкреатите, что связывается с наличием послеоперационной травмы [39]. Основными рентгенологическими признаками самого исследуемого патологического состояния могут служить пневматизация поперечной ободочной кишки, нарушение подвижности диафрагмы из-за перерастяжения или высокого расположения пораженных куполов, а также левосторонний плеврит [40, 41]. Целью УЗИ, которое считается одним из наиболее значимых методов в ранней диагностике острого панкреатита, является в первую очередь уточнение диагноза и дифференциальная диагностика с другими возможными осложнениями и заболеваниями [42–44]. Среди наиболее значимых УЗ-признаков в качестве стабильных эхографических проявлений остро-

го панкреатита выделяют: патологические изменения непосредственно в поджелудочной железе, увеличение ее размеров, нечеткость или отсутствие границ поджелудочной железы (нечеткость ее контуров более чем в 90,0% случаев), увеличение расстояния между задней стенкой желудка и передней поверхностью поджелудочной железы на фоне отека парапанкреатических тканей, а также значительное снижение (практически более чем в 80% случаев) экзогенности органа по сравнению с нормальными данными [45–47]. Кроме этого, к часто обсуждаемым УЗ-признакам острого панкреатита можно отнести наличие свободной жидкости в брюшной полости, сальниковой сумке, а также и в забрюшинной клетчатке [48, 49]. В диагностике послеоперационного панкреатита помимо УЗИ важную роль играют такие лучевые методы, как КТ и МРТ, которые нередко применяются в клинической практике для точной дифференциальной диагностики различных послеоперационных состояний с острым послеоперационным панкреатитом [50, 51].

Цель исследования. Оценка улучшения результатов диагностики острого послеоперационного панкреатита с использованием компьютерной томографии.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе отделения лучевой диагностики Научного центра экспериментальной хирургии с 2019 по 2022 г. В него были включены 60 пациентов мужского и женского пола в возрасте 30–70 лет с клиническими проявлениями послеоперационного острого панкреатита.

Всем пациентам в процессе всего срока наблюдений проводилась оценка выраженности клинических проявлений, их структуры, динамики лабораторных показателей в сочетании с анализом данных инструментальных методов исследования (УЗИ, КТ), с помощью которых проводилась оценка степени и распространенности патологических изменений в пораженном органе. На начальном этапе исследования на основании полученных анамнестических данных и результатов анализа истории болезней были выявлены характер и частота развития острой формы панкреатита у пациентов, подвергнутых хирургическому вмешательству.

Полученные в ходе исследований данные обрабатывались в программе SPSS 22. Анамнестические сведения, в том числе возрастно-половые показатели, длительность наступившего патологического состояния, индекс массы тела, были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Категориальные данные, такие как пол и наличие острого панкреатита, представлены в виде процентов и частот. Для определения чувствительности, специфичности, а также прогностической ценности и диагностической точности применяемых в исследованиях некоторых методов лучевой диагностики, точнее УЗИ и КТ, в диагностике острого послеоперационного панкреатита использовалась таблица случайных чисел 2 × 2. Достоверность разницы качественных (альтернативных) показателей оценивали по критерию Пирсона хи-квадрат (χ^2). В качестве минимально допустимого использовали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследований

В наше исследование было включено 60 пациентов в возрасте до 70 лет, из них 31 (51,7%) мужчина и 29 (48,3%) женщин, 22 пациента (36,7%) были в возрасте от 30 до 50 лет.

Этиологическая структура послеоперационного панкреатита у обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Среди наших пациентов тяжелые нарушения моторной функции двенадцатиперстной кишки проявлялись тошнотой и повторной рвотой, а также выраженной тупой болью в эпигастральной области. Кроме этого, характерным для острого послеоперационного панкреатита признаком может служить вздутие в эпигастральной области, возникающее, как правило, на фоне изолированного пареза поперечной ободочной кишки и т.д. (табл. 2).

При перкуссии брюшной полости отмечался тимпанический звук, особенно высокий в эпигастрии или в левом подреберье и в проекции боковых каналов брюшной области, а также в проекции поджелудочной железы. При клинических исследованиях наблюдалась некоторая болезненность при пальпации.

В 6 случаях поражение поджелудочной железы не удалось обнаружить при сонографических наблюдениях,

Таблица 1. Этиология и гендерные особенности острого послеоперационного панкреатита
Table 1. Etiology and gender characteristics of acute postoperative pancreatitis

Этиология/Пол Etiology/Gender	Мужчины/Men, <i>n</i> = 31			Женщины/Women, <i>n</i> = 29			Всего/Total, <i>n</i> = 60		
	абс./abs.	%	m%	абс./abs.	%	m%	абс./abs.	%	m%
Холецистэктомия Cholecystectomy	6	37,5	12,10	10	62,5	12,10	16	26,7	5,71
Острая кишечная непроходимость Acute intestinal obstruction	7	100,0	0,00	0	0,0	0,00	7	11,7	4,14
Резекция желудка Gastric resection	0	0,0	0,00	1	100,0	0,00	1	1,7	1,65
Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)	7	70,0	14,49	3	30,0	14,49	10	16,7	4,81

Таблица 2. Клинические признаки острого послеоперационного панкреатита

Table 2. Clinical signs of acute postoperative pancreatitis

Клинические проявления Clinical manifestations	Абс. Abs.	%	м%
Боль в животе Stomach pain	39	65,0	6,16
Боль, отдающая в спину Pain radiating to the back	20	33,3	6,09
Лихорадка Fever	12	20,0	5,16
Рвота Vomiting	36	60,0	6,32

однако они были видны на КТ. У некоторых пациентов отмечалось очаговое поражение поджелудочной железы с вовлечением различных анатомических зон органа, включая головку железы, ее тело или хвост. Эхотекстура

поджелудочной железы была нормальной в единичных случаях. Проток поджелудочной железы диаметром более 3 мм считался расширенным (табл. 3). Подобные изменения панкреатического протока визуализировались на КТ у 20 пациентов, тогда как по данным этого же метода лучевой диагностики у 40 пациентов, то есть у 66,7% из общего числа всех обследуемых больных, его диаметр был нормального размера. Подобная картина по результатам УЗИ определялась только у 56,7% больных ($p = 0,2599$; $\chi^2 = 1,27$).

Чувствительность, специфичность УЗИ в диагностике послеоперационного острого панкреатита с применением КТ в качестве «золотого стандарта» составили 91,7 и 86,1%, а что касается положительной (PPV) и отрицательной прогностической ценности (NPV), а также диагностической точности (Acc) данных методов лучевой диагностики, то они составили 81,15%, 93,9% и 88,3% соответственно (табл. 4).

Таблица 3. Состояние протока поджелудочной железы на фоне острого послеоперационного панкреатита

Table 3. The state of the pancreatic duct in relation to acute postoperative pancreatitis

Проток поджелудочной железы Pancreatic duct	УЗИ, $n = 60$ US			КТ, $n = 60$ CT			χ^2_{1-2}	p
	абс./abs.	%	м%	абс./abs.	%	м%		
Расширен Expanded	20	33,3	6,09	20	33,3	6,09	0,00	1,0000
Не расширен Not expanded	34	56,7	6,40	40	66,7	6,09	1,27	0,2599
Не визуализируется Not expanded	6	10,0	3,87	0	0,0	0,00	6,32	

Примечание: различия в баллах оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$; различия в распределении оценивали по критерию χ^2 .

Note: differences in scores were assessed using the Student's t-test, considering them reliable at $p < 0.05$; differences in distribution were assessed using the χ^2 test.

Таблица 4. Эффективность УЗИ и КТ в диагностике острого послеоперационного панкреатита

Table 4. The effectiveness of US and CT in the diagnosis of acute postoperative pancreatitis

Результаты УЗИ/КТ US/CT results	Положительный результат КТ Positive CT result	Отрицательный результат КТ Negative CT result
Положительный результат УЗИ Positive US result	22 (ИП) 22 TPR	5 (ЛП) 5 FPR
Отрицательный результат УЗИ Negative US result	2 (ЛО) 2 FNR	31 (ИО) 31 TNR
p	0,0001	
Чувствительность/Sensitivity	91,7%	
Специфичность/Specificity	86,1%	
ППЦ/PPV	81,15%	
ОПЦ/NPV	93,9%	
ДТ/DA	88,3%	

Примечание: ИП — истинный положительный результат; ЛП — ложноположительный результат; ИО — истинный отрицательный результат; ЛО — ложноотрицательный результат; ДТ — диагностическая точность; ППЦ — положительная прогностическая ценность; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

Note: TPR — true positive result; FPR — false positive result; TNR — true negative result; FNR — false negative result; DA — diagnostic accuracy; PPV — positive prognostic value; NPV — negative prognostic value.

Обсуждение

В исследуемой нами когорте больных преобладали пациенты после перенесенной операции в области самой поджелудочной железы, на органах гепато-панкреато-билиарной зоны, например, резекции ободочной кишки при кишечной непроходимости, а также после оперативного вмешательства в желчевыводящей системе, то есть в области желчного пузыря и его протоков, что, по нашему мнению и данным зарубежных авторов, можно объяснить характером и степенью распространения основной болезни или патологического процесса, который стал причиной хирургического вмешательства. Непременно большое значение имеет степень вовлечения в этот процесс самой поджелудочной железы, а также ее исходное состояние и состояние органов и тканей, окружающих железу [52–56].

Развитие осложнения в некоторых рассмотренных нами случаях (16,7%) было обусловлено эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией, которая относится к важным с диагностической точки зрения клиничко-инструментальным манипуляциям как при проведении хирургического вмешательства, так и при дифференциальной диагностике осложнений, возникших в ранний послеоперационный период [57, 58].

Причем в научной литературе подобные осложнения в поджелудочной железе классифицируются как «острый ятрогенный панкреатит». Выявленная нашими исследованиями закономерность, показывающая факт преимущественного развития послеоперационных осложнений у 16 пациентов, перенесших хирургическое лечение и травматическое вмешательство на органах и тканях гепатобилиарной системы (26,7%), в том числе и в желчном пузыре и области внепеченочных желчных протоков, подтверждает данные мировой научной литературы [59–61].

Выявленные у наших пациентов тошнота и повторная рвота с примесью желчи (60,0%), ассоциированные с тупой болью в эпигастральной области, характеризуют тяжелые нарушения моторной функции двенадцатиперстной кишки, что совпадает с данными ранее проведенных зарубежных исследований [62–64].

В нашем исследовании КТ оказалась более чувствительной, чем УЗИ, для оценки патологических изменений в протоке поджелудочной железы. Из 60 случаев размеры протоков поджелудочной железы оставались в пределах нормальных значений в 40, то есть в большинстве случаев. Согласно проведенным исследованиям, можно заключить, что данные по пациентам с острым панкреатитом, выявленным как на УЗИ, так и на КТ, считались истинно положительными, а при отсутствии патологических послеоперационных осложнений в поджелудочной железе как при УЗИ, так и при КТ, — истинно отрицательными.

Таким образом, эффективность УЗИ и КТ в диагностике острого послеоперационного панкреатита достаточно высока, при этом УЗИ как неинвазивный и доступный метод позволяет визуализировать течение патологических изменений в железе. Тем не менее на ранних стадиях исследуемого заболевания, при определенных

трудностях в диагностике и для уточнения распространенности патологии, для выявления возможных тяжелых осложнений целесообразно использование КТ.

Острый панкреатит как осложнение абдоминальной хирургии или оперативных вмешательств отличается очень быстрым развитием и появлением серьезных, жизненно опасных осложнений. На основании результатов анализа собранного нами клиничко-инструментального и статистического материала следует отметить, что, несмотря на частую, за счет перенесенного оперативного вмешательства, стертость клинических признаков, изучение лабораторных данных у больных с высоким риском развития острого послеоперационного панкреатита и адекватное использование у них инструментальных лучевых диагностических методов позволит выявлять патологию уже на ранних стадиях его развития.

Выводы

Определение частоты возникновения острого послеоперационного панкреатита после оперативных вмешательств на различных органах брюшной полости позволяет определить степень риска возможного развития подобных осложнений и выработать оптимальную и эффективную программу их своевременной профилактики и эффективного лечения.

КТ оказалась более чувствительной, чем УЗИ, при выявлении патологических изменений в протоке поджелудочной железы у обследуемых больных, при этом наиболее целесообразным можно считать использование КТ на ранних стадиях патологического процесса для уточнения степени его распространенности и прогнозирования развития более тяжелых осложнений.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biondetti P., Fumarola E.M., Ierardi A.M., Carrafiello G. Bleeding complications after pancreatic surgery: interventional radiology management. *Gland. Surg.* 2019;8(2):150–163. DOI: 10.21037/gs.2019.01.06
2. Dumonceau J.-M., Kapral C., Aabakken L., Papanikolaou IS., Tringali A., Vanbiervliet G. et al. ERCP-related adverse events: european society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2020;52:127–49. DOI: 10.1055/a-1075-4080
3. Feng F., Tan H., Li X., Qiao Y., Chen C., Lin Y. et al. Incidence and risk factors of acute pancreatitis after scoliosis surgery: a prospective study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018;43:630–6. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002389
4. Karim S.A.M., Abdulla K.S., Abdulkarim Q.H., Rahim F.H. The outcomes and complications of pancreaticoduodenectomy (whipple procedure): cross sectional study. *Int. J. Surg.* 2018;52:383–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.01.041
5. Ramsey P.S., Podratz K.C. Acute pancreatitis after gynecologic and obstetric surgery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;181(3):542–6. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70490-4. P
6. Wang M., Li D., Chen R., Huang X., Li J., Liu Y. et al. Laparoscopic versus open pancreaticoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:438–47. 10.1016/S2468-1253(21)00054-6
7. Liu C.-L., Lo C.-M., Chan J.K.-F., Poon R.T.-P., Lam C.-M.; Fan S.-T., Wong J. Detection of choledocholithiasis by EUS in acute

- pancreatitis: A prospective evaluation in 100 consecutive patients. *Gastrointest. Endosc.* 2001;54:325–330.
8. Szatmary P., Grammatikopoulos T., Cai W., Huang W., Mukherjee R., Halloran C., Beyer G., Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022;82(12):1251–1276. DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4.
 9. Walkowska J., Zielinska N., Tubbs R.S., Podgórski M., Dłubek-Ruxer J., Olewnik L. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagnostics.* 2022;12(8):1974. DOI: 10.3390/diagnostics12081974
 10. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Кармазановский Г.Г., Свитина К.А., Кочатков А.В., Берелавичус С.В. и др. Послеоперационный панкреатит при хирургических вмешательствах на поджелудочной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2012;4:14. [Krieger A.G., Kubyshekin V.A., Karmazanovsky G.G., Svitina K.A., Kochatkov A.V., Berelavichus S.V. et al. Postoperative pancreatitis during surgical interventions on the pancreas. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2012;4:14. (In Russian)].
 11. Marchegiani G., Barreto S.G., Bannone E., Sarr M., Vollmer C.M., Connor S. et al. Postpancreatectomy acute pancreatitis (PPAP): definition and grading from the international study group for pancreatic surgery (ISGPS). *Ann. Surg.* 2022;275:663–72. DOI: 10.1097/SLA.0000000000005226
 12. Волков В.Е., Катанов Е.С., Волков С.В., Жамков Д.Г. Диагностика и общие принципы лечения острого послеоперационного панкреатита у больных после гастроэктомии. *Вестник Чувашского университета.* 2012;3:360–363. [Volkov V.E., Katanov E.S., Volkov S.V., Zhamkov D.G. Diagnosis and general principles of treatment of acute postoperative pancreatitis in patients after gastrectomy. *Vestnik Chuvashskogo universiteta.* 2012;3:360–363. (In Russian)].
 13. Pflüger M.J., Felsenstein M., Schmock R., DeLong Wood L., Hruban R. Gastric cancer following pancreaticoduodenectomy: Experience from a high-volume center and review of existing literature. *Surgery Open Science.* 2020;2(4):32–40. DOI: 10.1016/j.sopen.2020.06.003
 14. McClave S.A. Factors that worsen disease severity in acute pancreatitis: implications for more innovative nutrition therapy. *Nutrition in Clinical Practice.* 2019;34:S43–S48. DOI: 10.1002/ncp.10371
 15. Whitcomb D.C., LaRusch J., Krasinskas A.M., Klei L., Smith J.P., Brand R.E. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2012;44(12):1349–1354. DOI: 10.1038/ng.2466
 16. Решетников Е.А., Миронов А.С., Малов Ю.Я. Диагностика и дифференцированное лечение острого панкреатита билиарной этиологии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2005;11:25–27. [Reshetnikov E.A., Mironov A.S., Malov Yu.Ya. Diagnosis and differentiated treatment of acute pancreatitis of biliary etiology. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2005;11:25–27. (In Russian)].
 17. Dagmura H., Daldal E., Akbaş A., Daşiran F., Okan I. Recurrent acute pancreatitis in a patient with both gallbladder and cystic duct agenesis and polycystic liver disease. *J. Surg. Case Rep.* 2019;2019(2):rjz014. DOI: 10.1093/jscr/rjz014
 18. Hazem Z.M. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and treatment. *Saudi. J. Gastroenterol.* 2009;15(3):147–55. DOI: 10.4103/1319-3767.54740
 19. Ng K., Thomas S. Acute Pancreatitis After Intraoperative Cholangiogram in a Patient With Obstructive Jaundice: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(3):e35743. DOI: 10.7759/cureus.35743
 20. Zerem E., Kurtcehajic A., Kunosić S., Zerem Malkočević D., Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J. Gastroenterol* 2023;29(18):2747–2763 DOI: 10.3748/wjg.v29.i18.2747
 21. Karakayali F.Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(37):13412–23. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13412
 22. Lepäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0
 23. Gajda M., Grudzińska E., Szmigiel P., Czopek P., Rusinowski C., Putowski Z., Mrowiec S. Risk Factors of Postoperative Acute Pancreatitis and Its Impact on the Postoperative Course after Pancreaticoduodenectomy-10 Years of Single-Center Experience. *Life (Basel).* 2023;13(12):2344. DOI: 10.3390/life13122344
 24. Wen L., Voronina S., Javed M.A., Awais M., Szatmary P., Latawiec D. et al. Inhibitors of ORAI1 prevent cytosolic calcium-associated injury of human pancreatic acinar cells and acute pancreatitis in 3 mouse models. *Gastroenterology.* 2015;149(2):481–92.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.015
 25. Abstracts of the ICARE 2023 77th SIAARTI National Congress. *J. Anesth. Analg. Crit. Care.* 2023;3(1):43. DOI: 10.1186/s44158-023-00111-9
 26. Symeonidis D., Bompou E., Samara A.A., Kissa L., Tepetes K. An unusual cause of biliary peritonitis on the background of acute pancreatitis: a case report. *Surg. J. (N Y).* 2022;8(3):e227–e231. DOI: 10.1055/s-0042-1756284
 27. Matull W.R., Pereira S.P., O'Donohue J.W. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J. Clin. Pathol.* 2006;59(4):340–4. DOI: 10.1136/jcp.2002.002923
 28. Szatmary P., Arora A., Thomas Raraty M.G., Joseph Dunne D.F., Baron R.D., Halloran C.M. Emerging phenotype of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2-associated pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1551–1554. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.069
 29. Treacy J., Williams A., Bais R., Willson K., Worthley C., Reece J., Bessell J. and Thomas D. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ Journal of Surgery.* 2001;71:577–582. DOI: 10.1046/j.1445-2197.2001.02220.x
 30. Harper S.J.F., Cheslyn-Curtis S. Acute pancreatitis. *Annals of Clinical Biochemistry.* 2011;48(1):23–37. DOI:10.1258/acb.2010.010196
 31. Lippi G., Valentino M., Cervellin G. Laboratory diagnosis of acute pancreatitis: in search of the Holy Grail. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2012;49(1):18–31. DOI: 10.3109/10408363.2012.658354
 32. Agarwal N., Pitchumoni C.S., Sivaprasad A.V. Evaluating tests for acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1990;85(4):356–66. PMID: 2183590.
 33. Basnayake C., Ratnam D. Blood tests for acute pancreatitis. *Aust. Prescr.* 2015;38:128–30. DOI: 10.18773/austprescr.2015.043
 34. Hopson P., Smadi Y., Mehta V., Patel S., Mehta D. and Horvath K. Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing. *Front. Pediatr.* 2022;10:908542. DOI: 10.3389/fped.2022.908542
 35. Brizi M.G., Perillo F., Cannone F., Tuzza L., Manfredi R. The role of imaging in acute pancreatitis. *Radiol. Med.* 2021;126(8):1017–1029. DOI: 10.1007/s11547-021-01359-3
 36. Grassedonio E., Toia P., La Grutta L., Palmucci S., Smeraldi T., Cutaia G., Albano D., Midiri F., Galia M., Midiri M. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging in local complications of acute pancreatitis. *Gland. Surg.* 2019;8(2):123–132. DOI: 10.21037/gs.2018.12.07
 37. Hu J.X., Zhao C.F., Wang S.L., Tu X.Y., Huang W.B., Chen J.N., Xie Y., Chen C.R. Acute pancreatitis: A review of diagnosis, severity prediction and prognosis assessment from imaging technology, scoring system and artificial intelligence. *World J. Gastroenterol.* 2023;29(37):5268–5291. DOI: 10.3748/wjg.v29.i37.5268
 38. Ayman H. Gaballah, Irfan A. Kazi, Atif Zaheer, Peter S. Liu, Mohamed Badawy, Imaging after Pancreatic Surgery: Expected Findings and Postoperative Complications *RadioGraphics.* 2024;44(1). DOI: 10.1148/rg.230061
 39. Song L.J., Xiao B. Acute pancreatitis: Structured report template of magnetic resonance imaging. *World J. Radiol.* 2023;15(6):157–169. DOI: 10.4329/wjr.v15.i6.157
 40. Marcus H., Nikolaos K., Patrik L., Oskar S., Stefan L., Stefan G. et al. Post-pancreatectomy acute pancreatitis in distal pancreatectomies — a rare bird according to the new definition. *J. Gastrointest. Surg.* 2023;27(8):1640–1649. DOI: 10.1007/s11605-023-05721-w
 41. Mous A., Sharma R., Bell D. et al. Acute pancreatitis. Reference article. *Radiopaedia.org* (Accessed on 02 Jan 2024). DOI: 10.53347/rID-849
 42. Wu Z., Zong K., Zhou B., Yin K., Zhang A., Li M. Incidence and risk factors of postoperative acute pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg.* 2023;10:1150053. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1150053
 43. Cammarata F., Rovati L., Fontana P., Gambitta P., Armellino A., Asemi P. Endoscopic Ultrasound to Identify the Actual Cause of Idiopathic Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(20):3256. DOI: 10.3390/diagnostics13203256
 44. Vitali F., Zundler S., Jesper D., Wildner D., Strobel D., Frulloni L., Neurath M.F. Diagnostic endoscopic ultrasound in pancreatology: focus on normal variants and pancreatic masses. *Visc. Med.* 2023;39(5):121–130. DOI: 10.1159/000533432
 45. McKay A.J., Imrie C.W., O'Neill J., Duncan J.G. Is an early ultrasound scan of value in acute pancreatitis? *Br. J. Surg.* 1982;69(7):369–72. DOI: 10.1002/bjs.1800690704. PMID: 7104603
 46. Busireddy K.K., AlObaidy M., Ramalho M., Kalubowila J., Badong L., Santagostino I., Semelka R.C. Pancreatitis-imaging ap-

- proach. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2014;5(3):252–70. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.252
47. Ćwik G., Gierbliński I.W. Errors and mistakes in the ultrasound diagnosis of the pancreas. *J. Ultrason.* 2013;13(53):178–91. DOI: 10.15557/JoU.2013.0018
48. Dimcevski G., Erchinger F.G., Havre R., Gilja O.H. Ultrasonography in diagnosing chronic pancreatitis: new aspects. *World J. Gastroenterol.* 2013;19(42):7247–57. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7247
49. Bollen Thomas L. (2016). Imaging Assessment of Etiology and Severity of Acute Pancreatitis. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2016.31
50. Yang E., Nguyen N.H., Kwong W.T. Abdominal free fluid in acute pancreatitis predicts necrotizing pancreatitis and organ failure. *Ann. Gastroenterol.* 2021;34(6):872–878. DOI: 10.20524/aog.2021.0666
51. Chincarini M., Zamboni G.A. & Pozzi Mucelli R. Major pancreatic resections: normal postoperative findings and complications. *Insights Imaging.* 2018;9:173–187. DOI: 10.1007/s13244-018-0595-4
52. Chui J.N., Sahni S., Samra J.S., Mittal A. Postoperative pancreatitis and pancreatic fistulae: a review of current evidence. *HPB (Oxford)*. 2023;25(9):1011–1021. DOI: 10.1016/j.hpb.2023.05.007
53. Gliem N., Ammer-Herrmenau Ch., Ellenrieder V., Neesse A. Management of severe acute pancreatitis: an update. *Digestion.* 2021;102(4):503–507. DOI: 10.1159/000506830
54. Dedemadi G., Nikolopoulos M., Kalaitzopoulos I., Sgourakis G. Management of patients after recovering from acute severe biliary pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(34):7708–17. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7708
55. Gasteiger S., Primavesi F., Göbel G., Braunwarth E., Cardini B., Maglione M. et al. Early post-operative pancreatitis and systemic inflammatory response assessed by serum lipase and IL-6 predict pancreatic fistula. *World J. Surg.* 2020;44:4236–4244
56. Jakab F., Regöly-Mérey J., Závodszy Z., Ráth Z. Postoperative pancreatitis after biliary and gastric operations. *Acta Chir. Hung.* 1988;29(3):241–9. PMID: 3149102.
57. Podda M., Di Martino M., Ielpo B., Catena F., Coccolini F., Pata F. The 2023 MANCTRA Acute Biliary Pancreatitis Care Bundle: A Joint Effort Between Human Knowledge and Artificial Intelligence (ChatGPT) to Optimize the Care of Patients With Acute Biliary Pancreatitis in Western Countries. *Ann. Surg.* 2023 Jul 17. DOI: 10.1097/SLA.0000000000006008
58. Nimet Yilmaz. Hemobilia Causing acute cholecystitis and pancreatitis after percutaneous liver biopsy: a case report and review of the literature. *Visc. Med.* 2020;36(3):246–250. DOI: 10.1159/000503365
59. Tonolini M., Pagani A. & Bianco R. Cross-sectional imaging of common and unusual complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Insights Imaging.* 2015;6:323–338. DOI: 10.1007/s13244-015-0393-1
60. Coccolini F., Kobayashi L., Kluger Y. et al. Duodeno-pancreatic and extrahepatic biliary tree trauma: WSES-AAST guidelines. *World J. Emerg. Surg.* 2019;14:56. DOI: 10.1186/s13017-019-0278-6
61. Bougard M., Barbier L., Godart B., Le Bayon-Bréard A.-G., Marques F., Salamé E. Management of biliary acute pancreatitis. *Journal of Visceral Surgery*, 2019;56(2):113-125. DOI: 10.1016/j.jvisc.2018.08.002
62. Hujova A., Macinga P., Jarosova J., Fronek J., Taimr P., Spicak J., Hucl T. Acute Pancreatitis in Patients After Liver Transplantation. *Ann. Transplant.* 2022;27:e938114. DOI: 10.12659/AOT.938114
63. Loos M., Strobel O., Mehrabi A. Postoperative acute pancreatitis is a serious but rare complication after distal pancreatectomy, *HPB.* 2021;23(9):1339–1348, DOI: 10.1016/j.hpb.2021.01.004
64. Grigorian A., Lin M.Y.C., de Virgilio C. Severe Epigastric Pain with Nausea and Vomiting. *Surgery.* 2019;227–37. DOI: 10.1007/978-3-030-05387-1_20

Поступила 12.01.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторе

Мустафаев Асиф Намизед оглы — канд. мед. наук, доцент, врач-радиолог, Центр научной хирургии им. М.А. Топчубашева, Баку, Азербайджан

Information about the authors

Mustafayev Asif Namizedoglu — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Radiologist, Center for Scientific Surgery named after M.A. Topchubashev, Baku, Azerbaijan

Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А.

ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1050450 ГЕНА ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ 1 В СТРУКТУРЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

Глутатионпероксидаза 1 (GPX1) играет важнейшую роль в блокировании участия окислительного стресса в формировании атеросклеротических бляшек. Известен полиморфный вариант rs1050450, который может быть связан с активностью фермента и тем самым влиять на прогрессирование ишемической болезни сердца (ИБС). **Цель.** Оценить связь варианта rs1050450 гена GPX1 с факторами риска прогрессирования ИБС: нарушениями углеводного обмена и концентрацией атерогенных фракций липопротеинов. **Материал и методы.** В исследование вошли 168 пациентов с ИБС, из них 54,8% имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Сахарный диабет выявлен у 29,8%, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — у 10,1% пациентов. Определен вариант rs1050450 (Pro200Leu, 599C > T) гена GPX1 с использованием TaqMan-зондов. **Результаты.** Гомозиготами CC были 141 пациент, гетерозиготами CT — 27 пациентов. Гомозиготы TT в выборке отсутствовали. Среди гетерозигот частота ИМ оказалась ниже, чем среди гомозигот CC — 37% против 58,2% ($p = 0,043$). У гетерозигот уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) были ниже, чем у гомозигот: 3,8 (3,4; 4,5) против 4,3 (3,7; 5,6) ммоль/л ($p = 0,047$) и 1,9 (1,4; 2,3) против 2,5 (1,9; 3,3) ммоль/л ($p = 0,005$) соответственно. В то же время среди гетерозигот оказалась выше частота НТГ (22,2% против 7,8%, $p = 0,023$). **Заключение.** Среди больных ИБС носители генотипа CT варианта rs1050450 отличались меньшей частотой ИМ, но большей встречаемостью нарушений углеводного обмена. Гетерозиготы имели меньший уровень атерогенных ЛПНП и общего холестерина.

Ключевые слова: липопротеины; общий холестерин; глутатионпероксидаза; GPX1; полиморфизм; ишемическая болезнь сердца; нарушение толерантности к глюкозе.

Для цитирования: Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Кузелева Е.А., Гарганеева А.А., Афанасьев С.А. Значимость полиморфного варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 в структуре факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2024;102(7):536–541. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-536-541>

Для корреспонденции: Муслимова Эльвира Фаритовна — e-mail: muslimovef@yandex.ru

Elvira F. Muslimova, Tatiana Yu. Rebrova, Elena A. Kuzheleva, Alla A. Garganeeva, Sergey A. Afanasiev THE SIGNIFICANCE OF THE RS1050450 POLYMORPHIC VARIANT OF THE GLUTATHIONE PEROXIDASE 1 GENE IN THE STRUCTURE OF RISK FACTORS FOR THE PROGRESSION OF CORONARY ARTERY DISEASE

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

Glutathione peroxidase 1 (GPX1) plays a crucial role in blocking the involvement of oxidative stress in the formation of atherosclerotic plaques. A polymorphic variant rs1050450 is known, which may be associated with enzyme activity and thereby affect the progression of ischemic heart disease (IHD). **Objective.** To assess the association of the rs1050450 variant of the GPX1 gene with risk factors for the progression of IHD: carbohydrate metabolism disorders and the concentration of atherogenic lipoprotein fractions. **Material and methods.** The study included 168 patients with IHD, of whom 54.8% had a history of myocardial infarction (MI). Diabetes mellitus was identified in 29.8%, and glucose intolerance (GT) in 10.1% of patients. The rs1050450 variant (Pro200Leu, 599C > T) of the GPX1 gene was determined using TaqMan probes. **Results.** There were 141 patients with CC homozygotes and 27 patients with CT heterozygotes. TT homozygotes were absent in the sample. Among heterozygotes, the frequency of MI was lower than among CC homozygotes—37% vs. 58.2% ($p = 0.043$). Heterozygotes had lower levels of total cholesterol and low-density lipoproteins (LDL) compared to homozygotes: 3.8 (3.4; 4.5) vs. 4.3 (3.7; 5.6) mmol/L ($p = 0.047$) and 1.9 (1.4; 2.3) vs. 2.5 (1.9; 3.3) mmol/L ($p = 0.005$), respectively. At the same time, the frequency of GT was higher among heterozygotes (22.2% vs. 7.8%, $p = 0.023$). **Conclusion.** Among patients with IHD, carriers of the CT genotype of the rs1050450 variant showed a lower frequency of MI but a higher incidence of carbohydrate metabolism disorders. Heterozygotes had lower levels of atherogenic LDL and total cholesterol.

Key words: lipoproteins; total cholesterol; glutathione peroxidase; GPX1; polymorphism; ischemic heart disease; glucose intolerance.

For citation: Muslimova E.F., Rebrova T.Y., Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Afanasiev S.A. The significance of the rs1050450 polymorphic variant of the glutathione peroxidase 1 gene in the structure of risk factors for the progression of coronary artery disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):536–541. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-536-541>

For correspondence: Elvira F. Muslimova — e-mail: muslimovef@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 21.02.2024

Accepted 26.03.2024

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Свободные радикалы вызывают окислительную модификацию липидов, нуклеиновых кислот, белков, что отражается на активности ферментов, структурной целостности интегральных мембранных белков и липидного бислоя [1, 2]. Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются основным компонентом атеросклеротической бляшки. Процесс окисления ЛПНП прерывается благодаря работе антиоксидантных ферментов. [3].

Базовые антиоксидантные ферменты человека относятся к семейству глутатионпероксидазы (EC 1.11.1.9). Основная их роль состоит в превращении перекисей водорода и липидов в восстановленную форму. У человека известно 8 форм фермента, отличающихся по локализации в клетке и по субстратной специфичности. Наиболее распространенной внутриклеточной формой является глутатионпероксидаза 1 (GPX1). GPX1 играет важнейшую роль в блокировании участия окислительного стресса в формировании атеросклеротических бляшек [3–5].

Глутатионпероксидаза 1 кодируется геном *GPX1* (OMIM 138320, HGNC: 4553, NM_000581.4). Известен полиморфный вариант rs1050450 (Pro200Leu, NM_000581.4:c.599C > T), при котором в структуре белка пролин заменяется на лейцин [6]. Указывалось, что для лиц, являющихся носителями аллеля T, характерна сниженная активность фермента [7]. Однако в других исследованиях не было выявлено связи между вариантом rs1050450 гена GPX1 и активностью фермента [8] или обнаружен более низкий уровень перекисного окисления липидов при генотипе TT, чем при генотипе CC [9]. Столь же противоречивы результаты исследований, посвященных изучению связи варианта rs1050450 гена GPX1 с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В одних работах указывается на отсутствие ассоциации rs1050450 со стенозом коронарных артерий [8, 10], в других отмечается его связь с разными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС), в частности с метаболическим синдромом [11].

Целью нашего исследования было оценить связь полиморфного варианта rs1050450 гена GPX1 с факторами риска прогрессирования ИБС: нарушениями углеводного обмена и концентрацией атерогенных фракций липопротеинов.

Материал и методы

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам локального комитета (протокол №188 от 18.09.2019). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

В выборку включено 168 пациентов с ИБС, поступивших в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии. Среди пациентов были 124 (73,8%) мужчины и 44 (26,2%) женщины. Возраст в выборке составил 64 (60; 70) года. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе был зарегистриро-

ван у 92 (54,8%) пациентов. Возраст на момент развития первого ИМ составил 57 (44; 63) лет.

Критерием включения явилось наличие многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (наличие атеросклеротических бляшек с сужением $\geq 50\%$ просвета сосудов передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий или наличие стеноза левой коронарной артерии в сочетании с поражением правой коронарной артерии). Критериями невключения были тяжелая соматическая патология, менее 6 месяцев после перенесенного ИМ, миокардит, отказ от участия в исследовании.

Наличие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий диагностировалось с помощью инвазивной коронароангиографии на ангиографическом комплексе Cardio-scor-V и компьютерной системе ACOM (Siemens, Германия) по клиническим показаниям. Эхокардиография с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15 проводилась в соответствии с современными рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [12].

Помимо общеклинического лабораторного обследования (в том числе липидограммы) проводилось генетическое исследование. Взятие образцов крови осуществлялось из кубитальной вены, выделяли ДНК с помощью набора Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, США). Определен полиморфный вариант rs1050450 (Pro200Leu, 599C > T) гена глутатионпероксидазы 1 *GPX1* с использованием набора праймеров и TaqMan-зондов для ПЦР в режиме «реального времени» (ООО «ТестГен», Россия).

Сформированная выборка была представлена пациентами с функциональным классом (ФК) I–III хронической сердечной недостаточности в соответствии с классификацией NYHA. ФК определен с помощью теста 6-минутной ходьбы: пройденное расстояние в 426–550 м и 301–425 м соответствует I и II ФК, расстояние в 151–300 м соответствует III ФК [13].

На момент первичного обследования ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина принимали 125 (74,4%) пациентов, бета-адреноблокаторы — 132 (78,6%) пациента, гиплипидемические препараты — 129 (76,8%) пациентов, препараты ацетилсалициловой кислоты — 93 (55,4%) пациента, клопидогрел — 38 (22,6%) пациентов, антикоагулянты — 54 (32,1%) пациента, блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина) и диуретики получали 57 (33,9%) и 93 (55,4%) пациента. Коррекция терапии, согласно современным клиническим рекомендациям, производилась во время текущей госпитализации.

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета SPSS ver 17 (IBM, США). Количественные данные анализировали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Для анализа качественных данных применяли двусторонний точный тест Фишера. Результаты представляли в виде абсолютного

и относительного значений. Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга использовали критерий χ^2 Пирсона. При всех видах анализа уровень значимости принимался как $p < 0,05$.

Результаты

После проведения генетического исследования оказалось, что носителями генотипа СС являлись 141 (83,9%)

пациент, а 27 (16,1%) пациентов — носителями гетерозиготного генотипа СТ. Среди обследованных пациентов отсутствовали носители генотипа ТТ. Частота аллеля Т составила 8,0%. Распределение генотипов не отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0,527$). Проведен сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациентов в зависимости от генотипов варианта rs1050450 гена *GPX1*.

Клиническая характеристика пациентов с разными генотипами варианта rs1050450 гена *GPX1*

Clinical characteristics of patients with different genotypes of the rs1050450 variant of the *GPX1* gene

Параметр Parameter	Генотип rs1050450 гена <i>GPX1</i> Genotype rs1050450 of the <i>GPX1</i> gene		<i>p</i>
	СС (<i>n</i> = 141)	СТ (<i>n</i> = 27)	
ИМ в анамнезе, нет/есть, <i>n</i> (%) History of MI, no/yes, <i>n</i> (%)	59 (41,8) 82 (58,2)	17 (63,0) 10 (37,0)	0,043
Количество ИМ, 1/2/3, <i>n</i> (%) Number of MIs, 1/2/3, <i>n</i> (%)	62 (75,6) 15 (18,3) 5 (6,1)	10 (100) 0 0	0,211
ХСН, ФК I / ФК II / ФК III, <i>n</i> (%) CHF, class I / II / III, <i>n</i> (%)	24 (17,0) 68 (48,2) 49 (34,8)	1 (3,7) 19 (70,4) 7 (25,9)	0,075
Фракция выброса ЛЖ, % LV ejection fraction, %	60 (40; 64)	63 (46; 64)	0,308
Конечный систолический объем, мл End systolic volume, ml	47 (38; 96)	45 (38; 75)	0,344
Конечный диастолический объем, мл End diastolic volume, ml	120 (106; 165)	118 (106; 141)	0,371
Индекс сферичности ЛЖ LV sphericity index	0,56 (0,54; 0,62)	0,57 (0,55; 0,59)	0,865
Гипертрофия ЛЖ, нет/есть, <i>n</i> (%) LV hypertrophy, no/yes, <i>n</i> (%)	108 (76,6) 33 (23,4)	20 (74,1) 7 (25,9)	0,778
Дилатация ЛП, нет/есть, <i>n</i> (%) LA dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	75 (53,2) 66 (46,8)	15 (55,6) 12 (44,4)	0,821
Дилатация ЛЖ, нет/есть, <i>n</i> (%) LV dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	96 (68,1) 45 (31,9)	22 (81,5) 5 (18,5)	0,163
Дилатация ПП, нет/есть, <i>n</i> (%) RA dilatation, no/yes, <i>n</i> (%)	115 (81,6) 26 (18,4)	21 (77,8) 6 (22,2)	0,647
Сахарный диабет 2-го типа / нарушение толерантности к глюкозе / нет, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus 2 / impaired glucose tolerance / none, <i>n</i> (%)	41 (29,1) 11 (7,8)* 89 (63,1)*	9 (33,3) 6 (22,2)* 12 (44,5)*	0,047 *0,023
Ожирение, нет/есть, <i>n</i> (%) Obesity, no/yes, <i>n</i> (%)	74 (52,5) 67 (47,5)	12 (44,4) 15 (55,6)	0,444
Общий холестерол, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4,3 (3,7; 5,6)	3,8 (3,4; 4,5)	0,047
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	2,51 (1,85; 3,32)	1,90 (1,41; 2,27)	0,005
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,15 (0,95; 1,44)	1,10 (1,0; 1,50)	0,762
Триацилглицерол, ммоль/л Triacylglycerol, mmol/l	1,53 (1,18; 2,06)	1,58 (1,17; 2,17)	0,832
Уровень глюкозы, ммоль/л Glucose level, mmol/l	5,7 (5,2; 6,5)	6,0 (5,2; 6,9)	0,349

Примечание: * — уровень значимости при сравнении частоты нарушения толерантности к глюкозе в группах, *p* — уровень значимости, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ПП — правое предсердие, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Note: * — level of significance when comparing the frequency of impaired glucose tolerance in groups, *p* — level of significance, MI — myocardial infarction, LV — left ventricle, LA — left atrium, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, RA — right atrium, CHF — chronic heart failure.

В исследуемой выборке между носителями генотипов СС и СТ выявлены различия по встречаемости случаев ИМ ($p = 0,043$). При этом у гетерозигот частота развития макрососудистых осложнений в виде ИМ была ниже, чем у гомозигот, и ни у одного пациента с генотипом СТ не зарегистрировано развитие повторного ИМ. Однако среди носителей генотипа СТ оказалось существенно больше пациентов с нарушениями углеводного обмена ($p = 0,047$). При этом различия между генотипами обусловлены более высокой частотой нарушения толерантности к глюкозе при генотипе СТ, чем в группе с генотипом СС (22,2% против 7,8%; $p = 0,023$), в то время как по частоте сахарного диабета 2-го типа и уровню глюкозы не было различий между группами.

Пациенты с разными генотипами оказались сопоставимы по фармакологическому анамнезу на момент обследования. В частности, статины получали 106 (75,2%) носителей генотипа СС и 23 (85,2%) носителя генотипа СТ ($p = 0,326$). Дозы статинов были сопоставимы у пациентов с разными генотипами. Несмотря на это, носители генотипа СТ отличались меньшими значениями общего холестерина (ОХС) и ЛПНП по сравнению с гомозиготами СС ($p = 0,047$ и $p = 0,005$ соответственно). Однако уровни триацилглицеролов и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группах не различались.

Мы провели анализ сопряженности генотипов варианта rs1050450 с уровнем ОХС и ЛПНП среди пациентов, имевших в анамнезе ИМ и не имевших его. В группе без ИМ у гомозигот СС уровень ОХС составил 4,8 (3,9; 5,8) ммоль/л, при генотипе СТ — 4,0 (3,2; 4,7) ммоль/л ($p = 0,065$); в группе с ИМ — 4,1 (3,5; 5,3) ммоль/л и 3,8 (3,5; 4,0) ммоль/л соответственно ($p = 0,196$). Отсутствовала ассоциация варианта с уровнем ЛПВП и триацилглицеролов как среди пациентов без ИМ ($p = 0,928$ и $p = 0,742$ соответственно), так и в группе с ИМ в прошлом ($p = 0,886$ и $p = 0,849$ соответственно). Значимая связь между вариантом rs1050450 гена *GPX1* и уровнем ЛПНП выявлена в группе пациентов без ИМ ($p = 0,025$): 2,88 (1,97; 3,54) ммоль/л при генотипе СС и 1,90 (1,34; 2,62) ммоль/л при генотипе СТ. В группе с ИМ в анамнезе уровень ЛПНП у гомозигот СС был выше, чем у гетерозигот — 2,32 (1,77; 3,29) ммоль/л против 1,88 (1,46; 2,09) ммоль/л, но различия не достигли статистической значимости ($p = 0,057$).

В выборке пациентов отсутствовала ассоциация варианта rs1050450 с ожирением ($p = 0,444$). Пациенты с ожирением и без него имели сопоставимые уровни ЛПНП и ОХС. Но различия по уровню ЛПНП между носителями генотипов СС и СТ были и у пациентов с ожирением (2,50 (1,86; 3,41) ммоль/л и 1,70 (0,98; 2,62) ммоль/л соответственно ($p = 0,050$)), и без ожирения (2,52 (1,88; 3,30) ммоль/л и 1,95 (1,60; 2,09) ммоль/л соответственно ($p = 0,050$)).

Обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих антиоксидантные ферменты, могут играть важную роль в индивидуальной предрасположенности к сердеч-

но-сосудистым заболеваниям [3]. По результатам нашего исследования оказалось, что среди носителей генотипа СТ полиморфного варианта rs1050450 гена *GPX1* было меньше пациентов, перенесших в прошлом ИМ, чем среди гомозигот СС. Кроме того, среди гетерозигот не было пациентов с повторными ИМ. Вместе с тем среди гетерозигот преобладали случаи нарушения толерантности к глюкозе, хотя частота сахарного диабета 2-го типа была одинаковой.

В других исследованиях сообщается об отсутствии значимой ассоциации исследуемого варианта с риском ИБС [10, 14]. Тем не менее показана ассоциация варианта rs1050450 с метаболическими нарушениями, являющимися значимыми факторами риска ИБС. В частности, носительство аллеля Т связали с повышенным риском диабетической периферической нейропатии [14]. Результаты разных исследований свидетельствуют о сильном влиянии дополнительных факторов, определяющих как ферментативную активность, так и степень прооксидантных эффектов на взаимосвязь между полиморфным вариантом гена *GPX1* и факторами риска ИБС и ИМ.

Низкий уровень фермента GPX1 повышает риск развития ИМ за счет неэффективной регуляции перекисного окисления липидов [15]. При этом есть результаты, показывающие значимо сниженный уровень перекисного окисления липидов (наблюдалось снижение реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты) у гомозигот ТТ варианта rs1050450 по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами СС. Это свидетельствует о более эффективной работе антиоксидантной системы. Тем не менее в этом исследовании сам по себе вариант rs1050450 не показал ассоциации ни с одним из липидных маркеров (ОХС, триацилглицеролы, ЛПНП). Но при анализе группы полиморфных вариантов разных генов (в том числе GPX1) выявлена комбинация аллелей, связанная с липидным профилем [9]. В другом исследовании, проведенном в японской популяции, установлено, что среди мужчин (но не женщин) носители генотипов СТ/ТТ отличались более высокой концентрацией триацилглицерола и большей распространенностью метаболического синдрома [11].

В рамках нашей работы на фоне сопоставимой терапии гиполипидемическими препаратами носители генотипа СТ отличались меньшим по сравнению с гомозиготами СС уровнем ОХС и ЛПНП. Различия в уровне ЛПНП между носителями разных генотипов оказались более выраженными у пациентов без ИМ в прошлом, чем у пациентов, перенесших ИМ. Сниженный уровень ЛПНП у гетерозигот по сравнению с гомозиготами СС наблюдался вне зависимости от наличия ожирения. В нашей выборке носители разных генотипов показали сопоставимые уровни ЛПВП и триацилглицеролов.

Исходя из полученных данных, в выборке пациентов с ИБС носительство аллеля Т варианта rs1050450 гена *GPX1* было связано с более благоприятным клиническим профилем: меньшей частотой ИМ в прошлом и меньшим уровнем ЛПНП. Тем не менее гетерозиготы СТ отличались более высокой частотой нарушения толерантности

к глюкозе. Выявленное противоречие находит свое подтверждение в имеющихся литературных данных. Так, в наших ранее опубликованных исследованиях показано, что нарушения углеводного обмена на ранних стадиях развития могут иметь протективный эффект для пациентов с ИБС, а неблагоприятное влияние СД на прогноз больных с ИБС реализуется преимущественно при увеличении длительности анамнеза сахарного диабета [16, 17]. Таким образом, учитывая полученные результаты и литературные данные, можно предположить, что у пациентов с нарушением толерантности к углеводам, имеющим генотип СТ полиморфизма rs1050450, имеет место в том числе генетически-обусловленная модуляция восприимчивости к сосудистым осложнениям, связанным с нарушениями углеводного обмена [18].

Важным результатом нашего исследования является то, что в нашей выборке не оказалось носителей генотипа ТТ. Частота аллеля Т составила 8,0%. Такая частота более характерна для популяций Китая и Японии, в то время как во многих европейских выборках аллель более распространен [19]. Так, в польской выборке из 730 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа частота аллеля Т составляла 27%, а генотипа ТТ — 9% [14]. В турецкой выборке из 250 здоровых добровольцев частота аллеля Т составила 36,4%, а генотипа ТТ — 14,4% [3]. Таким образом, имеют место различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *GPX1* у представителей разных этнических групп и при различных патологических состояниях. Тем не менее, не отвергая вклад этнического фактора в малую частоту встречаемости аллеля Т в нашей выборке больных ИБС, исходя из полученных результатов, мы допускаем, что носительство аллеля Т выступило в качестве протективного фактора в отношении развития многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Однако одним из значимых ограничений нашего исследования является отсутствие сопоставимой по полу и возрасту группы контроля без сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, мы не оценивали связь варианта с активностью самого фермента *GPX1* и уровнем перекисного окисления липидов, т.е. с эффективностью работы антиоксидантной системы.

Заключение

По результатам исследования, в выборке пациентов с ИБС носители генотипа СТ варианта rs1050450 гена глутатионпероксидазы 1 *GPX1* отличались меньшей частотой перенесенного инфаркта миокарда, но большей встречаемостью нарушений углеводного обмена. По сравнению с гомозиготами СС гетерозиготы имели меньший уровень атерогенных ЛПНП и общего холестерина, при этом описанная связь была более выраженной у пациентов без ИМ в анамнезе, чем среди лиц, перенесших его в прошлом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках темы ФНИ № 122020300045-5.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rebrowa T.Y., Afanasiev S.A. State of the antioxidant system and the severity of lipid-peroxidation processes in the myocardium and blood plasma of rats of different ages with postinfarction atherosclerosis. *Advances in Gerontology*. 2021;2(11):152–157. DOI: 10.1134/S2079057021020132
2. Marchio P., Guerra-Ojeda S., Vila J., Aldasoro M., Victor V.M., Mauricio M.D. Targeting early atherosclerosis: A focus on oxidative stress and inflammation. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2019;8563845. DOI: 10.1155/2019/8563845
3. Suzen H.S., Gucyener E., Sakalli O., Uckun Z., Kose G., Ustel D., Duydu Y. CAT C-262T and GPX1 Pro198Leu polymorphisms in a Turkish population. *Mol. Biol. Rep.* 2010;37:87–92. DOI: 10.1007/s11033-009-9540-4
4. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2011;7(15):1957–1997. DOI: 10.1089/ars.2010.3586
5. Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*. 2021;4(17):79–92. [Volkova M.V., Ragino Y.I. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immuno-enzymal analysis. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):79–92. (In Russian)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92
6. Hamanishi T., Furuta H., Kato H., Doi A., Tamai M., Shimomura H., Sakagashira S., Nishi M., Sasaki H., Sanke T., Nanjo K. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004;9(53):2455–2460. DOI: 10.2337/diabetes.53.9.2455
7. Ravn-Haren G., Olsen A., Tjønneland A., Dragsted L.O., Nexø B.A., Wallin H., Overvad K., Raaschou-Nielsen O., Vogel U. Associations between GPX1 Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis*. 2006;4(27):820–825. DOI: 10.1093/carcin/bgi267
8. Najafi M., Ghasemi H., Roustazadeh A., Farajollahi M. Lack of association between glutathione peroxidase 1 (GPx1) activity, Pro198Leu polymorphism and stenosis of coronary arteries: A population-based prediction. *Meta Gene*. 2014;2:722–729. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.09.007
9. Tarhonska K., Raimondi S., Specchia C., Wiczorek E., Reszka E., Krol M.B., Gromadzinska J., Wasowicz W., Socha K., Borawska M.H., Jablonska E. Association of allelic combinations in selenoprotein and redox related genes with markers of lipid metabolism and oxidative stress – multimarkers analysis in a cross-sectional study. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2022;69:126873. DOI: 10.1016/j.jtemb.2021.126873
10. Yeh H.L., Kuo L.T., Sung F.C., Yeh C.C. Association between polymorphisms of antioxidant gene (MnSOD, CAT, and GPx1) and risk of coronary artery disease. *Biomed. Res. Int.* 2018;5086869. DOI: 10.1155/2018/5086869
11. Kuzuya M., Ando F., Iguchi A., Shimokata H. Glutathione peroxidase 1 Pro198Leu variant contributes to the metabolic syndrome in men in a large Japanese cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;6(87):1939–1944. DOI: 10.1093/ajcn/87.6.1939
12. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2012;4(96) s4:1–27. [Recommendations for quantifying the structure and function of the heart chambers. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4(96) s4:1–27. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-4s4
13. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;11(25):311–374. [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;11(25):311–374. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
14. Buraczynska M., Buraczynska K., Dragan M., Ksiazek A. Pro198Leu polymorphism in the glutathione peroxidase 1 gene contributes to diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Neuromol. Med.* 2017;19:147–153. DOI: 10.1007/s12017-016-8438-2
15. Куропаткина Т.А., Медведева Н.А., Медведев О.С. Роль селена в кардиологии. *Кардиология*. 2021;3(61):96–104. [Kuropatkina T.A., Medvedeva N.A., Medvedev O.S. The role of selenium in cardiology. *Kardiologiya*. 2021;3(61):96–104. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1186
16. Afanasiev S.A., Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Andriyanova A.V., Kondratieva D.S., Popov S.V. The impact of type 2 diabetes

- mellitus on long-term prognosis in patients of different ages with myocardial infarction. *Journal of Diabetes Research*. 2018;1780683. DOI: 10.1155/2018/1780683
17. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Andreev S.L., Ogurkova O.N., Popov S.V. Prognostic value of type 2 diabetes mellitus and visfatin level in patients after coronary artery bypass grafting. *Russian Open Medical Journal*. 2023;12(2):205. DOI: 10.15275/rusomj.2023.0205
18. Liu D., Liu L., Hu Z., Song Z., Wang Y., Chen Z. Evaluation of the oxidative stress-related genes ALOX5, ALOX5AP, GPX1, GPX3 and MPO for contribution to the risk of type 2 diabetes mellitus in the Han Chinese population. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2018;15(4):336–339. DOI: 10.1177/1479164118755044
19. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(D1):D988–D995. DOI: 10.1093/nar/gkab1049

Поступила 21.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Муслимова Эльвира Фаритовна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Реброва Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Кужелева Елена Андреевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>

Гарганеева Алла Анатольевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Афанасьев Сергей Александрович — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Information about authors

Elvira F. Muslimova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Tatyana Yu. Rebrova — Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Elena A. Kuzheleva — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Myocardial Pathology of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-8070-2234>

Alla A. Garganeeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Myocardial Pathology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Sergey A. Afanasyev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., Емануйлов В.И., Юнонин И.Е.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ, ИНФЕКЦИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между активностью воспаления, инфекционным компонентом, функцией тромбоцитов, дислипидемией и развитием субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и ишемической болезнью сердца. **Материал и методы.** Определение С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкина 6, антител IgG к *Chlamydia pneumoniae*, антител к толл-подобным рецепторам (TLR2), тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4), показателей агрегации тромбоцитов, липидного спектра, концентрации антител к окислированным липопротеинам низкой плотности (ат окЛПНП) и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий. **Результаты.** Обследовано 50 женщин с СКВ и 31 — с инфарктом миокарда (ИМ). Контрольную группу составили 21 здоровая женщина. У больных СКВ выявлено значительное увеличение ТИМ общей сонной артерии ($1,00 [0,80-1,10] > 0,80 [0,70-0,90]$, $p = 0,01$) и ТИМ бифуркации сонной артерии ($1,10 [1,00-1,20] > 0,80 [0,70-1,10]$, $p = 0,01$) по сравнению с данными показателями в группе контроля. У пациентов с ИМ показатели ТИМ общей сонной артерии ($0,90 [0,80-1,10] > 0,80 [0,70-0,90]$, $p = 0,01$) и ТИМ бифуркации сонной артерии ($1,20 [1,10-1,40] > 0,80 [0,70-1,10]$, $p = 0,01$) также достоверно отличались от группы контроля. Отмечена выраженная активация воспаления у больных СКВ: повышение концентрации вЧСРБ ($3,67 [2,17-5,92] > 0,74 [0,30-1,26]$, $p = 0,01$), интерлейкина 6 ($1,72 [1,39-2,68] > 0,60 [0,22-0,75]$, $p = 0,01$) и СОЭ ($21,0 [18,0-26,0] > 10,0 [7,0-14,0]$, $p = 0,01$). Аналогично данные показатели были повышены и у пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля: вЧСРБ ($3,36 [1,44-5,90] > 0,74 [0,30-1,26]$, $p = 0,01$), интерлейкин 6 ($1,1 [0,69-1,82] > 0,60 [0,22-0,75]$, $p = 0,01$) и СОЭ ($19,0 [10,0-28,0] > 10,0 [7,0-14,0]$, $p = 0,01$). Важным показателем явилась значительная активация тромбоцитов — отмечено достоверное увеличение концентрации ТФ4 у больных СКВ ($21,5 [19,80-23,28] > 18,30 [13,88-20,46]$, $p = 0,01$) и у пациентов с ИМ ($20,76 [19,00-23,50] > 18,30 [13,88-20,46]$, $p = 0,01$). У пациентов с СКВ была выражена дислипидемия, которая сопровождалась повышением концентрации ат окЛПНП ($3,16 [1,45-4,60] > 1,39 [1,26-2,04]$, $p = 0,01$). У больных с ИМ в отличие от пациентов с СКВ достоверные отличия отмечены лишь для липопротеинов низкой плотности ($1,05 [0,88-1,21] < 1,32 [1,24-1,37]$, $p = 0,01$). Концентрация ат IgG CP у пациентов с СКВ ($0,062 [0,035-0,124] > 0,0415 [0,022-0,071]$, $p = 0,11$) и значения TLR2 не имели достоверных отличий от контроля ($635,71 [357,14-978,5] > 451,54 [352,05-775,0]$, $p = 0,39$). У больных ИМ концентрация TLR2 не отличалась от контроля ($448,98 [308,67-964,14] < 451,54 [352,05-775,0]$, $p = 0,854$). Концентрация ат IgG CP у больных с ИМ ($0,067 [0,05-0,11] > 0,0415 [0,022-0,071]$, $p = 0,026$), достоверно превышала контроль. **Заключение.** Кроме традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, у больных системной красной волчанкой и больных с инфарктом миокарда как одной из форм ишемической болезни сердца имеются общие механизмы аутовоспаления. В то же время воспалительный компонент в обследованной группе пациентов СКВ был более выражен, что, в частности, нашло свое отражение в значительном повышении концентрации ИЛ-6 и вЧСРБ. Роль инфекционного компонента подлежит дальнейшему изучению.

Ключевые слова: атеросклероз; воспаление; тромбоциты; *Chlamydia pneumoniae*; TLR2; системная красная волчанка; инфаркт миокарда.

Для цитирования: Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., Емануйлов В.И., Юнонин И.Е. Лабораторные показатели воспаления, инфекции и атеросклероза у больных системной красной волчанкой и инфарктом миокарда. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):542–549. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-542-549>

Для корреспонденции: Аршинов Андрей Владимирович — e-mail: a_arshinov@mail.ru

Andrey V. Arshinov, Nickolay Yu. Levshin, Irina G. Maslova, Vladislav I. Emanuylov, Igor E. Yunonin
LABORATORY INDICATORS OF INFLAMMATION, INFECTION, AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND MYOCARDIAL INFARCTION

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

Objective of the study: to investigate the correlation between inflammation activity, infectious components, platelet function, dyslipidemia, and the development of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and ischemic heart disease. **Materials and methods.** The study involved the measurement of C-reactive protein (CRP), interleukin 6, IgG antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, antibodies to toll-like receptors (TLR2), platelet factor 4 (PF4), platelet aggregation parameters, lipid profile, concentration of antibodies to oxidized low-density lipoproteins (oxLDL), and the thickness of the intima-media complex (IMT) of the common carotid arteries. **Results.** The study included 50 women with SLE and 31 with myocardial infarction (MI), with a control group of 21 healthy women. Patients with SLE showed a significant increase in IMT of the common carotid artery ($1.00 [0.80-1.10] > 0.80 [0.70-0.90]$, $p = 0.01$) and bifurcation of the carotid artery ($1.10 [1.00-1.20] > 0.80 [0.70-1.10]$, $p = 0.01$) compared to the control group. Similarly, patients with MI had significantly different IMT values for both the common carotid artery ($0.90 [0.80-1.10] > 0.80 [0.70-0.90]$, $p = 0.01$) and bifurcation ($1.20 [1.10-1.40] > 0.80 [0.70-1.10]$, $p = 0.01$) compared to controls. There was pronounced activation of inflammation in SLE patients, evidenced by increased levels of CRP ($3.67 [2.17-5.92] > 0.74 [0.30-1.26]$, $p = 0.01$), interleukin 6 ($1.72 [1.39-2.68] > 0.60 [0.22-0.75]$, $p = 0.01$), and ESR ($21.0 [18.0-26.0] > 10.0 [7.0-14.0]$, $p = 0.01$). These markers were also elevated in MI patients compared to controls: CRP ($3.36 [1.44-5.90] > 0.74 [0.30-1.26]$, $p = 0.01$), interleukin 6 ($1.1 [0.69-1.82] > 0.60 [0.22-0.75]$, $p = 0.01$), and ESR ($19.0 [10.0-28.0] > 10.0 [7.0-14.0]$, $p = 0.01$). A significant activation of platelets was noted, with a marked increase in PF4 levels in SLE patients ($21.5 [19.80-23.28] > 18.30 [13.88-20.46]$, $p = 0.01$) and MI patients ($20.76 [19.00-23.50] > 18.30 [13.88-20.46]$, $p = 0.01$). SLE patients exhibited pronounced dyslipidemia, characterized by elevated levels of oxLDL antibodies ($3.16 [1.45-4.60] > 1.39 [1.26-2.04]$, $p = 0.01$). In contrast, MI patients showed significant differences only in low-density lipoproteins ($1.05 [0.88-1.21] < 1.32 [1.24-1.37]$, $p = 0.01$). The concentration of

*IgG antibodies to Chlamydia pneumonia in SLE patients (0,062 [0,035–0,124] > 0,0415 [0,022–0,071], $p = 0,11$) and TLR2 levels showed no significant differences from controls (635,71 [357,14–978,5] > 451,54 [352,05–775,0], $p = 0,39$). In MI patients, TLR2 levels did not differ from controls (448,98 [308,67–964,14] < 451,54 [352,05–775,0], $p = 0,854$). However, IgG antibodies to Chlamydia pneumonia were significantly higher in MI patients (0,067 [0,05–0,11] > 0,0415 [0,022–0,071], $p = 0,026$) compared to controls. **Conclusion.** In addition to traditional risk factors for cardiovascular diseases, both SLE patients and those with myocardial infarction exhibit common mechanisms of autoinflammation as a form of ischemic heart disease. The inflammatory component was more pronounced in the SLE group, particularly reflected in significantly elevated concentrations of IL-6 and CRP levels. The role of the infectious component requires further investigation.*

Key words: atherosclerosis; inflammation; platelets; Chlamydia pneumonia; TLR2; systemic lupus erythematosus; myocardial infarction.

For citation: Arshinov A.V., Levshin N.Y., Maslova I.G., Emanuylov V.I., Yunonin I.E. Analysis of laboratory indicators of inflammation, infection and indicators of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):542–549. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-542-549>

For correspondence: Andrey V. Arshinov — e-mail: a_arshinov@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.01.2024
Accepted 20.02.2024

Хроническое воспаление составляет патогенетическую основу широкого круга патологических состояний, определяемых как воспалительные (inflammatory disease) или иммуно-(опосредованные) воспалительные (immune-mediated inflammatory disease) заболевания (ИБЗ) [1, 2]. Среди механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных патологических процесса — аутоиммунитет и аутовоспаление [3]. К классическим прототипам аутоиммунной патологии человека относятся системные аутоиммунные ревматические заболевания, одним из представителей которых является системная красная волчанка [4]. Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся продукцией широкого спектра патогенных аутоантител, мультивариабельными проявлениями, течением и прогнозом, развитием обострений и ремиссий [5, 6].

В свете изучения проблемы хронического воспаления особое внимание привлекает ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов [7, 8], которое, в свою очередь, рассматривается как аутоиммунная и аутовоспалительная патология [9, 10]. Данные широкомасштабного эпидемиологического исследования, включающего 22 009 375 человек (в том числе 446 449 пациентов с 19 аутоиммунными заболеваниями, 2 102 830 лиц группы контроля), свидетельствуют о том, что риск сердечно-сосудистой патологии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями в 1,4–3,6 раза выше, чем у лиц без аутоиммунных заболеваний [11].

Распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с СКВ оценивается в пределах от 3,8% до 16% [12]. Необходимо отметить, что, в то время как смертность от всех причин при СКВ за последние десятилетия значительно снизилась в связи с улучшением контроля и эффективной иммуносупрессивной терапией, гибель от ССЗ сохраняется на высоком уровне и остается ведущей причиной смерти пациентов [13, 14]. Фактически СКВ является независимым фактором риска развития быстро прогрессирующего атеросклероза [15]. Однако механизмы ускоренного развития ССЗ при СКВ нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель исследования: выявить взаимосвязь между активностью воспаления, функцией тромбоцитов, дислипидемией, инфекционным компонентом и развитием субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой.

Материал и методы

В исследование включено 50 пациенток с СКВ. Средний возраст больных СКВ составил 52,0 (48,0–58,0) года, длительность заболевания на момент исследования — 11,5 (6,0–22,0) года. Также был обследован 31 пациент с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* (ИМпST), доставленный бригадой скорой медицинской помощи и госпитализированный в отделение интенсивной терапии. Средний возраст больных с инфарктом миокарда 53,0 (48,0–57,0) года. В группу контроля вошли 21 здоровая женщина, сопоставимые по возрасту с больными СКВ ($p = 0,1085$ ($> 0,05$)).

Критерии включения: подписание информированного согласия; женский пол и возраст ≥ 18 лет; установленный клинический диагноз СКВ (согласно критериям АРА); инфаркт миокарда с клиническими, биохимическими (тропонин I и МВ-фракция креатининфосфокиназы (МВ-КФК)) признаками и подъемом сегмента *ST* по данным ЭКГ в первые 24 ч госпитализации.

Критерии исключения: антифосфолипидный синдром; наличие тяжелых интеркуррентных инфекций; прием на момент исследования статинов или их отмена менее чем за 6 мес. до исследования; прием на момент исследования антиагрегантов (для больных СКВ); наличие почечной или печеночной недостаточности, анамнез сахарного диабета 1-го и 2-го типа, онкологические заболевания.

Степень активности СКВ определяли по рекомендациям В.А. Насоновой [16, 17]. Среди наблюдаемых пациентов с СКВ преобладали больные с подострым и хроническим течением (67,5%) и минимальной степенью активности (55%). Средний счет по индексам SLEDAI-2K 4,5 (4,0; 7,0) баллов.

Среди поражений кожи и слизистых оболочек наиболее часто встречались фотосенсибилизация (14%) и «сосудистая бабочка» (16%). Алопеция и трофические язвы

обнаружены у 22 и 4% пациентов соответственно. Синдром Рейно выявлен в 14% случаев. Суставной синдром отмечен у 52% больных, преимущественно по типу артралгий. Поражение почек (преимущественно мочевого синдрома) — у 54% больных.

Все больные СКВ на момент исследования получали глюкокортикоиды (ГК) в дозе 5–10 мг/сут. 8% пациентов принимали цитостатики (азатиоприн), 26% — НПВП (не более 3 мес.), 11% — аминохинолиновые препараты. На момент госпитализации пациенты с СКВ получали сопутствующую терапию в виде иАПФ — 34%, бета-блокаторов — 42%.

Все больные с ИМ на догоспитальном этапе получали стандартную терапию, включавшую в себя прием дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел).

Определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) проводилось методом нефелометрии. Уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) оценивался количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов. Определение антител к окислированным липопротеинам низкой плотности (ат окЛПНП) проводилось методом иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы производителя. Тромбоцитарный фактор 4 (ТФ4) определялся методом ИФА. Исследование агрегационной функции тромбоцитов проводилось *in vitro* с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов BIOA-230LA по методу G.V.R. Born. Проводилось исследование агрегации тромбоцитов с индуктором агрегации аденозин-5'-дифосфатом (АДФ), 5мкМ, производства «Технология-Стандарт» (Барнаул). Определение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) производилось селективным-ФС методом с использованием коммерческих реактивов. Определение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) производилось ферментативным фотометрическим методом (тест с глицерол-3-фосфатоксидазой) с использованием коммерческих реактивов. Определение общего холестерина (ОХ) производилось ферментативным фотометрическим методом. Определение человеческого Толл-подобного рецептора 2 (TLR2) проводилось количественным ультрачувствительным иммуноферментным методом с использованием коммерческого набора реагентов. Определение антител к *Chlamydia pneumoniae* (IgG CP) производилось иммуноферментным методом с использованием тест-системы *Chlamydia pneumoniae*-IgG.

Атеросклеротическое поражение сосудов выявляли с помощью дуплексного сканирования в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) и в области бифуркации ОСА (БСА), справа и слева в режиме реального времени, оценивая толщину слоя интима-медиа в мм, используя линейный датчик с диапазоном частот 12–5 МГц, УЗ-аппарат PHILIPS En Visor C HD.

Статистический анализ данных

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета «STATISTICA» версии 10.0 с соблюдением

принципов и требований к статистической обработке материала в биологических и медицинских исследованиях. Сравнение двух независимых групп в зависимости от вида распределения количественного признака проведено с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. При анализе связей двух признаков применялся непараметрический метод Спирмена (R-коэффициент корреляции). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й процентиля]).

Результаты

Количество тромбоцитов у пациентов с ОИМ, СКВ и в группе контроля практически не отличались ($249,0 \times 10^9/\text{л}$ [209,0–294,0], $253,5 \times 10^9/\text{л}$ [212,0–314,0] и $264,0 \times 10^9/\text{л}$ [194,0–308,0], $p = 0,763$).

У пациентов с СКВ отмечалось достоверное увеличение уровня СОЭ ($21,0$ [18,0–26,0] > $10,0$ [7,0–14,0], $p = 0,01$). Типичным проявлением активности воспалительного процесса явилось значительное увеличение концентрации вЧСРБ ($3,67$ [2,17–5,92] мг/л > $0,74$ [0,30–1,26] мг/л, $p = 0,01$). Концентрации ИЛ-6 была повышена по сравнению с группой контроля ($1,72$ [1,39–2,68] пг/мл > $0,60$ [0,22–0,75] пг/мл, $p = 0,01$).

У больных ИМ так же, как у пациентов с СКВ, отмечалось достоверное повышение СОЭ по сравнению с группой контроля ($19,0$ [10,0–28,0] > $10,0$ [7,0–14,0] мм/ч, $p = 0,01$). Концентрация ИЛ-6 почти в 2 раза превышала показатели группы контроля ($1,1$ [0,69–1,82] > $0,60$ [0,22–0,75] пг/мл, $p = 0,01$). Характерным было значительное увеличение концентрации вЧСРБ ($3,36$ [1,44–5,90] > $0,74$ [0,30–1,26] мг/л, $p = 0,01$). Необходимо отметить, что, за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у пациентов с СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Однако концентрация ИЛ-6 у пациентов с СКВ была заметно выше, чем у пациентов с ИМ ($1,72$ [1,39–2,68] > $1,1$ [0,69–1,82] пг/мл, $p = 0,01$) (рис. 1).

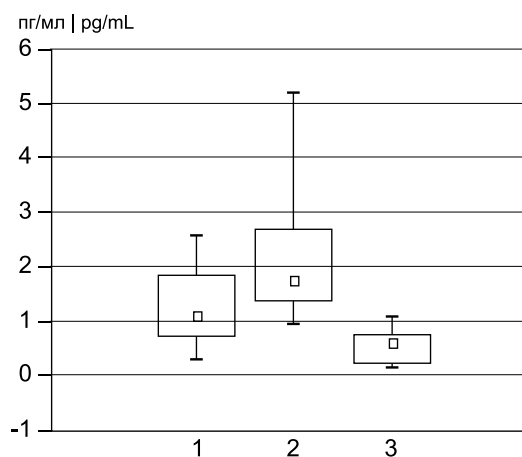


Рис. 1. Содержание интерлейкина-6 в крови пациентов с инфарктом миокарда (1), больных системной красной волчанкой (2) и у здоровых лиц (3)

Fig. 1. The content of interleukin 6 in the blood of patients with myocardial infarction (1), patients with systemic lupus erythematosus (2) and in healthy individuals (3)

Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных СКВ и пациентов с ИМ в сравнении с группой контроля

Comparative characteristics of laboratory parameters in patients with SLE and patients with myocardial infarction in comparison to the control group

Показатель Indicator	Больные ОИМ Patients with MI (n = 31)	Больные СКВ Patients with SLE (n = 50)	Группа контроля Control group (n = 21)	p
Количество эритроцитов, × 10 ¹² л Number of erythrocytes, × 10 ¹² L	4,71 [4,34–5,12]	4,16 [3,87–4,47]	3,91 [3,69–4,36]	0,01
Гемоглобин, г/л/Hemoglobin, g/L	136,0 [126,0–143,0]	125,5 [116,0–133,0]	124,0 [118,0–136,0]	0,01
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ л Number of platelets, × 10 ⁹ L	7,1 [6,7–7,6]	7,25 [5,2–9,4]	6,6 [5,0–7,5]	0,265
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ л PLT (× 10 ⁹ L)	249,0 [209,0–294,0]	253,5 [212,0–314,0]	264,0 [194,0–308,0]	0,763
СОЭ, мм/ч/ESR, mm/h	19,0 [10,0–28,0]	21,0 [18,0–26,0]	10,0 [7,0–14,0]	0,01
ИЛ-6, пг/мл/IL-6, pg/mL	1,1 [0,69–1,82]	1,72 [1,39–2,68]	0,60 [0,22–0,75]	0,01
вЧСРБ, мг/л/hs-CRP, mg/L	3,36 [1,44–5,90]	3,67 [2,17–5,92]	0,74 [0,30–1,26]	0,01
окЛПНП, МЕ/мл/oxLDL, U/ml	2,05 [1,43–3,26]	3,16 [1,45–4,60]	1,39 [1,26–2,04]	0,01
ТФ4, нг/мл/PF4, ng/L	20,76 [19,00–23,50]	21,5 [19,80–23,28]	18,30 [13,88–20,46]	0,01
ОХ, ммоль/л/Total cholesterol, mmol/L	4,79 [3,64–5,61]	6,63 [5,93–7,12]	4,9 [4,50–5,10]	0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л/LDL cholesterol, mmol/L	2,69 [2,05–3,16]	3,50 [3,05–4,57]	3,1 [2,29–3,24]	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л/HDL cholesterol, mmol/L	1,05 [0,88–1,21]	1,17 [0,88–1,30]	1,32 [1,24–1,37]	0,01
Триглицериды, ммоль/л/Triglycerides, mmol/L	1,53 [1,33–2,33]	1,52 [1,20–1,98]	1,75 [1,38–1,90]	0,439
Коэффициент атерогенности/Atherogenic index	3,34 [2,00–4,10]	4,75 [4,10–7,10]	2,45 [2,40–2,70]	0,01
ТИМ ОСА, мм/IMT common carotid artery, mm	0,90 [0,80–1,10]	1,00 [0,80–1,10]	0,80 [0,70–0,90]	0,01
ТИМ БСА, мм IMT common carotid artery bifurcation, mm	1,20 [1,10–1,40]	1,10 [1,00–1,20]	0,80 [0,70–1,10]	0,01
Количество АСБ/Number of ACS	9	10	1	0,01
Агрегация тромбоцитов с АДФ, % Platelet aggregation with ADP, %	–	67,20 [55,60–86,70]	51,9 [49,60–52,70]	0,01
TLR2, пг/мл/TLR2, pg/mL	448,98 [308,67–964,14]	635,71 [357,14–978,5]	451,54 [352,045–775,0]	0,65
IgG <i>Chlamydia pneumoniae</i> , кп	0,067 [0,05–0,11]	0,062 [0,035–0,124]	0,042 [0,022–0,0705]	0,09

Примечание: ИЛ-6 — интерлейкин 6, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, окЛПНП — оксидированные липопротеины низкой плотности, ТФ4 — тромбоцитарный фактор 4, ОХ — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ОСА — общая сонная артерия, БСА — бифуркация общей сонной артерии, TLR2 — толл-подобный рецептор 2.

Notes: IL-6 — Interleukin-6, hs-CRP — High-sensitivity C-reactive protein, oxLDL — Oxidized low-density lipoproteins, PF4 — Platelet factor 4, TC — Total cholesterol, LDL-C — Low-density lipoprotein cholesterol, HDL-C — High-density lipoprotein cholesterol, TG — Triglycerides, IMT — Intima-media thickness, CCA — common carotid artery, CCAb — common carotid artery bifurcation, TLR2 — Toll-like receptor 2.

У пациенток с СКВ отмечалось достоверное повышение концентрации ОХ (6,63 [5,93–7,12] ммоль/л > 4,9 [4,50–5,10] ммоль/л, $p = 0,01$), уровня ХС ЛПНП (3,50 [3,05–4,57] ммоль/л > 3,1 [2,29–3,24] ммоль/л, $p = 0,01$) и снижение ХС ЛПВП (1,17 [0,88–1,30] ммоль/л < 1,32 [1,24–1,37] ммоль/л, $p = 0,01$). Также у больных СКВ зафиксировано значительное увеличение титра антител окЛПНП по сравнению с группой контроля (3,16 [1,45–4,60] МЕ/мл > 1,39 [1,26–2,04] МЕ/мл $p = 0,01$).

У пациентов с ИМ в отличие от пациентов с СКВ показатели липидного спектра не столь значительно отличались от группы контроля. Достоверные отличия отмечены лишь для показателей уровня ХС ЛПВП (1,05 [0,88–1,21] ммоль/л < 1,32 [1,24–1,37] ммоль/л, $p = 0,01$). Уровень антител к окЛПНП достоверно не отличался от контрольной группы (2,05 [1,43–3,26] и 1,39 [1,26–2,04] МЕ/мл $p = 0,08$) (рис. 2).

Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ явилось достоверное увеличение показателя агрегации с АДФ (67,20 [55,60–86,70] > 51,90 [49,60–52,70] $p = 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Значения агрегации тромбоцитов с АДФ имели достоверные корреляции с толщиной комплекса интима-медиа бифуркации аорты ($R = 0,35$, $p < 0,05$). Уровень ТФ4 в плазме больных СКВ достоверно превышал контрольные значения (21,5 [19,80–23,28] нг/мл > 18,30 [13,88–20,46] нг/мл $p = 0,01$). Концентрация ТФ4 у больных СКВ достоверно коррелировала с показателем СОЭ ($R = 0,32$, $p < 0,05$).

У больных с ИМ концентрация тромбоцитарного фактора 4 также достоверно превышала контрольный уровень (20,76 [19,00–23,50] > 18,30 [13,88–20,46] $p = 0,01$). В то же время не было отмечено различия концентрации ТФ4 у больных СКВ (21,5 [19,80–23,28] и пациентов с ИМ (20,76 [19,00–23,50] $p > 0,05$) (рис. 3).

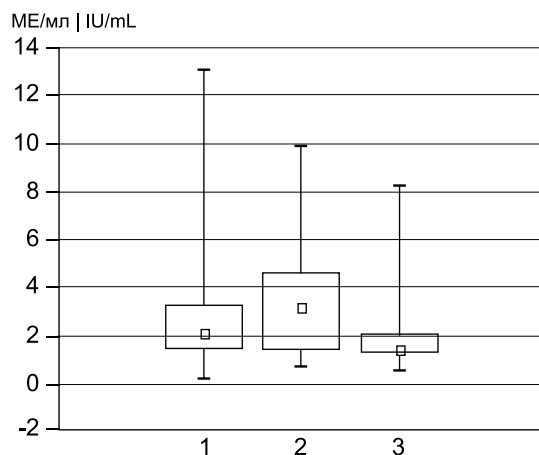


Рис. 2. Содержание антител к окисленным липопротеинам низкой плотности (МЕ/мл) в крови пациентов с инфарктом миокарда (1), больных системной красной волчанкой (2) и у здоровых лиц (3)

Fig. 2. The content of antibodies to oxidized low-density lipoproteins in the blood of patients with myocardial infarction (1), patients with systemic lupus erythematosus (2) and in healthy individuals (3)

Подтверждением взаимосвязи процессов воспаления с активацией тромбоцитов у больных с ИМ является достоверная корреляция концентрации ТФ4 с уровнем антител к окЛПНП ($R = 0,43$, $p < 0,05$) и уровнем вЧСРБ ($R = 0,33$, $p < 0,05$).

Концентрация антител к TLR2 у больных СКВ составила 635,7 [357,1–978,5] пг/мл, 451,54 [352,05–775,0] пг/мл $p > 0,05$ по сравнению с группой контроля. Достоверных отличий содержания TLR2 по сравнению с группой контроля отмечено не было. У больных СКВ отмечена достоверная корреляция между уровнем: TLR2 и окЛПНП ($R = 0,34$, $p < 0,05$), ТИМ ОСА ($R = 0,32$, $p < 0,05$), СОЭ ($R = 0,36$, $p < 0,05$).

У пациентов с ИМ не было отмечено достоверных отличий содержания атТЛР2 по сравнению с группой контроля (449,2 [308,7–964,1] и 451,54 [352,05–775,0] пг/мл, $p > 0,05$).

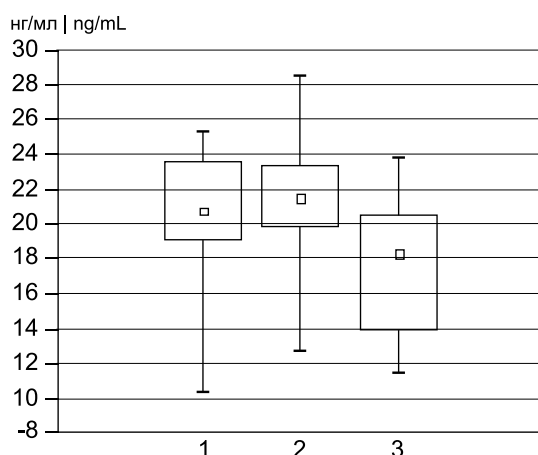


Рис. 3. Содержание тромбоцитарного фактора 4 (нг/мл) в крови пациентов с инфарктом миокарда (1), больных системной красной волчанкой (2) и у здоровых лиц (3)

Fig. 3. The content of platelet factor 4 in the blood of patients with myocardial infarction (1), patients with systemic lupus erythematosus (2) and in healthy individuals (3)

Концентрация антител к *Chlamydia pneumoniae* (ат IgG CP) у пациентов с СКВ — 0,0615 [0,035–0,124] кп несколько превышала контрольные значения 0,0415 [0,022–0,071] кп, хотя повышение и не было достоверным ($p = 0,11$). У пациентов с ИМ уровень ат IgG CP (0,0675 [0,05–0,11] > 0,0415 [0,022–0,071] кп ($p < 0,05$), достоверно превышал показатель в группе контроля (рис. 4).

У пациентов с СКВ отмечалось достоверное увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа. Так, у больных СКВ ТИМ ОСА (1,00 [0,80–1,10] мм > 0,80 [0,70–0,90] мм, $p < 0,05$) и ТИМ бифуркации сонной артерии (1,10 [1,00–1,20] мм > 0,80 [0,70–1,10] мм ($p < 0,05$)) превышали данные показатели в группе контроля (рис. 5).

Толщина комплекса интима-медиа бифуркации сонной артерии у больных СКВ, достоверно коррелировала с возрастом пациентов ($R = 0,38$, $p < 0,05$), значением агрегации тромбоцитов с АДФ ($R = 0,35$, $p < 0,05$).

У пациентов с ИМ также отмечалось достоверное увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа. Характерным является отсутствие достоверных отличий показателей толщины комплекса интима-медиа в обеих группах. ТИМ ОСА у больных ИМ и СКВ соответственно 0,90 [0,80–1,10] = 1,00 [0,80–1,10] ($p > 0,05$) и ТИМ бифуркации сонной артерии 1,20 [1,10–1,40] = 1,10 [1,00–1,20] ($p > 0,05$) (рис. 5).

Обсуждение

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что у больных СКВ так же, как и при ИМ, отмечены сходные механизмы атерогенеза — секреция воспалительных цитокинов, активация тромбоцитов, нарушение синтеза и обмена липидов, формирование субклинического атеросклероза.

Подтверждением активации процессов воспаления у больных с СКВ явилось повышение показателей СОЭ, уровня вЧСРБ и концентрации ИЛ-6 ($p = 0,01$). При проведении корреляционного анализа у пациентов систем-

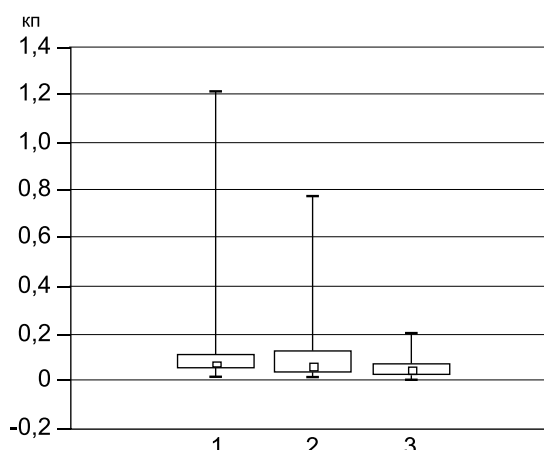


Рис. 4. Концентрация антител IgG к *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с инфарктом миокарда (1), больных системной красной волчанкой (2) и у здоровых лиц (3)

Fig. 4. Concentration of IgG antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in patients with myocardial infarction (1), patients with systemic lupus erythematosus (2) and in healthy individuals (3)

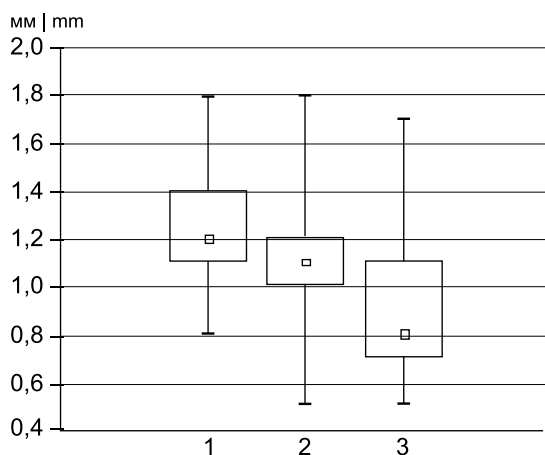


Рис. 5. Толщина комплекса интима–медиа бифуркации сонной артерии у пациентов с инфарктом миокарда (1), больных системной красной волчанкой (2) и у здоровых лиц (3)

Fig. 5. Thickness of the intima–media complex of carotid artery bifurcation in patients with myocardial infarction (1), patients with systemic lupus erythematosus (2) and in healthy individuals (3)

ной красной волчанкой отмечена зависимость между показателем СОЭ и вЧСРБ с активацией агрегации тромбоцитов. Обнаружена корреляция между уровнем СОЭ и концентрацией ТФ4 ($R = 0,32$, $p < 0,05$), концентрацией вЧСРБ и показателями агрегации с АДФ ($R = 0,30$, $p < 0,05$). У больных с инфарктом миокарда так же, как у пациентов с СКВ, отмечалось достоверное повышение СОЭ, концентрации ИЛ-6 и вЧСРБ по сравнению с контролем ($p = 0,01$). Необходимо отметить, что, за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Однако концентрация ИЛ-6 у больных с СКВ была заметно выше, чем у пациентов с инфарктом миокарда ($1,72 [1,39–2,68] > 1,1 [0,69–1,82]$ $p = 0,01$).

Повышение уровня ИЛ-6, ассоциирующегося, по данным литературы [18], с повышением активности воспаления, изменением липидного профиля и выраженностью атеросклеротических проявлений у больных СКВ, достоверно коррелировало с толщиной комплекса интима–медиа БСА ($R = 0,30$, $p < 0,05$) [19]. ИЛ-6 способствует внутриклеточному накоплению окЛПНП в макрофагах. В ответ на стимуляцию окЛПНП тромбоциты выделяют большое количество тромбоцитарного фактора 4.

Одна из важных функций ЛПВП заключается в предотвращении окисления липидов низкой плотности. Окисленные ЛПНП легче проникают в макрофаги делая их проатерогенными. Параоксоназа — фермент, связанный с ЛПВП, играет ключевую роль в предотвращении окисления ЛПНП. Воспаление и инфекция уменьшают экспрессию параоксоназы 1 в печени, что приводит к снижению ее активности в организме. Отмечено, что уровень параоксоназы снижен у пациентов с ревматоидным артритом, СКВ и при инфекции [20]. Под влиянием окЛПНП активированный эндотелий интенсивно продуцирует фактор активации тромбоцитов, тканевой фактор, ИЛ-6 и интерлейкин 8 (ИЛ-8) [21].

Повышенные уровни антител к окЛПНП были описаны в общей популяции и в ряде исследований рассма-

триваются как предикторы инфаркта миокарда и прогрессирования атеросклероза. Роль антител к окЛПНП у больных СКВ остается менее выясненной. В единичных исследованиях была отмечена ассоциация уровня антител к окЛПНП с активностью болезни при СКВ по шкале SLEDAI, риском развития инфаркта миокарда, увеличением толщины комплекса интима–медиа [22]. В соответствии с имеющимися данными литературы, в нашем исследовании у пациентов с СКВ зафиксировано значительное увеличение титра антител окЛПНП, превышающее значения в группе контроля.

Взаимодействие тромбоцитов с окЛПНП приводит к активации тромбоцитов и выделению хемокинов и цитокинов, способствующих ускорению процессов развития атеросклероза. [23]. Проявлением активации агрегации тромбоцитов у больных СКВ в нашем исследовании явилось достоверное увеличение показателя агрегации с АДФ ($p = 0,01$) по сравнению с группой контроля. Значения агрегации тромбоцитов с АДФ имели прямые достоверные корреляции с толщиной комплекса интима–медиа бифуркации аорты и уровнем вЧСРБ.

Повышение агрегации тромбоцитов происходило одновременно с повышением уровня тромбоцитарного фактора 4, экскретируемого в процессе их активации. Так, уровень ТФ4 в плазме больных СКВ превышал значения в группе контроля ($p = 0,01$). В свою очередь, ТФ4 является важным медиатором атерогенеза, и повышение его концентрации связано с выраженностью атеросклеротического поражения. Он взаимодействует с ХС ЛПНП, ингибируя деградацию их рецептора и способствуя поглощению окЛПНП макрофагами [24]. Его концентрация коррелирует с повреждением сосудистой стенки и проявлениями атеросклероза [25]. Можно констатировать, что тромбоциты играют решающую роль в начале процессов атеросклероза, облегчая миграцию лейкоцитов, таким образом способствуя началу и прогрессированию атеросклероза и отрицательно влияя на стабильность атеросклеротической бляшки [26, 27]. В нашем исследовании концентрация ТФ4 у больных СКВ достоверно коррелировала с показателем СОЭ.

Подтверждением взаимосвязи процессов воспаления с активацией тромбоцитов у больных с ИМ является достоверная корреляция концентрации ТФ4 с уровнем антител к окЛПНП и уровнем вЧСРБ. Таким образом, можно констатировать, что несмотря на применение дезагрегантов на догоспитальном этапе, у больных с ИМ отмечалась значительная активация тромбоцитов.

Молекулы, полученные из нейтрофилов в процессе воспаления, в свою очередь, способствуют активации тромбоцитов посредством нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) через Толл-подобные рецепторы 4 (TLR) тромбоцитов. Хотя толл-подобные рецепторы не могут непосредственно индуцировать активацию тромбоцитов, они усиливают активацию, стимулируемую нуклеарным фактором κB (NF-κB), тромбоксаном, АДФ и АТФ [16]. Так у пациентов с острым коронарным синдромом отмечено повышение уровня TLR 1, 2, 4 и 6 тромбоцитов [28]. Активированные TLR2 ускоряют атеросклероз

путем инициирования сигнальных каскадов, кульминацией которых является выработка провоспалительных цитокинов и активация адаптивного иммунитета (29). Инфицирование *C. pneumoniae* может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов через TLR2 [30]. Ассоциация TLR2 и рецептора хемокинов CXCR4 необходима для ускорения атеросклероза, вызванного *C. pneumoniae*, путем индуцирования миграции сосудистых гладкомышечных клеток (vSMC). Через инфицирование моноцитов, полученных из альвеол, *C. pneumoniae* может переноситься из легких на стенку сосуда, а затем может инфицировать vSMC и развиваться в них. Это вызывает фенотипические изменения, а также пролиферацию и миграцию vSMC [31], способствуя тем самым, развитию атеросклероза [32]. В нашем исследовании концентрация антител к TLR2 у пациентов СКВ была повышена, хотя достоверных отличий содержания атTLR2 по сравнению с группой контроля отмечено не было.

Одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф является ультразвуковая каротидная сонография. Данный метод позволяет судить о развитии субклинического атеросклероза у больных СКВ [33]. В нашем исследовании отмечено, что, несмотря на сопоставимый возраст пациентов с СКВ с возрастом женщин в группе контроля, у пациенток с СКВ отмечались достоверные отличия показателя толщины комплекса интима-медиа, что является критерием развития субклинического атеросклероза. Так, у больных СКВ ТИМ ОСА и ТИМ бифуркации сонной артерии превышали данные показатели в группе контроля. Толщина комплекса интима-медиа бифуркации сонной артерии у пациентов с СКВ, достоверно коррелировала с возрастом пациентов, значением агрегации тромбоцитов с АДФ и уровнем ИЛ-6. У больных с ИМ также отмечалось достоверное увеличение показателя толщины комплекса интима-медиа. Характерным является отсутствие достоверных отличий показателей толщины комплекса интима-медиа в обеих группах.

Таким образом, несмотря на кажущиеся отличия патогенеза заболевания обследованных групп больных, и у больных СКВ, и у больных ишемической болезнью сердца выявлено существенное увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, достоверно отличающееся от группы контроля. Следующим признаком, объединяющим обе группы больных, является выраженная активация воспаления. Следует отметить, что за исключением ИЛ-6, лабораторные показатели воспаления у больных СКВ и с ИМ достоверно не отличались. Кроме того, показателем, объединяющим пациентов СКВ и с ИМ, явилась значительная активация тромбоцитов.

Несмотря на имеющиеся тенденции, участие толл-подобных рецепторов и *C. pneumoniae* в формировании атеросклеротического повреждения сосудистой стенки не нашло своего подтверждения. Оценка данного механизма патогенеза атерогенеза нуждается в дальнейшем изучении.

Заключение

Актуальность проблемы, связанной с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СКВ, не вызывает сомнения. Аутоиммунное воспаление является основным фактором в развитии атеросклероза у данной категории больных. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что повышение уровня маркеров воспаления у больных СКВ сочеталось с характерным для субклинического атеросклероза увеличением толщины комплекса интима-медиа и количеством атеросклеротических бляшек. Полученные результаты соответствуют данным литературы, оценивающих воспаление как один из компонентов развития атеросклероза и рассматривающих СКВ как модель раннего развития атеросклероза. Активация агрегации тромбоцитов и дислипидемия, отмеченные у больных СКВ в нашем исследовании, также соответствуют имеющейся концепции развития атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Имеющиеся сообщения об участии инфекционного компонента, и в частности *C. pneumoniae*, в развитии субклинического атеросклероза обусловило определение Ig *C. pneumoniae* и TLR2 в обследованной группе больных. Однако повышения концентрации Ig *C. pneumoniae* и TLR2 у пациентов с СКВ в нашем исследовании не было отмечено.

Подтверждением выраженности воспалительного компонента у пациентов СКВ было, в частности, значительное повышение концентрации ИЛ-6, являющегося важным маркером риска повышенной смертности от ССЗ, что позволяет рассматривать данный показатель в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4): 397–420. [Nasonov E.L. The modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Scientific and practical rheumatology*. 2023;61(4):397–420. (In Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
2. Szekanecz Z., McInnes I.B., Schett G., Szamosi S., Benkő S., Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17(10):585–595. DOI: 10.1038/s41584-021-00652-9
3. Szekanecz Z., McInnes I.B., Schett G., Szamosi S., Benkő S., Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021;17(10):585–595. DOI: 10.1038/s41584-021-00652-9
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3): 230–237. [Nasonov E.L., Alexandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic diseases: results and prospects of scientific research. *Scientific and practical rheumatology*. 2015;53(3): 230–237. (In Russian)].
5. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):119–128. [Nasonov E.L., Popkova T.V., Panafidina T.A. Problems of early systemic lupus erythematosus during the COVID-19 pandemic.

- Scientific and practical rheumatology*. 2021;59(2):119–128. (In Russian)].
6. Drosos G.C., Konstantonis G., Sfikakis P.P., Tektonidou M.G. et al. Lipid management in systemic lupus erythematosus according to risk classifiers suggested by the European Society of Cardiology and disease-related risk factors reported by the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2023;9:e002767. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002767
 7. Weber B.N., Giles J.T., Liao K.P. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2023 May 25. DOI: 10.1038/s41584-023-00969-7
 8. Appleton B.D., Major A.S. The latest in systemic lupus erythematosus-accelerated atherosclerosis: Related mechanisms inform assessment and therapy. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2021;33(2):211–218. DOI:10.1097/BOR.0000000000000773
 9. Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: Roles of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2022;22(4):251–265. DOI: 10.1038/s41577-021-00584-1
 10. Engelen S.E., Robinson A.J.B., Zurke YX., Monaco C. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? *Nat. Rev. Cardiol*. 2022;19(8):522–542. DOI: 10.1038/s41569-021-00668-4
 11. Conrad N., Verbeke G., Moltenberghs G., Goetschalckx L., Callender T., Cambridge G. et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6
 12. Guzmán-Martínez G., Marañón C. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front. Immunol*. 2022;13:974826. DOI: 10.3389/fimmu.2022.974826
 13. Yazdany J., Pooley N., Langham J., Nicholson L., Langham S. et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001247
 14. Gerasimova E.V., Popkova T.V., Gerasimova D.A., Kirichenko T.V. Macrophage Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases and Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(9):4513. DOI: 10.3390/ijms23094513
 15. Reiss A.B., Jacob B., Saba A., Carsons S.E., DeLeon J. et al. Understanding Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Toward Better Treatment and Prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663–1682. DOI: 10.1007/s10753-021-01455-6
 16. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., Медицина, 1972. [Nasonova V.A. Systemic lupus erythematosus. M., Medicine, 1972. (In Russian)].
 17. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;2(51):186–200. [Aseeva E.A., Soloviev S.K., Nasonov E.L. Modern methods for assessing the activity of systemic lupus erythematosus. *Scientific and practical rheumatology*. 2013;2(51):186–200. (In Russian)].
 18. López P., Rodríguez-Carrio J., Martínez-Zapico A., Pérez-Álvarez A.I., Suárez-Díaz S. et al. Low-density granulocytes and monocytes as biomarkers of cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(7):1752–1764. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa016
 19. Ridker P.M., Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circulation Research*. 2021;128:1728–1746. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
 20. Tanhapour M., Miri A., Vaisi-Raygani A. Synergism between apolipoprotein E 4 allele and paraoxonase (PON1) 55-M allele is associated with risk of systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*. 2018;37:971–977. DOI: 10.1007/s10067-017-3859-3
 21. Khatana C., Saini N.K., Chakrabarti S., Saini V., Sharma A. et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2020;2020:5245308. DOI:10.1155/2020/5245308
 22. Hedar A.M., Stradner M.H., Roessler A., Goswami N. Autoimmune Rheumatic Diseases and Vascular Function: The Concept of Autoimmune Atherosclerosis. *J. Clin. Med*. 2021;10(19):4427. DOI:10.3390/jcm10194427
 23. Obermayer G., Afonyushkin T., Binder C.J. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis. *J. Thromb. Haemost*. 2018;16(3):418–428. DOI: 10.1111/jth.13925
 24. Theofilis P., Panagiotis T., Sagris M., Antonopoulos A.S., Oikonomou E. et al. Inflammatory Mediators of Platelet Activation: Focus on Atherosclerosis and COVID-19. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;16:22(20):11170. DOI: 10.3390/ijms222011170
 25. Peng Kong, Zi-Yang Cui, Xiao-Fu Huang, Dan-Dan Zhang, Rui-Juan Guo et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct. Target Ther*. 2022;7:131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7
 26. Gremmel T., Ay C., Riedl J., Kopp C.W., Eichelberger B. et al. Platelet-specific markers are associated with monocyte-platelet aggregate formation and thrombin generation potential in advanced atherosclerosis. *Thromb. Haemost*. 2015;115(3):615–621. DOI: 10.1160/TH15-07-0598
 27. Badnaya S., Schrottmaier W.C., Kral J.B., Yaiw K.C., Volf I. et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34(3):571–580. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302919
 28. Hally K.E., La Flamme A.C., Larsen P.D., Harding S.A. Platelet Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated platelet activation in acute myocardial infarction. *Thromb. Res*. 2017;158:8–15. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.031
 29. Peng Kong, Zi-Yang Cui, Xiao-Fu Huang, Dan-Dan Zhang, Rui-Juan Guo et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7:131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7
 30. Li B., Xia Y., Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020;77(14):2751–2769. DOI: 10.1007/s00018-020-03453-7
 31. Lei Xue, Yan-Hong Liang, Yuan-Yuan Gao, Xiao-Juan Wang. Clinical study of chlamydia pneumoniae infection in patients with coronary heart disease. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2019;19:110. DOI: 10.1186/s12872-019-1099-y
 32. Miao G., Zhao X., Wang B., Zhang L., Wang G. et al. TLR2/CXCR4 coassociation facilitates Chlamydia pneumonia infection-induced atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2020;1,318(6):1420–1435. DOI: 10.1152/ajpheart.00011.2020
 33. Drosos G.C., Konstantonis G., Sfikakis P.P., Tektonidou M.G. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(3):346–352. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa256

Поступила 18.01.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Аршинов Андрей Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Левшин Николай Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ

Маслова Ирина Геннадьевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЯГМУ

Емануйлов Владислав Игоревич — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЯГМУ

Юнонин Игорь Евгеньевич — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО ЯГМУ

Information about authors

Andrey V. Arshinov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University

Nikolay Yu. Levshin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University

Irina G. Maslova — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University

Vladislav I. Emanuylov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University

Igor E. Yunonin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Yaroslavl State Medical University

Ломоносов Д.А.¹, Ломоносов А.Л.¹, Казаков А.Ю.¹, Воронин А.С.¹, Ломоносов Г.Д.²

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОДНОУЗЛОВЫМ ТРОМБОЗОМ НАРУЖНЫХ ГЕМОРРОИДАЛЬНЫХ УЗЛОВ

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет», Тверь, Россия

Одноузловой тромбоз наружных геморроидальных узлов (ТНГУ-ОУ) выявлен в 81,4% случаев всех форм тромбоза. **Цель.** Разработать алгоритмы лечения больных с ТНГУ-ОУ. **Материал и методы.** Изучение данных 362 амбулаторных пациентов с ТНГУ-ОУ показало, что 81,5% пациентов обратились к колопроктологу позже 3 суток от начала тромбоза. У 81,3% боль в анусе отсутствовала или носила слабый/умеренный характер. ТНГУ-ОУ первой степени (ТНГУ-ОУ-1) выявлен у 91,7% пациентов, ТНГУ-ОУ второй степени (ТНГУ-ОУ-2) — у 8,3%, у 305 (84,3%) больных ТНГУ-ОУ визуализировался на неизменной анодерме. Запоры выявлены у 14,4% больных. Особенности воспаления у больных ТНГУ-ОУ-2: 1 — размеры некроза до 5 мм; 2 — незначительное выделение гноя, крови. **Результаты.** Консервативное лечение является основным методом лечения больных с ТНГУ-ОУ. Использование алгоритма консервативного лечения позволило вылечить 340 (93,9%) больных, в сроки от 7 до 19 дней. 22 (6,1%) больных с ТНГУ-ОУ-1, с ТНГУ-ОУ-2 после купирования воспаления оперированы. У 45 (9,7%) больных, несмотря на отказ от операции, также наступило выздоровление. Ограничения выполнения операций в поликлинике: 1 — успешность консервативного лечения; 2 — отсутствие условий для выполнения операций в поликлинике; 3 — частые отказы больных от операции. Срок нетрудоспособности в послеоперационном периоде составил 12 ± 1 день. **Вывод.** Алгоритмы лечения больных с ТНГУ-ОУ позволяют сбалансированно использовать консервативные или оперативные методы лечения.

Ключевые слова: острый геморрой; тромбоз наружных геморроидальных узлов; диагностика; лечение.

Для цитирования: Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Казаков А.Ю., Воронин А.С., Ломоносов Г.Д. Тактика ведения больных с одноузловым тромбозом наружных геморроидальных узлов. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):550–556.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-550-556>

Для корреспонденции: Ломоносов Андрей Лотович — e-mail: anlotlom@yandex.ru

Denis A. Lomonosov¹, Andrey L. Lomonosov¹, Andrey Yu. Kazakov¹, Andrey S. Voronin¹, Georgy D. Lomonosov².
TACTICS FOR MANAGING PATIENTS WITH UNINODULAR THROMBOSIS OF EXTERNAL HEMORRHOIDAL NODES

¹Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

²Tver State University, Tver, Russia

Uninodular thrombosis of external hemorrhoidal nodes (UTHN) was identified in 81.4% of all forms of thrombosis. **Objective.** To develop treatment algorithms for patients with UTHN. **Material and methods.** An analysis of data from 362 outpatient patients with UTHN showed that 81.5% sought help from a proctologist more than 3 days after the onset of thrombosis. In 81.3% of cases, anal pain was absent or mild/moderate in nature. First-degree UTHN (UTHN-1) was found in 91.7% of patients, while second-degree UTHN (UTHN-2) was present in 8.3%. In 305 (84.3%) patients, UTHN was visualized on unchanged anoderm. Constipation was noted in 14.4% of patients. The characteristics of inflammation in patients with UTHN-2 included: 1 — necrosis size up to 5 mm; 2 — slight discharge of pus or blood. **Results.** Conservative treatment is the primary method for managing patients with UTHN. The use of a conservative treatment algorithm allowed for the recovery of 340 (93.9%) patients within a timeframe of 7 to 19 days. Twenty-two (6.1%) patients with UTHN-1 and UTHN-2 underwent surgery after inflammation subsided. In 45 (9.7%) patients, despite refusing surgery, recovery also occurred. Limitations on performing surgeries in outpatient settings include: 1 — the success rate of conservative treatment; 2 — lack of facilities for performing surgeries in outpatient clinics; 3 — frequent refusals by patients for surgery. The period of disability during the postoperative period averaged 12 ± 1 days. **Conclusion.** Treatment algorithms for patients with UTHN allow for a balanced use of conservative or surgical treatment methods.

Key words: acute hemorrhoids; thrombosis of external hemorrhoidal nodes; diagnosis; treatment.

For citation: Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Kazakov A.Yu., Voronin A.S., Lomonosov G.D.. Tactics of management of patients with single-node thrombosis of external hemorrhoids. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):550–556.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-550-556>

For correspondence: Andrey L. Lomonosov — e-mail: anlotlom@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship

Received 19.02.2024
Accepted 23.04.2024

Тромбоз наружных геморроидальных узлов (ТНГУ) — это патологическое увеличение наружного кавернозного сплетения анального канала с образованием тромбированного геморроидального узла, располо-

женного под анодермой. Выделяют три степени ТНГУ: первая (легкая) — тромбоз узла без воспаления; вторая (средняя) — с воспалением; третья (тяжелая) — с переходом воспаления в подкожную клетчатку [1].

Л.А. Благодарный в отдельную группу выделяет одноузловой или многоузловой изолированный тромбоз без хронического геморроя (ИТГУ), который выявляется среди больных с острым геморроем в колопроктологическом стационаре у 15,4% пациентов [2]. Другие авторы выделяют аналогичную ИТГУ форму тромбоза — одноузловой ТНГУ-ОУ-1. ТНГУ-ОУ-1 — это изолированный тромбоз единичного геморроидального узла без воспаления и отека. ТНГУ-ОУ-1 среди всех амбулаторных колопроктологических больных с ТНГУ выявлен у 62,1% пациентов. Значительно реже исследователи выявляли ТНГУ-ОУ с воспалением единичного геморроидального узла (ТНГУ-ОУ-2) [3].

Консервативное лечение. Ряд авторов считает, что консервативное лечение ТНГУ эффективно. Больным не показано оперативное лечение, т.к. нет никаких доказательств его преимуществ [4, 5]. У больных с ТНГУ, если диагноз поставлен позже 72 ч с момента начала заболевания, консервативное лечение было эффективно т.к. боль и отек исчезали в течение следующих 7 дней. Полностью тромбированный узел исчезает через 2–3 нед. путем его резорбции [6].

Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России (КРАКР) говорят о том, что у больных при остром тромбозе геморроидального узла(ов) консервативная терапия, направленная на купирование болевого синдрома и воспалительного процесса, рекомендована в следующих случаях: 1) циркулярный тромбоз с выраженным отеком и воспалением окружающих тканей; 2) срок от начала заболевания до момента выбора тактики лечения превышает 72 ч [7].

Метаанализ показал, что применение микрогенизированной флавоноидной фракции в лечении геморроидальной болезни способствует уменьшению симптомов геморроя [8]. Анонимное анкетирование 102 врачей-хирургов широкого профиля показало, что большинство специалистов считают необходимым назначение системных флеботоников. Из системных венотоников наиболее часто назначался препарат «микрогенизированной флавоноидной фракции (диосмин + флавоноиды в пересчете на гесперидин) (МОФФ)» [9]. КРАКР для лечения острого геморроя рекомендует использовать МОФФ, доза при остром геморрое — 3 таб./сут в течение 4 дней, затем — по 2 таб./сут в течение последующих трех дней; рекомендуемая доза при хроническом геморрое — 1 таб./сут. Для местного лечения острого геморроя предлагается использовать мази, содержащие инактивированные микробные клетки *E. coli*, гидрокортизон, гепарин натрия, глюкокортикоиды, фенилэфрин, лидокаин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1].

Оперативное лечение ТНГУ. J.F. Nyst считает, что пероральные или местные медикаментозные методы лечения редко эффективны, а удаление тромба или иссечение наружного геморроидального узла — простая процедура, которую можно выполнить в консультативном кабинете. Он уверен в том, что оперативное лечение приносит почти немедленное уменьшение боли, при

этом занимает всего несколько минут и требует минимального оборудования [10]. КРАКР, напротив, указывают на необходимость купирования воспалительного процесса, прежде чем выполнять хирургическое лечение. При остром тромбозе геморроидального узла(ов) рекомендуется выполнение тромбэктомии или иссечение тромбированного узла(ов) при изолированном тромбозе 1–2 наружных геморроидальных узлов или в случае, если срок от момента начала заболевания до момента выбора тактики лечения не превышает 72 ч [7]. Показания для госпитализации в медицинскую организацию: 1) неотложная госпитализация — при остром геморрое с выраженным болевым синдромом; 2) плановая госпитализация — при хроническом течении заболевания или при легком обострении, сопровождающемся умеренным болевым синдромом, локальным тромбозом одного или нескольких геморроидальных узлов, без воспаления окружающих тканей [1]. Л.А. Благодарный описал оперативное лечение больным с ИТГУ, которые составили 15,4% от всех больных и находились в колопроктологическом отделении по поводу острого геморроя. Пациентам было осуществлено иссечение тромбированного геморроидального узла по срочным показаниям — в течение 24 ч с момента госпитализации, и чаще — амбулаторно, под местным обезболиванием (видимо, операция проводилась в дневном хирургическом стационаре), с хорошими результатами в 72% случаев [2]. Другие авторы выполняли иссечение тромбированного геморроидального узла в амбулаторных условиях у 11,3% больных — в сроки позже 72 ч от начала заболевания, в случаях безуспешного консервативного лечения [3]. Больным, у которых выявлен ТНГУ в форме «овода», была проведена операция только в 3,1% случаев [11]. Авторы считают, что иссечение тромбированного узла у пожилых людей безопасно и эффективно. При выборе медикаментозного или хирургического метода лечения, тромбэктомия предпочтительнее и хорошо воспринимается пожилыми людьми [12]. Опрос 124 колопроктологов и хирургов РФ показал неоднозначное отношение врачей к выбору способа лечения ТНГУ [13].

Итак, несмотря на то, что ТНГУ-ОУ выявляется более чем у 62,1% пациентов среди всех больных с ТНГУ, обратившихся на прием к колопроктологу, изучение литературы показало, что клиническая картина заболевания, распространенность, половой состав, сроки обращения больных к колопроктологу, интенсивность болевого синдрома, наличие воспаления на тромбированном узле у пациентов с ТНГУ-ОУ недостаточно изучены. В то же время в КРАКР недостаточно освещены причины и возможности выполнения операций в поликлинике: рекомендуется лишь проведение операции пациентам с ТНГУ-ОУ, обратившимся до 72 ч от начала заболевания, но не указаны другие сроки проведения вмешательств [7].

Цель исследования. На основании особенностей клинической картины и консервативного лечения ТНГУ-ОУ уточнить алгоритмы консервативного и хирургического лечения в амбулаторных условиях.

Материал и методы

Клиническая часть работы выполнена на базе кафедры госпитальной хирургии Тверского ГМУ. В период с 2017 по 2020 г. по поводу ТНГУ на амбулаторный прием к колопроктологу обратилось 445 больных, у 362 (81,4%) выявлен ТНГУ. Женщины составили 45,9% (166 пациентов), мужчины — 54,1% (196 пациентов). Возрастной состав больных с ТНГУ-ОУ (распределение больных по возрасту проводилось с использованием классификации ВОЗ) представлен в табл. 1.

Обследование больных включало изучение жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование больного, в том числе обследование анального канала толстой кишки.

Наиболее характерными жалобами для ТНГУ являются: внезапное появление образования и болей в заднем проходе. Изучали интенсивность болей в анусе, определяя по нумерологической оценочной шкале (НАШ) от 0 до 10 баллов. Пациент на градуированной линии длиной 10 см отмечал цифру, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет», правая — «худшая боль, какую можно себе представить». Выделили следующие группы больных: болей нет, с легкой болью (1–3 балла), с умеренной (4–6 баллов), с сильной (7–10 баллов) [1]. В группе «болей нет» часть пациентов предъявляла жалобы на зуд, жжение в области заднего прохода. Обращали внимание на выделение и интенсивность крови из ануса. При «малоинтенсивном» выделении крови больные предъявляли жалобы на «пачкание» ануса, реже ягодич и бедер, нижнего белья, туалетной бумаги каплями крови. Оценивали жалобы на наличие анемии, профузного анального кровотечения, ухудшение общего самочувствия (слабость, головокружение). Диагноз «запор» устанавливали на основании жалоб: 1. Редкая эвакуация содержимого кишечника (менее 3 раз в неделю). 2. Отхождение сухого, плотного кала. Больной по картинке Бристольской шкалы кала описывал форму и тип кала. В случае, если больной считал кал плот-

ным, но не визуализировал его, диагностировали кал плотный, неуточненный. 3. Избыточное натуживание, сильные потуги при дефекации. 4. Чувство неполного опорожнения (признак должен встречаться чаще, чем в четверти актов дефекации). 5. Ощущение блокировки содержимого в прямой кишке. 6. Необходимость ручного пособия для эвакуации кала из прямой кишки (признак должен встречаться чаще, чем в четверти актов дефекации). Диагноз запора устанавливали, если присутствует 2 или более признаков [14]. Для получения результатов консервативного лечения у части больных с ТНГУ-ОУ-1, которые не явились на повторный осмотр, обследование проводилось методом собеседования по телефону. Анамнез заболевания: выявляли возраст больного, продолжительность заболевания.

Объективное обследование больного проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами и рядом особенностей. По показаниям определяли частоту сердечных и дыхательных сокращений, АД, измерялась температура тела. Обследование анального канала заключалось в осмотре и пальпации тканей анального канала и прилежащих тканей. Для осмотра тромбированного геморроидального узла стенки анатомического анального канала раздвигались. Оценивали следующие клинические признаки тромбоза наружного геморроидального узла: 1. Цвет: синий, наличие на узле участков черного цвета. 2. Плотность узла: мягкий, плотный. 3. Наличие на узле некроза/раны. 4. Выделение крови, гноя из тромбированного узла. 5. Заживление раны (замещение раневого дефекта эпителием, рубцом), отсутствие крови и гноя.

Критерии не включения: беременные, родильницы, дети. Критерии включения и определения: ТНГУ-ОУ — это одиночный, изолированный тромбированный узел, локализованный в пределах анодермы, имеющий четкие границы, в форме «узла» (круга или овоида, максимальная ось которого находится в радиальной плоскости). ТНГУ-ОУ-1 — тромбированный узел без признаков воспаления, синего цвета, плотный или мягкой консистенции. Формы ТНГУ-ОУ: 1. Первая форма — тромбированный узел отчетливо визуализируется на неизменной анодерме. 2. Вторая форма — тромбированный узел локализуется в остаточной кожной бахромке. 3. Третья форма — тромбированный узел пальпируется пальцем, визуализируется на неизменной анодерме только при проведении аноскопии. ТНГУ-ОУ-2 — локально воспаленный тромбированный узел, чаще плотной консистенции, сине-красного цвета, реже синий с участком некроза черной окраски или раны, иногда с выделением крови из узла. Размеры некроза, раны измеряли с помощью одноразовой миллиметровой линейки. Пальцевое ректальное исследование выполняли больным без болей в анусе, с легкими болями, после выздоровления. Инструментальные диагностические исследования. Больным с ТНГУ безболевого формы, с легкими болями, а также после выздоровления выполнялась аноскопия. Ориентиром анатомического анального канала являлись анальные сосочки в проксимальном направлении за слонки. В дистальном направлении — анокожная линия.

Таблица 1. Возрастной состав пациентов с одноузловым тромбозом наружных геморроидальных узлов

Table 1. Age composition of patients with uninodular thrombosis of external hemorrhoidal nodes

Возраст Age	Количество Number	%
Моложе 17 лет/Under 17 years	0	0
Молодой возраст. От 18 до 44 лет Young age (18 to 44 years)	211	58,3
Средний возраст. От 44 до 60 лет Middle age (44 to 60 years)	113	31,2
Пожилой возраст. От 60 до 75 лет Elderly age (60 to 75 years)	37	10,2
Старческий возраст. От 75 до 90 лет Old age (75 to 90 years)	1	0,3
Долгожители. Старше 90 лет Long-living persons (over 90 years)	0	0
Всего/Total	362	100

Анодερма имеет светло-розовый оттенок, без салыных желез, визуализируются наружные геморроидальные узлы. После выздоровления больным назначали ректo-романоскопию или видеоколоноскопию.

Консервативное лечение проводилось всем пациентам с ТНГУ-ОУ. Алгоритм консервативной терапии включал обязательное назначение всем больным МОФФ 3 таб./сут в течение 4 дней, затем по 2 таб./сут в течение последующих 3 дней. При отсутствии эффекта от лечения — по 2 таблетки в день до 14 дней. Лечение болевого синдрома осуществляли ступенчато, в зависимости от интенсивности боли: при легкой степени назначали мазь с лидокаином или бензокаином; при умеренных болях — *per os* НПВП (не более 5 дней); при сильных болях внутримышечно кеторолак (трoметамин) 30 мг 2–3 раза в сутки до стихания симптомов (не более 5 дней). Больным с запорами назначали псиллиум, реже лактулозу, макрогол с контролем выпитой жидкости (от 1,5 до 2 л). Назначали консультацию гастроэнтеролога или терапевта. Местное лечение больных с ТНГУ-ОУ-1 заключалось в назначении мази, содержащей: гепарин натрия, бензокаин, бензилникотенат. Пациентам с ТНГУ-ОУ-2 назначали мазь с инактивированными микробными клетками *E. coli*/гидрокортизона до 2 нед., при выделении крови из тромбированного узла назначали суппозитории с фенилэфрином. При отсутствии эффекта от консервативного лечения больным, после получения согласия, выполнялась операция.

Алгоритм хирургического лечения. Алгоритм составлен с учетом КРАКР. При обращении больных в сроки до 72 ч, всем больным с ТНГУ-ОУ предлагали оперативное лечение. Показаниями к операции являлись: 1. Поступление к колопроктологу в сроки до 72 ч от начала заболевания; 2. Наличие условий для выполнения операции; 3. Сильная, некупирующаяся боль в анусе; 4. Невозможность устранения причин вызвавших ТНГУ-ОУ (нормализовать деятельность желудочно-кишечного тракта, устранить запоры, нормализовать гигиенический режим, длительное сидение, подъем тяжести); 5. Изолированный тромбоз наружного геморроидального узла; 6. Рецидивирующий ТНГУ до 2–3 раз в течение года, особенно если тромбоз локализуется в одном месте; 6. Отсутствие эффекта от консервативного лечения у больных. 7. Отсутствие хронических заболеваний в стадии декомпенсации, тяжелых органных дисфункций. У пациентов с ТНГУ-ОУ-2 операция выполняется только после купирования воспаления на анодерме тромбированного узла. Перед операцией должны соблюдаться следующие требования: 1. Письменное согласие на проведение операции. 2. Наличие в хирургическом отделении дневного стационара или дневного стационара в поликлинике [15]. 3. Перед операцией больной должен быть обследован (клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на ВИЧ, RW, HBsAg, a-HCV, сахар крови, креатинин, билирубин). При выявлении сопутствующих заболеваний рекомендуется консультация терапевта. 4. Отсутствие воспаления на тромбированном узле.

Пациентам выполняли малоинвазивные вмешательства: иссечение наружного тромбированного узла или

тромбэктомия под местной инфильтрационной анестезией. Больным с ТНГУ-ОУ, отказавшимся от операции, проводили консервативное лечение. В послеоперационном периоде лечение больных осуществляли, ориентируясь на КРАКР. Оценка результатов лечения. Больным с ТНГУ-ОУ-1 повторная консультация назначалась через 3, 7, 9, 14 дней; с ТНГУ-ОУ-2 и после операции — проводилась через 3, 7, 14, 21 дня. Критерии выздоровления: 1. Больной считает себя здоровым. 2. Отсутствовали боли в анусе. 3. Отсутствовал тромбированный узел. 4. Больной считает себя здоровым несмотря на то, что на анодерме был небольшой безболезненный, неощутимый пациентом, тромбированный геморроидальный узел. 5. Отсутствует воспаление в тромбированном геморроидальном узле. Статистические расчеты основывались на ресурсах программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты

Сроки обращения больных с ТНГУ-ОУ к колопроктологу: до 72 ч от начала заболевания обратилось 67 (18,5%) пациентов, после — 295 (81,5%). Интенсивность болевого синдрома: у 52 (14,4%) пациентов болей в анусе не было, у 56 (15,5%) она носила легкий характер, у 186 (51,4%) — умеренный и лишь у 68 (18,7%) была выраженной. Формы ТНГУ-ОУ: у 305 (84, 3%) больных ТНГУ-ОУ визуализировался на неизменной анодерме; у 32 (8,8%) — локализовался в остаточной кожной бахромке; у 25 (6,9%) — тромбированный узел, визуализирующийся на неизменной анодерме (во время проведения аноскопии), пальпировался при пальцевом ректальном исследовании; ТНГУ-ОУ-1 выявлен у 332 (91,7%), ТНГУ-ОУ-2 — у 30 (8,3%) больных.

Структура воспалительных осложнений у больных с ТНГУ-ОУ-2 продемонстрирована в табл. 2.

Размеры некроза и раны не превышали 5 мм. Выделение крови было малоинтенсивным, выделения гноя на поверхности раны или некроза было незначительным.

Запоры выявлены у 51 (14,4%) больного (табл. 3).

Таблица 2. Структура воспалительных осложнений у больных с ТНГУ-ОУ-2

Table 2. Structure of inflammatory complications in patients with UTHN-2

Осложнения Complications	Количество Number	%
Эрозия/Erosion	1	1
Некроз кожи/Skin necrosis	30	28,9
Разрыв тромбированного узла, частичное отделение струпа, раны Rupture of thrombus node, partial detachment of scab	26	25
Кровотечение из-под струпа Bleeding under the scab	16	15,2
Некротизированный узел на ножке Necrotized node on a pedicle	1	1
Незначительное выделение гноя из раны Minor purulent discharge from wound	30	28,9
Vсero/Total	104	100

Таблица 3. Структура критериев запора у больных ТНГУ-ОУ
Table 3. Structure of constipation criteria in patients with UTHN

Критерий Criterion	Количество критериев Number of Criteria	%
Редкая эвакуация содержимого кишечника (менее трех раз в неделю) Rare evacuation of intestinal contents (less than three times a week)	8	5,8
Отхождение кала тип 1 — кал, похожий на горох, фасоль, грецкий орех Stool type 1 — stool resembling peas, beans, walnuts	21	15,2
Кал тип 1, 2 — кал в форме «сардельки», «ореха», «пробки» в виде плотного кала, после чего отходил мягкий кал Stool types 1, 2 — stool in the form of «sausage», «nut», «plug» (dense stool followed by soft stool)	18	13,1
Неуточненный плотный кал Unspecified hard stool	21	15,2
Избыточное натуживание, сильные потуги при дефекации Excessive straining, strong efforts during defecation	33	24,6
Чувство неполного опорожнения Feeling of incomplete evacuation	15	10,8
Ощущение блокировки содержимого в прямой кишке Sensation of blockage of contents in the rectum	14	10,2
Необходимость ручного пособия для эвакуации кала из прямой кишки — используется удаление кала пальцем, поддержка промежности пальцем (признак должен встречаться чаще, чем в четверти актов дефекации) Need for manual assistance to evacuate stool from the rectum (use of a finger for stool removal, support of perineum with a finger); this sign should occur more frequently than in a quarter of defecation acts	7	5,1
Всего/Total	137	100

Лечение больных с ТНГУ-ОУ

Консервативное лечение. Всем больным с ТНГУ-ОУ назначали консервативное лечение. Несмотря на рекомендованное динамическое наблюдение после проведенного консервативного лечения, 261 (72,1%) пациент с ТНГУ-ОУ-1 повторно к врачу не обращались. При проведении собеседования с больными ТНГУ-ОУ-1 по телефону — 50 (13,8%), не явившихся на повторный осмотр, считали себя здоровыми. 101 пациент повторно обратился за помощью и проходил лечение, из них 67 (18,5%) первый раз обращались в течение 72 ч от начала возникновения геморроидального тромбоза.

68 (18,7%) больным с сильными болями в анусе (7–8 баллов по НШБ) на приеме колопроктолога назначали внутримышечно кеторолак (трометамин) 30 мг. Далее амбулаторно внутримышечно кеторолак (трометамин) 30 мг 2–3 раза в сутки — до стихания симптомов (не более 5 дней). У 71 (19,6%) человека выявлен ТНГУ-ОУ-1,

у 30 (8,3%) — ТНГУ-ОУ-2. У 79 (21,8%) пациентов консервативное лечение было эффективно — больные выздоровели. У 22 (6,1 %) пациентов эффект от лечения был недостаточен. Больные предъявляли жалобы на болезненность в анусе, наличие на анодерме болезненного тромбированного геморроидального узла.

Ближайшие результаты лечения. Консервативное лечение проводилось 362 пациентам. Можно предположить, что использование алгоритма консервативного лечения позволило вылечить 340 (93,9%) больных. Сроки составили от 7 до 19 дней.

Оперативное лечение. Операция проведена 67 (18,5%) больным с ТНГУ-ОУ, которые поступили в сроки до 72 ч от возникновения заболевания. Им после первичной консультации колопроктолога назначена консервативная терапия. Больные, у которых не было эффекта от консервативного лечения, после получения согласия на оперативное вмешательство были оперированы. Операцию выполняли аппаратом ЭХВЧ «ФОТЕК» в режимах: резка, коагуляция или скальпелем. Оперировано 22 (6,1 %) пациента: 2 (0,6%) пациентам с ТНГУ-ОУ-1 в первые 2 суток, с сильными некупирующимися болями в анусе, возникшими сразу после выписки из стационара, выполнено иссечение тромбированного узла; 9 (2,5%) больным с ТНГУ-ОУ-1 после первичной консультации колопроктолога, неэффективного консервативного лечения выполнено иссечение наружных геморроидальных узлов или тромбэктомия. 11 (3%) больным с ТНГУ-ОУ-2 выполнено иссечение наружных геморроидальных узлов после обследования, консервативного лечения и ликвидации воспаления на тромбированном узле. 45 (12,4%) больных отказались от операции, они выздоровели после проведения консервативного лечения.

Ближайшие результаты лечения. Больные выздоровели. Нетрудоспособность в послеоперационном периоде составила 12 ± 1 день.

Обсуждение

ТНГУ-ОУ выявлен у 81,4% среди всех больных с ТНГУ, что свидетельствует о наибольшей распространенности данной формы тромбоза. В 324 (89,5%) случаях ТНГУ-ОУ наблюдался у лиц молодого и среднего возраста, что соотносится с данными более ранних обзоров [3]. Обращает на себя внимание поздняя обращаемость пациентов к колопроктологу, что отмечено авторами в более ранних работах [3]. 295 (81,5%) больных обратились в сроки позже 72 ч от начала заболевания. В подавляющем большинстве случаев у больных выявлен ТНГУ-ОУ-1 – 325 (89,8%). У 34 (9,4%) пациентов выявлен ТНГУ-ОУ-2. Некоторые авторы считают, что острый геморрой чаще является осложнением хронического геморроя, при этом они выделяют ИТГУ [2]. У больных с ТНГУ-ОУ тромбированный узел чаще локализовался на неизменной анодерме (330 (91,2%) пациентов), реже — в остаточной кожной бахромке (32 (8,8%) больных). Только у 68 (18,8%) пациентов регистрировалась сильная боль, в то время как у 186 (51,4%) боли были умеренными, у 56 (15,5%) — легкими, у 52 (14,4%) — отсутствовали,

что соответствует ранее проведенным исследованиям [3]. Особенностью воспалительного процесса у 30 (8, 3%) пациентов с ТНГУ-ОУ-2 является его локализация только в тромбированном геморроидальном узле. Размеры раны на узле не превышали 5 мм. Больные с ТНГУ-ОУ-3 не обращались к колопроктологу, что совпадает с ранее проведенными исследованиями [3].

Одной из главных причин ТНГУ-ОУ является запор, который выявлен у 51 (14,4%) больного. Данный симптом наиболее часто отмечается у больных ТНГУ в форме овоида [20]. Избыточное натуживание, необходимость ручного пособия для эвакуации кала из прямой кишки выявлено у 40 (29, 7%) больных, что сочеталось с выделением плотного кала у 60 (43,7%) пациентов. Нарушение транзита кала по кишечнику выявлено только у 8 (5,8%) пациентов, что соотносится с данными, полученными при изучении ТНГУ в форме «овоида» [11]. Полученные данные свидетельствуют о том, что формирование плотного кала обусловлено не нарушением транзита кишечного содержимого, а нарушением пациентами диеты, включая употребление жидкости менее 1,5 л, клетчатки менее 25 г в сутки [1]. Тактика лечения запоров у больных с ТНГУ должна соответствовать КРАКР [1]. В данном исследовании лечение запоров заключалось в следующем: 1. Колопроктолог осуществлял диагностику запора. 2. Назначал препараты, способствующие нормализации консистенции кала, корректировал пищевой режим больного, диету. 3. Направлял пациентов на консультацию к гастроэнтерологу, терапевту для углубленного обследования и коррекции лечения.

Лечение. Оценка эффективности лечения больных с ТНГУ-ОУ проводилась на основании критериев выздоровления. Консервативное лечение проведено всем 362 пациентам с ТНГУ. Выявлено, что большая часть, 261 (72,1%) больной с ТНГУ-ОУ, не обращались к колопроктологу на повторный прием после проведенного лечения. Для выявления эффективности консервативного лечения у 50 (13,8%) пациентов из этой группы провели обследование методом опроса по телефону. Исследование показало, что все опрошенные считали себя здоровыми, поэтому повторно не обращались к колопроктологу. Возможно, что остальные больные с ТНГУ повторно к колопроктологу не обращались по причине их выздоровления.

Анализ лечения 101 (27,9%) больного, повторно обратившихся к колопроктологу. Лечение 68 (18,7%) пациентов с сильными болями в анусе (7–8 баллов по НШБ) амбулаторно с использованием внутримышечно кеторолак (триметамин) 30 мг оказалось эффективным т.к. у 66 (18,2%) больных оно привело к постепенному исчезновению боли. 2 (0,5%) больных с ТНГУ-ОУ-1 было оперировано по срочным показаниям, по причине некупирующегося сильного болевого синдрома. 30 (8,3%) больных с ТНГУ-ОУ-2 имели раны, некроз, небольшие выделения гноя из тромбированного узла. Им назначалось консервативное лечение. Особенность местного лечения локального воспаления тромбированного узла заключалась в назначении вне зависимости от фазы воспаления мази, содержащей инактивированные микроб-

ные клетки *E. coli*/гидрокортизон. Возможность применения гидрокортизона объясняется тем, что размеры некроза/раны были не более 5 мм., а выделение гноя было незначительным. Мазь с гепарином натрия больным с ТНГУ-ОУ-2 не применяли из-за опасности выделения крови из узла. У 79 (21,8%) пациентов этой группы лечение было эффективно. Консервативное лечение больных с ТНГУ-ОУ-1 продолжалось от 7 до 14 дней, с ТНГУ-ОУ-2 — до 19 дней. Все больные были трудоспособны.

Вывод. Консервативное лечение с использованием предложенного алгоритма является основным методом лечения. Данный метод был эффективен у 340 (93,9%) больных. Неудачи консервативного лечения, возможно, связаны с поддержкой воспаления в тромбированном геморроидальном узле, некрозом/раной на узле и другими неуточненными, неизученными причинами. Другие авторы также считают, что основным методом лечения ТНГУ является консервативное лечение [5]. Мы придерживаемся мнения, что у больных с ТНГУ более эффективно консервативное лечение.

Оперативное лечение. Отношение авторов к оперативному лечению больных с ТНГУ неоднозначное [6]. КРАКР рекомендуют выполнение операций в первые 72 ч от начала заболевания [7]. Всем 67 (18,5%) больным с ТНГУ-ОУ, которые поступили к колопроктологу в сроки до 72 ч от начала заболевания, рекомендовано выполнить оперативное вмешательство. Оперировано 22 (6,1%) пациента. В зависимости от сроков выполнения операции после первичного посещения колопроктолога пациентов разделили на 4 группы.

Первая группа: 2 (0,5%) больных с ТНГУ-ОУ-1 с сильными некупирующимися болями в анусе оперированы по срочным показаниям. Л.А. Благодарный описал 112 случаев иссечения тромбированного узла (форма, аналогичная ТНГУ-ОУ) по срочным показаниям в течение 24 ч с момента госпитализации. Хорошие результаты выявлены у 72% больных [4]. Наше исследование показало, что в большинстве случаев, у 20 (5,6%) больных консервативная терапия позволяет купировать сильную боль. Возможность проведения операций в поликлинике ограничена. Больные отказывались от госпитализации, а консервативное лечение было эффективно.

Вторая группа: 9 (2,4%) больных с ТНГУ-ОУ-1 оперированы в течение 9 дней после первичной консультации колопроктолога. Причинами невозможности выполнения срочных операций в этой группе являются: отказ больного от операции, отсутствие условий для проведения операции в поликлинике, отказ от операции и госпитализации в хирургическое отделение.

Третья группа состояла из 11 (3%) человек с ТНГУ-ОУ-2. Больные этой группы оперированы после купирования воспаления на узле. Основным методом хирургического лечения больных с ТНГУ-ОУ-1, 2 явилось иссечение тромбированных геморроидальных узлов (выполнено у 19 (5,3%) больных), лишь у 3 (0,8%) пациентов использовали тромбэктомию.

Четвертая группа. 45 (12,4%) больных отмечали положительную динамику от консервативного лечения

и в период подготовки к операции отказались от операции. Все больные в этой группе выздоровели.

Причинами низкой оперативной активности по срочным показаниям, в течение 24 ч в поликлинике, у больных с ТНГУ-ОУ являются: 1. Эффективность консервативного лечения у большей части больных ТНГУ-ОУ. 2. Отсутствие в большинстве поликлиник дневного хирургического стационара, организационные трудности госпитализации в хирургический стационар. 3. Поздние сроки получения результатов анализов, которые составляют 3–4 дня после их взятия. 4. Отказы больных от операции. 5. Поздние сроки первичной обращаемости к колопроктологу. Алгоритм хирургического лечения позволяет сформулировать показания к оперативному лечению с учетом эффективности консервативного лечения, отказов от операций, условий для выполнения операций в поликлинике. Необходимо продолжить исследования, направленные на поиск компромисса между консервативным и оперативным лечением больных с ТНГУ-ОУ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кашников В.Н., Веселов А.В., Москалев А.И., Титов А.Ю. и др. *Геморрой*. Клинические рекомендации. 2020–2021–2022. Ассоциация колопроктологов России. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Veselov A.V., Moskaev A.I., Titov A.Yu. et al. Hemorrhoids. *Clinical recommendations*. 2020–2021–2022. Association of Coloproctologists of Russia. Moscow. GEOTAR-Media. 2022. (In Russian)].
- Благодарный Л.А. Осложненный геморрой: диагностика и лечение. *Амбулаторная хирургия*. 2015;3–4:59–60. [Blagodarny L.A. Complicated hemorrhoids: diagnosis and treatment. *Ambulatornaja hirurgija. Ambulatory surgery*. 2015;3–4:59–60. (In Russian)].
- Ломоносов Д.А., Ломоносов А.Л., Волков С.В., Голубев А.А. Особенности клинического течения и тактики лечения острого наружного геморроя в амбулаторно-поликлинических условиях. *Журнал исследования и практика в медицине*. 2020;7(2):144–153. [Lomonosov D.A., Lomonosov A.L., Volkov S.V., Golubev A.A. Clinical current features and treatment tactics of acute external hemorrhoids in outpatient and polyclinic conditions. *Zhurnal issledovaniya i praktika v medicine. — Research 'n Practical Medicine Journal*. 2020;7(2):144–153. (In Russian)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-2-13
- Alldinger I., Poschinsky Z., Hansera S., Helmes S. Perianal thrombosis: there is no need for surgical intervention. *Surgery of the Langenbeck arch*. 2022;407(3):1251–1256. DOI: 10.1007/s00423-021-02415-2
- Yamana T. Japanese practice guidelines for anal disorders i. hemorrhoids. *J. Anus Rectum Colon*. 2017;1(3):89–99. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768674>
- Sammarco G., Trompetto M., Gallo G. Thrombosed external haemorrhoids: a clinician's dilemma. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2019;14(4):232–234. DOI: 10.2174/1574887114666190927163646
- Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю., Благодарный Л.А., Васильев С.В., Веселов А.В. и др. Ассоциации колопроктологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению геморроя. *Колопроктология*. 2019;18;1(67):7–23. [Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Titov A.Yu., Grateful L.A., Vasiliev S.V., Veselov A.V. et al. Associations of Coloproctologists of Russia. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Coloproctology*. 2019;18;1(67):7–23. (In Russian)].
- Sheikh P., Lokhsirivat V., Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in hemorrhoidal disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv. Ther.* 2020;37(6):2792–2812. DOI: 10.1007/s12325-020-01353-7
- Родин А.В., Привольнев В.В., Даниленков Н.В. Консервативное лечение острого геморроя. Результаты анкетирования хирургов России. *Колопроктология*. 2018;4(4):5–57. [Rodin A.V., Privolnev V.V., Danilenkov N.V. Conservative local and systematic treatment of acute hemorrhoids (Results of an anonymous survey of surgeons in Russia). *Koloproktologia*. 2018;4(4):5–57. (In Russian)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-4-50-57
- Nyst J.F. Hemorrhoidal thrombosis: treatment at the consulting room. *Rev. Med. Brux*. 2015;36(4):278–80.
- Ломоносов А.Л., Голубев А.А., Куканова М.А., Хоменчук А.А., Хушаков А.Х., Ломоносов Г.Д. Диагностика и лечение амбулаторных больных с острым наружным геморроем в форме овоида. *Клиническая медицина*. 2023;101(6):301–307. [Lomonosov A.L., Golubev A.A., Kukanova M.A., Khomenchuk A.A., Khushakov A.H., Lomonosov G.D. Diagnosis and treatment of outpatient patients with acute external hemorrhoids in the form of ovoids. *Clinical medicine*. 2023;101(6):301–307. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-301-307
- Eberspacher Ch., Mascagni D., Antypas P., Grimaldi G., Fralleone L., Pontone S. et al. External hemorrhoidal thrombosis in the elderly patients: conservative and surgical management. *Minerva Chir.* 2020;75(2):117–120. DOI: 10.23736/S0026-4733.18.07724-6
- Garmanova T.N., Bredikhin M.I., Kazachenko E.A., Alekberzade A.V., Tulina I.A., Tsarkov P.V. Treatment of thrombosed external hemorrhoids in Russia: an online survey. *Tech. Coloproctol.* 2020;24:987–988. DOI: 10.1007/s10151-020-02287-6
- Алешин Д.В., Ачкасов С.И., Баранская Е.К., Ивашкин В. Т., Куликова Н.Д., Лапина Т.Л. и др. Запор. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (25.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. [Aleshin D.V., Achkasov S.I., Baranskaya E.K., Ivashkin V.T., Kulikova N.D., Lapina T.L. et al. Constipation. *Clinical recommendations*. 2021–2022–2023 (06/25/2021). Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russian)].
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 922н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю хирургия». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 15, 2012 N 922n (as amended on February 21, 2020) "On approval of the Procedure for providing medical care to the adult population in the field of surgery". (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368559>

Поступила 19.02.2024
Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах:

Ломоносов Андрей Лотович — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Казakov Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Ломоносов Денис Андреевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
Ломоносов Георгий Денисович — студент физико-технического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»
Воронин Андрей Сергеевич — студент 6-го курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России

Information about the authors:

Andrey L. Lomonosov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Tver State Medical University
Andrey Yu. Kazakov — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Hospital Surgery of the Tver State Medical University
Denis A. Lomonosov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Tver State Medical University
Georgy D. Lomonosov — student of the Faculty of Physics and Technology, Tver State University
Andrey S. Voronin — 6th year student, Faculty of Medicine, Tver State Medical University

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Антипенко Е.А.¹, Шулындин А.В.¹, Муромцев А.С.²

СИНДРОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ НО «Городецкая центральная районная больница», Городец, Россия

Цель исследования. Анализ клинических проявлений синдрома вегетативной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. **Материал и методы.** Проведено амбулаторное обследование 45 пациентов (26 женщин, 19 мужчин), перенесших COVID-19 в период от 3 до 6 мес. к моменту обследования. Средний возраст больных составлял 58 лет [26; 73]. Критерием включения являлся подтвержденный ПЦР-тестом перенесенный COVID-19 сроком от 3 до 6 мес. от дебюта заболевания. Критериями не включения были наличие грубой цереброваскулярной или сердечно-сосудистой патологии, затруднявшей проведения необходимых измерений, тяжелое соматическое состояние пациентов. Всем пациентам проводились электрокардиографическое исследование (ЭКГ), ортостатическая проба, рассчитывался вегетативный индекс Кердо (ВИК), оценивалось наличие признаков вегетативных нарушений по опроснику А.М. Вейна (1998). **Результаты и заключение.** При проведении ортостатической пробы было выявлено статистически значимое снижение систолического артериального давления (САД), более выраженное у пациентов с перенесенными тяжелой ($p < 0,05$) и средней тяжести ($p < 0,01$) формами новой коронавирусной инфекции. У $76 \pm 0,18\%$ обследованных пациентов отмечена ортостатическая гипотензия. Статистически значимое большее увеличение частоты пульса при проведении ортостатической пробы наблюдалось у больных, перенесших тяжелую и средней тяжести формы новой коронавирусной инфекции ($p < 0,05$). Выявлено статистически значимо меньшее значение ВИК у пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени выраженности, чем у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести ($p < 0,01$ и $p < 0,05$) соответственно. У $82 \pm 0,15\%$ обследованных пациентов были выявлены признаки вегетативной дисфункции, установлена прямая корреляция средней силы между выраженностью вегетативных расстройств и степенью тяжести перенесенной COVID-19 ($p < 0,01$). Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции в виде вегетативной дисфункции сохраняются длительно — до 6 мес. и более. Ядро клинической картины вегетативных расстройств у этих пациентов составляют симптомы периферической вегетативной недостаточности.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция; вегетативные расстройства; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; ортостатическая гипотензия.

Для цитирования: Антипенко Е.А., Шулындин А.В., Муромцев А.С. Синдром вегетативной дисфункции у пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции в амбулаторной практике. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):557–562. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-557-562>

Для корреспонденции: Шулындин Алексей Вадимович — e-mail: shulyalex@mail.ru

Elena A. Antipenko¹, Aleksey V. Shulyndin², Alexander S. Muromtsev³

AUTONOMIC DYSFUNCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH CONSEQUENCES OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN OUTPATIENT PRACTICE

¹Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

²Medical Center Ordination LLC, Nizhny Novgorod, Russia

³Gorodets Central District Hospital, Gorodets, Russia

Purpose of the study: to analyze the clinical manifestations of autonomic dysfunction syndrome in patients who have recovered from COVID-19 of varying severity. **Material and methods.** An outpatient examination was conducted on 45 patients (26 women, 19 men) who had recovered from COVID-19 within 3 to 6 months prior to the examination. The average age of the patients was 58 years [26; 73]. Inclusion criteria were a confirmed PCR test for COVID-19 from 3 to 6 months after the onset of the disease. Exclusion criteria included severe cerebrovascular or cardiovascular pathology that complicated necessary measurements and severe somatic conditions of the patients. All patients underwent electrocardiographic examination (ECG), an orthostatic test, calculation of the Kerdo autonomic index (KAI), and assessment for signs of autonomic disturbances using A.M. Vein's questionnaire (1998). **Results and conclusion.** During the orthostatic test, a statistically significant decrease in systolic blood pressure (SBP) was observed, more pronounced in patients who had experienced severe ($p < 0.05$) and moderate ($p < 0.01$) forms of the new coronavirus infection. Orthostatic hypotension was noted in $76 \pm 0.18\%$ of the examined patients. A statistically significant greater increase in heart rate during the orthostatic test was observed in patients who had suffered from severe and moderate forms of the new coronavirus infection ($p < 0.05$). A statistically significant lower value of the KAI was found in patients who had experienced moderate and severe COVID-19 compared to those with mild forms of the infection ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Signs of autonomic dysfunction were identified in $82 \pm 0.15\%$ of the examined patients, with a direct correlation of moderate strength established between the severity of autonomic disorders and the degree of severity of COVID-19 ($p < 0.01$). The consequences of the new coronavirus infection in the form of autonomic dysfunction

persist for an extended period — up to 6 months or longer. The core clinical picture of autonomic disorders in these patients consists of symptoms of peripheral autonomic insufficiency.

Key words: *autonomic dysfunction; autonomic disorders; COVID-19; new coronavirus infection; orthostatic hypotension.*

For citation: Antipenko E.A., Shulyndin A.V., Muromtsev A.S. Autonomic dysfunction syndrome in patients with consequences of a new coronavirus infection in outpatient practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(7):557–562.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-557-562>

For correspondence: Aleksey V. Shulyndin — e-mail: shulyalex@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 04.03.2024

Accepted 23.04.2024

Перенесенный COVID-19 приводит к многочисленным эмоциональным, когнитивным и вегетативным расстройствам, резко снижающим качество жизни пациентов, замедляющим процесс восстановления и возвращения к исходному уровню повседневной активности [1]. После перенесенного COVID-19 развивается целый комплекс вегетативных нарушений, таких как лабильность пульса, артериального давления, ортостатическая тахикардия и гипотензия, желудочно-кишечные расстройства, локальная гиперемия, кожный зуд, нарушения потоотделения и др. Симптоматика возникает спустя некоторое время после заражения или развивается позднее и сохраняется в течение нескольких месяцев [2]. Объективная количественная оценка вегетативного статуса крайне важна для определения наличия и выраженности вегетативной дисфункции. Наиболее распространенным в РФ методом оценки выраженности вегетативных расстройств является применение опросника Вейна [3]. Для оценки выраженности вегетативного дисбаланса, а также выявления превалирования симпатических или парасимпатических влияний применяется расчет вегетативного индекса Кердо (ВИК) [4, 5].

По данным Национального института здравоохранения и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) Великобритании, симптомы, сохраняющиеся или развивающиеся после перенесенного острого COVID-19 в периоды от 4 до 12 нед. после заражения и после 12 нед. от момента заражения, обозначаются как постCOVID-синдром или постковидный (post-COVID-syndrome — PCS) [6]. У пациентов с PCS наблюдаются астенические, когнитивные, вегетативные расстройства. Частота их встречаемости превосходит таковую у пациентов, перенесших другие инфекционные заболевания [7]. Развитие PCS характерно не только для пациентов с тяжелым течением острого COVID-19, но и для больных легкими формами новой коронавирусной инфекции [8]. Частота PCS у лиц с подтвержденным ПЦР вирусом SARS-CoV-2, получавших лечение в амбулаторно, составляет от 10 до 35% [9]. У больных, которые были госпитализированы с COVID-19, частота PCS достигает 80%. По данным наблюдений, симптомы PCS у госпитализированных пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 сохраняются более 8 нед., в то время как у больных, получавших лечение амбулаторно, симпто-

мы PCS сохраняются в течение меньшего срока и могут определяться в течение более 4 нед. [10]. Однако остается открытым вопрос о стойкости и выраженности вегетативной дисфункции после 3 мес. от начала периода реконвалесценции.

Поскольку нарушение вегетативной регуляции на фоне периферической вегетативной недостаточности является основой для формирования, развертывания клинической картины и прогрессирования цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также усугубляет тяжесть течения и прогноз новой коронавирусной инфекции, представляется актуальным изучение выраженности вегетативной дисфункции у больных, перенесших COVID-19, для выбора наиболее оптимального подхода к терапии, способствующего в том числе коррекции вегетативных расстройств у этих пациентов [11].

Цель исследования — анализ клинических проявлений синдрома вегетативной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Проведено амбулаторное обследование 45 пациентов (26 женщин, 19 мужчин), перенесших COronaVirus Disease 2019 (COVID-19) в период от 3 до 6 мес. к моменту обследования. Средний возраст больных составлял 58 лет [26; 73]. Критерием включения являлся подтвержденный ПЦР-тестом согласно данным анамнеза и медицинской документации перенесенный COVID-19 сроком от 3 до 6 мес. от дебюта заболевания. Критериями невключения были наличие грубой цереброваскулярной или сердечно-сосудистой патологии, затруднявшей проведения необходимых измерений, а также тяжелое соматическое состояние пациентов. Всем пациентам проводились электрокардиографическое исследование (ЭКГ), ортостатическая проба, проводился расчет разницы систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и пульса в горизонтальном положении и после перехода больных в вертикальное положение, рассчитывался вегетативный индекс Кердо (ВИК), оценивалось наличие признаков вегетативных нарушений по опроснику А.М. Вейна (1998) [3, 4]. Причинами для обращения пациентов за медицинской помощью были жалобы на повышенное артериальное давление (АД), боли в затылочной области, нарушение сердечного ритма, головокружение, боли в области сердца, одыш-

ку, боли в спине. Обследованные пациенты не принимали регулярно гипотензивные и антиангинальные препараты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Biostat 7 и Excel. Принадлежность к нормальному распределению определялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При отклонении распределения от нормального данные представлены в виде медианы [Me] и межквартильного размаха [25-й, 75-й процентиля]. Данные по возрасту представлены в виде медианы и размаха вариации. Распределение пациентов по структуре нарушений представлено в формате «процентная доля $\pm$ стандартное отклонение процентной доли ($P \pm \delta\%$)». Из непараметрических методов для сравнения двух независимых выборок применялся U-критерий Манна–Уитни. Для оценки корреляции использовался коэффициент Тау Кендалла (τ). Применение непараметрических методов статистического анализа было связано с ограничениями использования их пара-

метрических аналогов. Критический порог статистической значимости определен на уровне $p < 0,05$.

Результаты

По данным анамнеза и изучения медицинской документации у 26 ($58 \pm 0,24\%$) пациентов COVID-19 протекал с полисегментарной пневмонией (КТ1 — 10 пациентов ($22 \pm 0,17\%$), КТ2 — 9 пациентов ($20 \pm 0,16\%$), КТ3 — 7 пациентов ($16 \pm 0,13\%$). Легкая форма перенесенной COVID-инфекции отмечалась у 17 больных ($38 \pm 0,24\%$), средняя степень тяжести — у 16 пациентов ($36 \pm 0,23\%$), COVID-19 тяжелой степени перенесли 12 пациентов ($27 \pm 0,2\%$).

В ходе проведения ортостатической пробы были выявлены статистически значимые различия в показателях разницы САД и пульса в положении лежа и стоя у пациентов, перенесших COVID-19 легкой, средней и тяжелой степени (табл. 1, 2).

Таблица 1. Результаты ортостатической пробы (АД) у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции, баллы (Me [Q25%; Q75%])

Table 1. Results of an orthostatic test (BP) in patients with varying degrees of severity of COVID infection, scores (Me [Q25%; Q75%])

Степень тяжести перенесенной COVID-19-инфекции Severity of COVID-19 infection	Количество пациентов (%) Number of patients (%)	САД лежа, мм рт. ст. Systolic blood pressure (lying down), mm Hg	САД стоя, мм рт. ст. Systolic blood pressure (standing), mm Hg	Разница САД лежа и стоя, мм рт. ст. Difference in systolic blood pressure (lying down and standing), mm Hg	ДАД лежа, мм рт. ст. Diastolic blood pressure (lying down), mm Hg	ДАД стоя, мм рт. ст. Diastolic blood pressure (standing), mm Hg	Разница ДАД лежа и стоя, мм рт. ст. Difference in diastolic blood pressure (lying down and standing), mm Hg
Легкая Mild	17 ($38 \pm 0,24$)	140 [130;140]	130 [120;145]	10 [0;10]**	80 [80;85]	70 [70;85]	10 [5;10]
Средняя Moderate	16 ($36 \pm 0,23$)	140 [121,5;151,25]	125 [112,5; 136,25]	20 [10;20]**	80 [80;82,5]	75 [70;80]	10 [0;11,25]
Тяжелая Severe	12 ($27 \pm 0,2$)	147,5 [140; 151,25]	122,5 [110; 132,5]	22,5 [17,5; 30]*	87,5 [80; 92,5]	77,5 [73,75; 80]	10 [8,75; 16,25]

Примечание: * — статистически значимые различия $p < 0,05$, ** — статистически значимые различия $p < 0,01$.

Note: statistically significant difference values $p < 0,05$, statistically significant difference values $p < 0,01$.

Таблица 2. Результаты ортостатической пробы (пульс) у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции (баллы, Me [Q25%; Q75%])

Table 2. Results of an orthostatic test (pulse) in patients with varying degrees of severity of COVID infection (score, Me [Q25%; Q75%])

Степень тяжести перенесенной COVID-19-инфекции Severity of COVID-19 infection	Количество пациентов Number of patients	Пульс лежа, уд/мин. Pulse (lying down), beats/min	Пульс стоя, уд/мин. Pulse (standing), beats/min	Разница пульс лежа и стоя, уд/мин. Difference in pulse (lying down and standing), beats/min
Легкая Mild	17 ($38 \pm 0,24\%$)	82 [75; 89]	92 [86; 105]	14 [6; 15]*
Средняя Moderate	16 ($36 \pm 0,23\%$)	65 [60; 72,75]	82,5 [78; 92,25]	17 [15; 18]*
Тяжелая Severe	12 ($27 \pm 0,2\%$)	74 [62; 86,5]	94 [86,25; 102]	17,5 [14,75; 22,25]*

Примечание: * — статистически значимые различия $p < 0,05$.

Note: statistically significant difference values $p < 0,05$.

У 34 ($76 \pm 0,18\%$) обследованных пациентов имела место ортостатическая гипотензия. У пациентов с тяжелой степенью перенесенного COVID-19 было выявлено статистически значимо большее снижение САД при переходе из горизонтального положения в вертикальное, чем у больных с перенесенной новой коронавирусной инфекцией легкой и средней степени тяжести ($p < 0,05$). У пациентов со средней степенью тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции снижение САД при вертикализации было статистически значимо более выражено, чем у пациентов с легкой степенью COVID-19 ($p < 0,01$). У 3 ($8 \pm 0,07\%$) обследованных больных, перенесших тяжелую форму COVID-19, имела место постуральная ортостатическая тахикардия, которая диагностировалась в случае повышения пульса при проведении ортостатической пробы более 30 уд/мин и исключалась при выявлении у больных ортостатической гипотензии. При вертикализации пациентов было выявлено статистически значимо большее увеличение частоты пульса у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию легкой степени тяжести ($p < 0,05$). При расчете ВИК, отражающего вагосимпатический баланс в организме, было установлено, что в состоянии покоя у всех обследованных пациентов преобладали парасимпатические влияния (ВИК = $-4,2 [-25; 11,5]$). Результаты расчета ВИК у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции представлены в табл. 3.

У пациентов с перенесенным COVID-19 средней и тяжелой степени ВИК статистически значимо ниже с учетом отрицательного диапазона, чем у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией легкой степени тяжести ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Это свидетельствует о превалировании парасимпатических влияний в вегетативной иннервации сердечной деятельности у пациентов с более тяжелыми формами перенесенного COVID-19 по сравнению с больными с легкой формой новой коронавирусной инфекции в анамнезе.

Выраженность вегетативной дисфункции (средний балл по опроснику Вейна) у всех обследованных паци-

Таблица 3. Результаты расчета ВИК у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции (баллы, Me [Q25%; Q75%])

Table 3. Results of the calculation of KAI in patients with varying degrees of severity of COVID infection (score, Me [Q25%; Q75%])

Степень тяжести перенесенной COVID-19-инфекции Severity of COVID-19 infection	Количество пациентов Number of patients	ВИК KAI
Легкая Mild	17 ($38 \pm 0,24\%$)	5,9 [-8,1; 21,3]***
Средняя Moderate	16 ($36 \pm 0,23\%$)	-23,1 [-33,3; -9,5]**
Тяжелая Severe	12 ($27 \pm 0,2\%$)	-29 [-39; 8,1]*

Примечание: * — статистически значимые различия $p < 0,05$, ** — статистически значимые различия $p < 0,01$.

Note: statistically significant difference values $p < 0,05$, statistically significant difference values $p < 0,01$.

ентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции представлена в табл. 4.

Было установлено наличие вегетативной дисфункции у 37 ($82 \pm 0,15\%$) пациентов. У 8 ($18 \pm 0,15\%$) больных с перенесенным COVID-19 легкой степени признаки вегетативной дисфункции не определялись (баллы по опроснику Вейна в диапазоне от 0 до 14). У 18 ($40 \pm 0,15\%$) пациентов вегетативная дисфункция носила умеренный характер (баллы по опроснику Вейна в диапазоне от 15 до 29), у 20 ($44 \pm 0,25\%$) больных вегетативные нарушения были выраженными (баллы по шкале Вейна выше 30). Установлена прямая корреляция средней силы между выраженностью вегетативных расстройств (балл по опроснику Вейна) и степенью тяжести перенесенной инфекции COVID-19 ($\tau = 0,507$, $p < 0,01$). Доказаны статистически значимые различия выраженности вегетативных расстройств в у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью перенесенной COVID-инфекции ($p < 0,05$). Таким образом, установлена прямая взаимосвязь степени тяжести перенесенной обследованными пациентами

Таблица 4. Выраженность вегетативной дисфункции у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной COVID-инфекции (баллы, Me [Q25%; Q75%])

Table 4. Intensity of signs of autonomic dysfunction in patients with varying degrees of severity of COVID infection (score, Me [Q25%; Q75%])

Степень тяжести перенесенной COVID-инфекции Severity of COVID-19 infection	Количество пациентов Number of patients	Степень вегетативной дисфункции Intensity of signs of autonomic dysfunction	Средний балл по опроснику Вейна (выраженность вегетативной дисфункции) Mean score according to the Vein's questionnaire (autonomic dysfunction intensity)
Легкая Mild	17 ($38 \pm 0,24\%$)	Умеренная Moderate	20 [10; 23]
Средняя Moderate	16 ($36 \pm 0,23\%$)	Умеренная Moderate	24 [18,25; 36,5]*
Тяжелая Severe	12 ($27 \pm 0,2\%$)	Выраженная Pronounced	41 [32,25; 50,5]*

Примечание: * — статистически значимые различия $p < 0,05$.

Note: statistically significant difference values $p < 0,05$.

новой коронавирусной инфекции и выраженности у них вегетативных расстройств.

По данным ЭКГ у 40 ($89 \pm 0,1\%$) пациентов наблюдался регулярный синусовый ритм, у 5 ($11 \pm 0,1\%$) больных отмечалась тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. У 25 ($56 \pm 0,25\%$) обследованных пациентов была выявлена гипертрофия левого желудочка с отклонением электрической оси сердца (ЭОС) влево. У 20 ($44 \pm 0,25\%$) больных ЭОС имела нормальное положение. У всех обследованных пациентов на момент проведения ЭКГ не было зарегистрировано подъема сегмента ST выше изолинии, а также других признаков, указывающих на острую ишемию миокарда, что позволило исключить острую коронарную патологию, являющуюся критерием не включения в данное исследование.

Обсуждение

Полученные результаты говорят о нарушении регуляции сердечной деятельности, сосудистого тонуса вследствие вегетативной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19 в сроки от 3 до 6 мес. до момента обследования. Результаты исследования согласуются с данными литературы, согласно которым после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов определяются проявления периферической вегетативной недостаточности, возникающие вследствие дисрегуляции вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы, такие как ортостатическая гипотензия и синдром постуральной ортостатической тахикардии [11]. Нами установлено преобладание парасимпатических влияний в вегетативной иннервации сердечной деятельности у пациентов с более тяжелыми формами перенесенного COVID-19 по сравнению с больными с легкой формой новой коронавирусной инфекции в анамнезе. Выявленные расстройства вегетативной нервной системы у обследованных пациентов, являются проявлением PCS. По данным литературы вегетативные расстройства, прежде всего такие, как лабильность пульса, артериального давления, ортостатическая тахикардия и гипотензия, часто встречаются у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [2]. Временные рамки развития PCS у осмотренных больных сопоставимы с описываемыми в международных исследованиях, согласно которым PCS наблюдается в периоды от 4 до 12 и после 12 нед. с момента заражения [6]. Так, нами было подтверждено сохранение симптомов вегетативной дисфункции более трех месяцев после заражения новой коронавирусной инфекцией. При этом выраженность вегетативных расстройств коррелирует с тяжестью перенесенного COVID-19. Полученные данные о наличии этой взаимосвязи указывают на необходимость коррекции вегетативных нарушений еще на этапе лечения новой коронавирусной инфекции с целью предупреждения или уменьшения выраженности вегетативного дисбаланса в период реконвалесценции.

Заключение

Последствием перенесенной новой коронавирусной инфекции является развитие у пациентов дисфункции

вегетативной нервной системы, выраженность которой взаимосвязана с тяжестью перенесенного COVID-19. Последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции в виде вегетативной дисфункции сохраняются длительно — до 6 мес. и более. Ядро клинической картины вегетативных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19, составляют симптомы периферической вегетативной недостаточности. В комплексе терапевтических мероприятий, применяемых в лечении новой коронавирусной инфекции, целесообразно применение лекарственных средств, действие которых направлено на коррекцию вегетативных расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636–641. [Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):636–641 (In Russian)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641
2. Larsen N.W., Stiles L.E., Miglis M.G. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton. Neurosci.* 2021;235:102841. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102841
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство. 2000:749. [Autonomic disorders: clinical picture, treatment, diagnosis. Ed. A.M. Vein. M., Medical Information Agency. 2000:749. (In Russian)].
4. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa*. 1966;29(2):250–268
5. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресс-лимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(4):28–31. [Antipenko E.A., Derugina A.V., Gustov A.V. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(4):28–31. (In Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161164128-31
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
7. Frontera J.A., Lewis A., Melmed K., Lin J., Kondziella D., Helbok R. et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690383. DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383. PMID: 34349633; PMCID: PMC8326803
8. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M. et al. COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.* 2021;82(3):378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33450302; PMCID: PMC7802523
9. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C. et al. IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1. PMID: 32730238; PMCID: PMC7392393
10. Covid-19-long-term-health-effects. [Electronic resource]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>. Accessed: 15.03.2021.
11. Соколова Л.П., Федин А.И., Черняев С.А., Борисова Ю.В. Вегетативные расстройства при COVID-19: применение психотропной терапии с целью предупреждения постковидных психосо-

матических осложнений. *Лечебное дело*. 2021;3. [Sokolova L.P., Fedin A.I., Chernyaev S.A., Borisova Yu.V. Autonomic disorders in COVID-19: Using psychotropic therapy for prevention of post-COVID psychosomatic complications. *Medicine*. 2021;3. (In Russian)]. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12365

Поступила 04.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Антипенко Елена Альбертовна — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Шулындин Алексей Вадимович — канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>

Муромцев Александр Станиславович — врач скорой медицинской помощи, высшая категория, ГБУЗ НО «Городецкая ЦРБ», <https://orcid.org/0009-0001-2696-6642>

Information about authors

Elena A. Antipenko — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Alexey V. Shulyndin — Candidate of Medical Sciences, Assistant Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology Nizhny Novgorod, <https://orcid.org/0000-0003-2822-9934>

Alexander S. Muromtsev — emergency medical doctor, highest category, Gorodets Central District Hospital, <https://orcid.org/0009-0001-2696-6642>

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Мартынов А.Ю.¹, Иркабаева М.М.¹, Мальсагова И.У.¹, Байрамов С.²

ИНФАРКТ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У МОЛОДОГО ПАЦИЕНТА С МИОКАРДИАЛЬНЫМ МОСТИКОМ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (РУДН) Минобрнауки России, Москва, Россия

²Сеть медицинских центров ООО «Авромед», Москва, Россия

В статье описан клинический случай циркулярного верхушечного инфаркта миокарда левого желудочка у молодого пациента без факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) с выявленным миокардиальным мостиком коронарной артерии, вакцинацией векторной вакциной и положительным ВИЧ-статусом без антиретровирусной терапии. Клиническая картина характеризовалась болевым синдромом в виде давящих болей за грудиной с иррадиацией в обе руки, повышением кардиоспецифических ферментов, типичными изменениями на ЭКГ в виде подъема сегмента ST и зонами гипокинеза при эхокардиографии. У пациента при коронарографии в передней нисходящей артерии в среднем сегменте выявлен миокардиальный мостик, суживающий просвет сосуда на 60%, а в дистальном сегменте — тромботическая окклюзия. Гемодинамически значимый миокардиальный мостик располагался в инфаркт-зависимой артерии, что позволило предположить его роль в генезе инфаркта миокарда. Тромб в полости левого желудочка и окклюзия коронарной артерии позволяла говорить о гиперкоагуляции. Возможными причинами тромбообразования могут быть вакцинация векторной вакциной, положительный ВИЧ-статус без антиретровирусной терапии, перенесенная коронавирусная инфекция. О системном характере гиперкоагуляции говорит развившееся у пациента на фоне инфаркта миокарда преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; миокардиальный мостик; инфаркт-зависимая коронарная артерия; векторная вакцина; ВИЧ; антиретровирусная терапия; коронавирус; преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Для цитирования: Мартынов А.Ю., Иркабаева М.М., Мальсагова И.У., Байрамов С. Инфаркт миокарда левого желудочка у молодого пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):563–569.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-563-569>

Для корреспонденции: Мартынов Алексей Юрьевич — e-mail: martynov-ayu@rudn

Alexey Yu. Martynov¹, Malika M. Irkabaeva¹, Iliza U. Malsagova¹, Suleyman Bayramov²

LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL INFARCTION IN A YOUNG PATIENT WITH A MYOCARDIAL BRIDGE OF THE CORONARY ARTERY

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

²Medical center network LLC "Avromed", Moscow, Russia

The article describes a clinical case of circular apical myocardial infarction of the left ventricle in a young patient without risk factors for coronary artery disease with an identified myocardial bridge of the coronary artery, vaccination with vector vaccine and HIV-positive status without antiretroviral therapy. The clinical picture was characterized by pain syndrome in the form of pressing pains behind the sternum with irradiation to both arms, increased cardiospecific enzymes, typical ECG changes in the form of ST segment elevation and zones of hypokinesia during echocardiography. Coronary angiography revealed a myocardial bridge in the anterior descending artery in the middle segment, narrowing the vessel lumen by 60%, and thrombotic occlusion in the distal segment. A hemodynamically significant myocardial bridge was located in the infarct-dependent artery, which suggested its role in the genesis of myocardial infarction. A blood clot in the cavity of the left ventricle and occlusion of the coronary artery made it possible to talk about hypercoagulation. Possible causes of thrombosis may be vaccination with a vector vaccine, positive HIV status without antiretroviral therapy, and a previous coronavirus infection. The systemic nature of hypercoagulation is indicated by the transient cerebrovascular accident that developed in the patient against the background of myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction; myocardial bridge; infarct-dependent coronary artery; vector vaccine; HIV; antiretroviral therapy; coronavirus; transient cerebrovascular accident.

For citation: Martynov A.Yu., Irkabaeva M.M., Malsagova I.U., Bayramov S. Left ventricular myocardial infarction in a young patient with a myocardial bridge of the coronary artery. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):563–569.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-563-569>

For correspondence: Alexey Yu. Martynov — e-mail: martynov-ayu@rudn.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Миокардиальный (мышечный) мостик (ММ) — самая распространенная врожденная аномалия коронарных артерий, характеризующаяся «погружением» участка коронарного сосуда в толщу миокарда (ныряющая артерия). Распространенность ММ варьирует в зависимости от метода диагностики, составляя по данным коронароангиографии 1,5–16% и по результатам аутопсий 5–86%. Наиболее частая локализация ММ — средний сегмент передней нисходящей артерии (ПНА). В большинстве случаев ММ не сопровождается клиническими проявлениями, но у части пациентов может проявляться приступами стенокардии, инфарктом миокарда, индуцированной физической нагрузкой аритмиями: наджелудочковой и желудочковой тахикардией, атриовентрикулярными блокадами, внезапной сердечной смертью [1].

В основе патофизиологии ММ лежит наружное сжатие коронарного сосуда в фазу систолы с уменьшением или полным прекращением антероградного кровотока в систолу и наличием ретроградного тока крови [2]. Подобное изменение кровотока сопровождается снижением тангенциальной силы, возникающей в результате воздействия волны движущейся крови на поверхность эндотелия, и описывается как пристеночное напряжение сдвига (ПНС). Длительное воздействие низкого ПНС на участок артериального сосуда приводит к адгезии моноцитов к эндотелию и агрегации тромбоцитов, изменению морфологии эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости и увеличению риска их инфильтрации липидами, что способствует развитию эндотелиальной дисфункции, проявляющейся снижением образования таких вазодилатирующих веществ, как оксид азота (NO) и простациклин [3–6]. Многочисленные исследования доказали повышенную вазоспастическую реакцию не только окруженной ММ области коронарного сосуда, но и в проксимальном и дистальном ее отделах. Поэтому в разных областях туннелированных коронарных артерий развивающийся на фоне эндотелиальной дисфункции вазоспазм в совокупности с предрасположенностью к агрегации тромбоцитов может приводить к формированию тромба [3, 4, 7].

Коронарный кровоток осуществляется преимущественно во время диастолы, поэтому ММ, являющийся систолическим феноменом, не должен вызывать ишемию миокарда, однако у пациентов с ММ отмечается задержка увеличения диаметра просвета коронарной артерии в диастолу, что проявляется снижением диастолического кровотока и приводит к снижению резерва коронарного кровообращения (РКК). РКК — это отношение величин миокардиальный кровоток (МК) в диастолу в покое и на фоне стресс-теста, отображающее кровоток, как в магистральных венечных сосудах, так и микроциркуляторном русле сосудистой системы сердца. Коронарный резерв > 3 считается нормальным. Тонус коронарных артерий регулируется преимущественно за счет эндотелиальной регуляции. МК стабилен до сужения коронарной артерии до 85% диаметра, что объясняется компенсаторной дилатацией микроциркуляторного звена посредством коронарной ауторегуляции. Доказано, что РКК

дистальнее ММ патологически снижен до 2,0–2,6 в силу постоянной систолической компрессии с неполноценным диастолическим расправлением такого коронарного сосуда [7, 8].

У пациентов молодого возраста описаны многочисленные факторы, провоцирующие инфаркт миокарда. К ним относят инфекции, значительная физическая нагрузка, прием стероидных анаболических препаратов, кофеинсодержащих продуктов, энергетических напитков, а также ВИЧ-инфекции и векторные вакцины против коронавируса [9–12].

Ниже представлен клинический случай молодого пациента с циркулярным верхушечным инфарктом миокарда левого желудочка без факторов риска ИБС, имеющего миокардиальный мостик коронарной артерии, а также с перенесенной накануне инфаркта миокарда инфекцией и вакцинацией векторной вакциной, положительным ВИЧ-статусом без антиретровирусной терапии (АРВТ).

Клинический случай

Пациент П., 28 лет поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГКБ имени С.С. Юдина с жалобами на давящую боль за грудиной средней интенсивности с иррадиацией в обе руки, усиливающуюся при положении лежа на левом боку.

Анамнез заболевания: 22.01.22 пациент привился первым компонентом Спутник V. 04.02.2022 отметил повышение температуры тела до 37,6 °C, слабость, боли в горле при глотании. 05.02.22 начал самостоятельно принимать амоксициллин + клавулановую кислоту в дозе 500 + 125 мг по 2 таблетки в день в течение 7 дней на фоне чего температура нормализовалась, боль в горле прошла. 12.02.22 пациент привился вторым компонентом Спутник V и 13.02.22 отправился на отдых в горы, где в течение 4 дней катался на лыжах. Спустя 7 дней, утром 23.02.2022 около 11:00 пациент проснулся от ноющей боли за грудиной, для купирования которой в 17:00 и 19:00 принял сублингвально по 1 таблетке нитроглицерина, которая облегчила боль, но полностью не купировала. К 21:00 боль за грудиной усилилась, приобрела давящий характер с иррадиацией в обе руки, а также усиливалась при положении лежа на левом боку. Пациент вызвал бригаду СМП. Выполнена ЭКГ, где выявлен подъем сегмента ST в отведениях V_1 – V_6 и пациент был госпитализирован с диагнозом «Острый перикардит» в кардиологическое отделение ГКБ имени С.С. Юдина г. Москвы, откуда в связи с отсутствием эффекта от терапии и сохраняющимися загрудинными болями утром в 11:24 ч 25.02.2022 был переведен в ОРИТ, где проведена коронароангиография, при которой выявлен гемодинамически значимый ММ в среднем сегменте, суживающий просвет артерии на 60% в ПНА, а в верхушечном сегменте — окклюзия. После проведения коронароангиографии 25.02.22 у пациента полностью купировался болевой синдром.

Анамнез жизни. Пациент ведет активный образ жизни, занимается спортом с умеренными нагрузками с частотой 1–2 раза в неделю. Периодически курит

от 1 сигареты в день до полпачки, редко пачка в день 1 раз в 3–4 мес. в течение последних 5 лет. Употребляет по 100–150 г водки 1 раз в месяц, употребление наркотиков отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: хронический тонзиллит, COVID-19 в июне 2021 г. Профессиональных вредностей не имел.

Результаты физикального обследования при поступлении. Состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост 194 см, масса тела 92 кг, ИМТ 24,4 кг/м². Кожные покровы обычного цвета, отеков нет. Дыхание ровное, ритмичное, ЧДД 19 в мин. При аускультации дыхание везикулярное усиленное, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Сердечные шумы не выслушиваются. АД 120/70 мм рт. ст. ЧСС 70 в мин. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не пальпируется. Стул оформленный, регулярный, обычного цвета и консистенции. Мочеиспускание свободное, произвольное.

Электрокардиография при поступлении 23.02.2022 в 22:48 (рис. 1). Ритм: синусовая брадикардия. ЧСС 57 ударов в минуту. ЭОС нормальная. RR = 1,058 с, PQ = 0,14 с, QRS = 0,1 с, QT = 0,417 с, QTc = 0,404 с Bazzet. Элевация ST в II, III, aVF с остроконечным T в V₂–V₆ максимально до 4 мм в V₄. Заключение: острейшая стадия циркулярного верхушечного инфаркта миокарда левого желудочка.

Электрокардиография при выписке 05.03.2022 (рис. 2). Ритм синусовый, правильный. ЧСС 60 ударов в минуту. ЭОС нормальная. RR = 1,04 с, PQ = 0,16 с, QRS = 0,08 с, QT = 0,4 с, QTc = 0,392 с Bazzet. Заключение: По сравнению с предыдущей ЭКГ регресс зубца R в отведениях V₂–V₆. ST снижается к изолинии в отведениях III, aVF, V₁–V₆. Динамика циркулярного верхушечного инфаркта миокарда левого желудочка.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции стоя 24.02.2022. Заключение: Очагово-инфильтративной патологии не определяется.

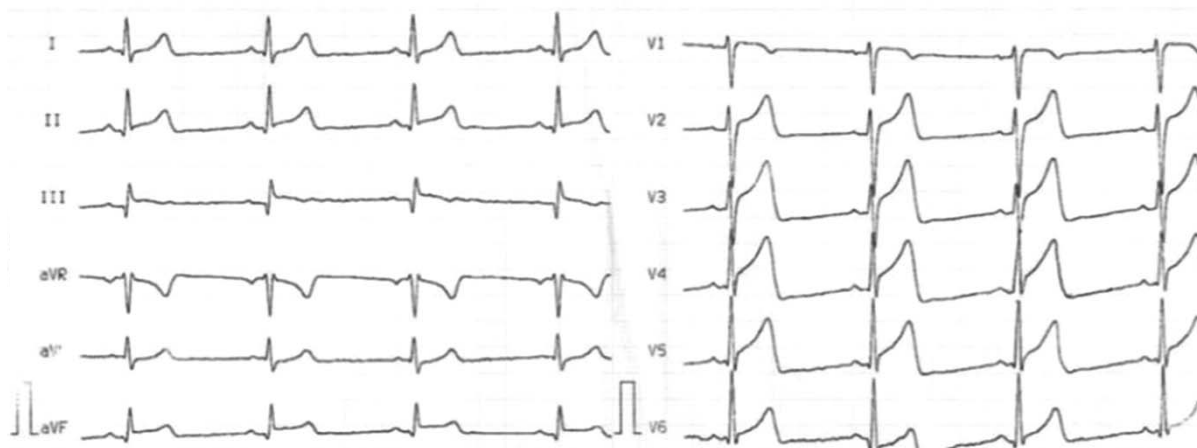


Рис. 1. ЭКГ при поступлении (23.02.22)

Fig. 1. ECG at admission (23.02.22)

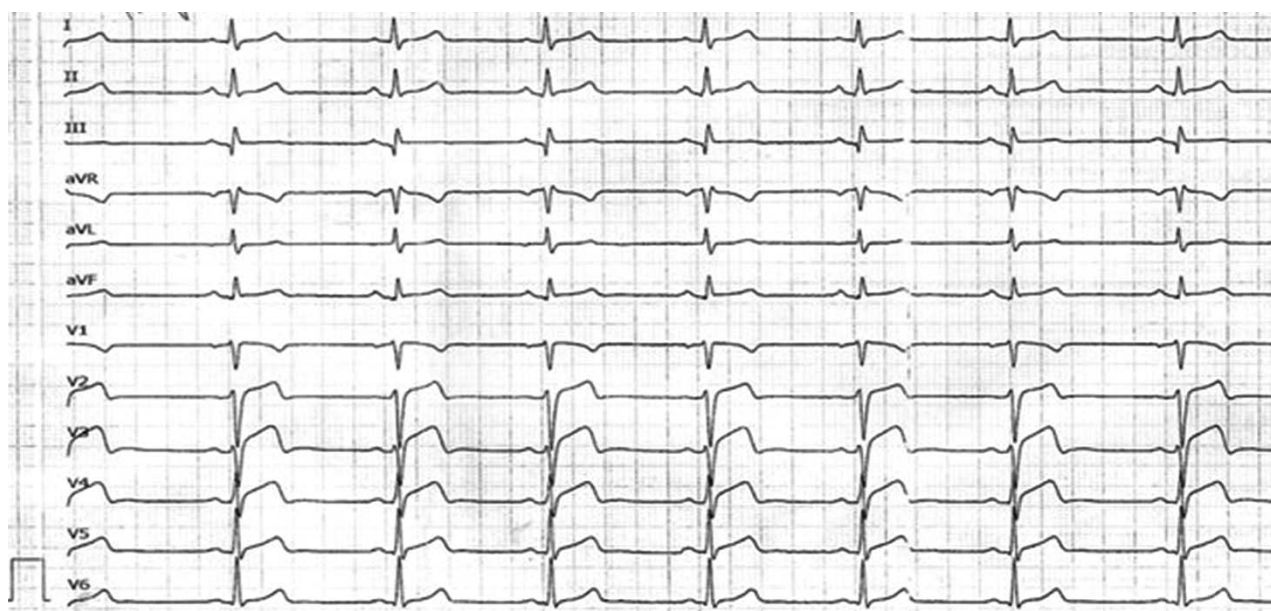


Рис. 2. Данные ЭКГ при выписке

Fig. 2. ECG data at discharge

Коронароангиография 25.02.2022 (рис. 3) Тип кровоснабжения сердца левый. Ствол левой коронарной артерии обычно развит, неровности контуров. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ) — неровности контуров, в среднем сегменте гемодинамически значимый миокардиальный мостик, суживающий просвет артерии на 60%, в верхушечном сегменте окклюзия — *rentrop 1*. В диагональной ветви (ДВ) — без гемодинамически значимых стенозов. Огибающая ветвь (ОВ) без гемодинамически значимых стенозов. Ветвь тупого края (ВТК) без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия (ПКА) без гемодинамически значимых стенозов. Заднебоковая ветвь (ЗБВ) без гемодинамически значимых стенозов. Задняя межжелудочковая ветвь (ЗМЖВ) без гемодинамически значимых стенозов.

Эхокардиография в В- и М-режимах с доплеровским анализом 25.02.2022. Заключение: камеры сердца не увеличены. Гипертрофия миокарда ЛЖ отсутствует. Гипокинез верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки, где в проекции верхушечной трети полости ЛЖ определяется тромб. ФВ ЛЖ 47%. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Доплеровский анализ: митральная регургитация 1-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Легочная регургитация 1-й степени. СДЛА 21 мм рт. ст.

Компьютерная томография головного мозга в положении лежа на спине 02.03.2022. Заключение: КТ-признаки церебральной микроангиопатии, инволютивных изменений вещества головного мозга (ASPECTS 10).

Компьютерная томография органов грудной полости 02.03.2022. Заключение: КТ-признаков свежих воспалительно-инфильтративных изменений не выявлено.

Результаты лабораторных исследований. Клинический анализ крови 24.02.2022: гемоглобин 154,0 г/л, гематокрит 45,3%, эритроциты $5,38 \times 10^{12}/л$, тромбо-

циты $406 \times 10^9/л$, лейкоциты $13,5 \times 10^9/л$, нейтрофилы 81,6%, лимфоциты 12,4%.

Клинический анализ крови 02.03.2022: гемоглобин 140,0 г/л, гематокрит 40,3%, эритроциты $4,95 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $282 \times 10^9/л$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы 56,2%, лимфоциты 32,2%, моноциты 10,3%.

Биохимический анализ крови 24.02.2022: глюкоза, мочевины, креатинин в норме, КФК МВ 90,0 Ед/л (N 10,0–25,0 Ед/л); АЛТ 40,0 Ед/л (N 0,0–40,0 Ед/л); АСТ 73,0 Ед/л (N 0,0–40,0 Ед/л); СРБ 38,80 мг/л (N 0,00–5,00 мг/л); ЛПНП 2,42 ммоль/л (N 2,07–3,60 ммоль/л), ЛПВП 0,66 ммоль/л (N 0,78–2,20 ммоль/л), триглицериды 3,11 ммоль/л (N 0,40–1,80 ммоль/л).

Биохимический анализ крови 02.03.2022: глюкоза, мочевины, креатинин в норме, СКФ 123 мл/мин/1,73 м², АЛТ 85,0 Ед/л (N 0,0–45,0 Ед/л), АСТ 65,0 Ед/л (N 0,0–45,0 Ед/л), холестерин 2,8 ммоль/л (N 3,1–5,5 ммоль/л).

Общий анализ мочи 02.03.2022: без патологии.

Коагулограмма 26.02.2022: без отклонений от нормальных значений. Коагулограмма 02.03.2022: АЧТВ 42,3 с (N 23,0–35,0 с), протромбиновое время 19,6 с (N 12,0–17,0 с), МНО 1,56 (N 0,8–1,3). Коагулограмма от 03.03.2022: Фибриноген 5,30 г/л (N 2,00–4,00 г/л), АЧТВ 39,1 с (N 23,0–35,0 с), протромбиновое время 18,4 с (N 12,0–17,0 с), тромбиновое время 10,8 с (N 9,0–16,0 с), МНО 1,45 (N 0,8–1,3).

Тропонин Т 24.02.2022: 19596,8 пг/мл; 25.02.2022: 22602,2 пг/мл (N 14,0–42,9 пг/мл).

Определение РНК COVID-19 от 24.02.2022: не обнаружено.

Определение антител IgM и IgG к COVID-19 24.02.2022: IgM 01,00 (< 2), IgG 348,43 (> 10).

Определение антиген/антител к ВИЧ типов 1, 2 методом ИФА от 01.03.2022: положительный, маркеры ВИЧ: p24–; gp160–; gp41+; p31–.

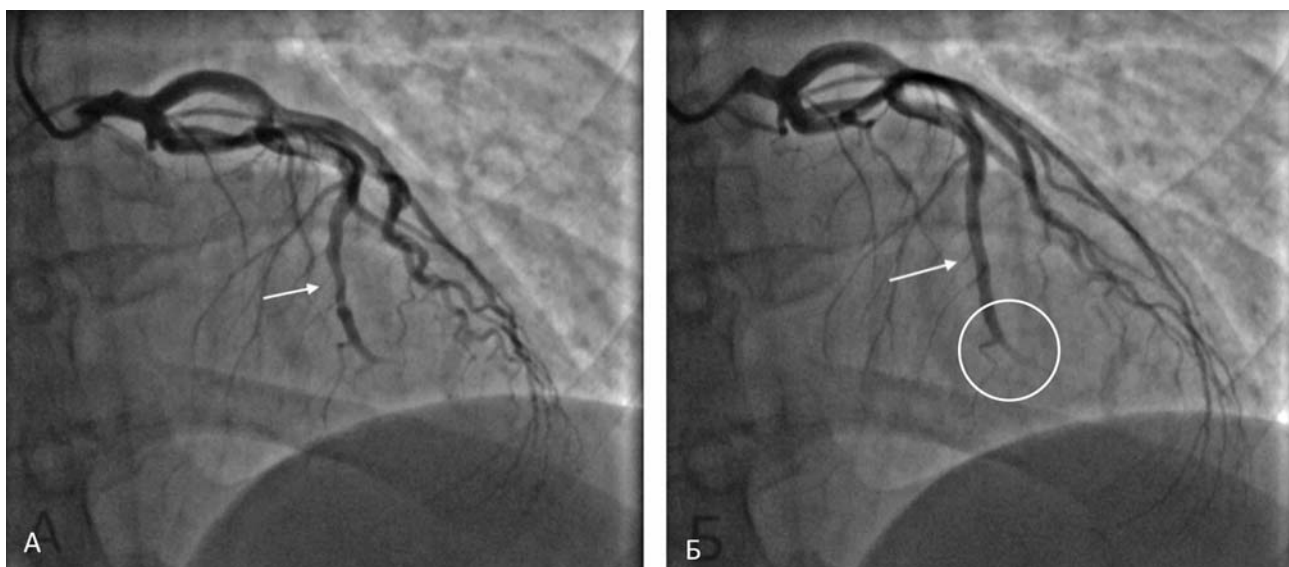


Рис. 3. Данные коронароангиографии: А — сужение ПНА в систолу (указано стрелкой); Б — полнопросветное контрастирование ПНА в диастолу (указано стрелкой) и окклюзия — *rentrop 1* в верхушечном сегменте (указано кругом)

Fig. 3. Coronary angiography data: А — narrowing of the anterior descending artery into the systole (indicated by the arrow); Б — full—light contrast of the anterior descending artery into the diastole (indicated by the arrow) and occlusion - *rentrop 1* in the apical segment (indicated by the circle)

Течение заболевания. В день выписки 02.03.2022 утром у пациента появилась неврологическая симптоматика острого нарушения мозгового кровообращения в виде слабости в конечностях по типу левостороннего гемипареза, полностью купировавшаяся в течение полутора часов. В связи с чем пациенту проведена КТ-ангиография сосудов головного мозга.

Компьютерно-томографическая ангиография внутрочерепного сегмента брахиоцефальных артерий Виллизиева круга 02.03.2022: стенозов, окклюзий, аневризматических расширений экстра- и интракраниальных сосудов достоверно не выявлено.

На основании приступа давящих болей за грудиной средней интенсивности с иррадиацией в обе руки длительностью до двух суток; характерных ЭКГ изменений в виде подъема сегмента *ST* в отведениях I, II, aVF, V_2-V_6 с замедленной динамикой, повышения кардиоспецифических ферментов — тропонина Т до 19596,8 пг/мл, выявленных при ЭхоКГ гипокинеза верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки и в проекции верхушечной трети полости ЛЖ гиперэхогенного образования 12×3 мм, данных коронароангиографии о гемодинамически значимом миокардиальном мостике в среднем сегменте передней нисходящей артерии, суживающего просвет артерии на 60%, и окклюзии в верхушечном сегменте выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание. ИБС. Циркулярный верхушечный инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента *ST* от 23.02.2022. Гемодинамически значимый миокардиальный мостик среднего сегмента ПНА (стеноз 60%) по данным КАГ от 25.02.2022.

Конкурирующее заболевание: транзиторная ишемическая атака от 02.03.2022; синдром правой средней мозговой артерии (СМА). По шкале ABCD 2–4 балла.

Осложнения основного заболевания: тромб верхушки левого желудочка.

Сопутствующие заболевания: латентная стадия ВИЧ, первичное лабораторное обнаружение; хронический тонзиллит.

Лечение. В связи невозможностью проведения зонда в дистальный сегмент ПНА из-за наличия миокардиального мостика аспирация тромба не проводилась. Выполнен тромболизис тенектеплазой 10 мг однократно болюсом. С учетом данных эхокардиографии от 25.02.2022 г. о гиперэхогенном образовании 12×3 мм — тромба, медикаментозная терапия была дополнена Варфарином под контролем МНО.

Медикаментозная терапия: с 23.02.2022 по 26.02.2022 кетопрофен 100 мг внутримышечно симптоматически, при выраженной боли; с 24.02.2022 по 27.02.2022 эноксапарин натрия 8000 анти-ХА МЕ подкожно 2 раза в день; с 24.02.2022 по 02.03.2022 внутрь эналаприл 10 мг 2 раза в день, метопролол 50 мг 1 раз в день утром, аторвастатин 40 мг 1 раз в день вечером, варфарин 5 мг 1 раз в день; ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день, омега-3 20 мг 1 раз в день.

Обсуждение

Дебютом заболевания у пациента молодого возраста без значимых факторов риска ИБС был ангинозный приступ с нетипичным для инфаркта миокарда характером болей в виде сначала ноющих, и только через 10 часов давящих болей за грудиной с иррадиацией в обе руки. На ЭКГ отмечался диффузный косовосходящий подъем *ST* в I, II, aVF, V_2-V_6 с остроконечным зубцом Т без характерной для инфаркта миокарда динамики, что затрудняло его диагностику. В связи с чем на первоначальном этапе был выставлен диагноз острого перикардита. С учетом сохраняющихся давящих болей за грудиной с иррадиацией в обе руки и выявленного высокого уровня тропонина была проведена коронарография, на которой в среднем сегменте ПНА был выявлен гемодинамически значимый миокардиальный мостик, суживающий просвет артерии на 60% с окклюзией в верхушечном сегменте с развитием коллатерального кровообращения (rentrop 1) при отсутствии признаков атеросклеротического поражения коронарных сосудов. При эхокардиографии обнаружен гипокинез верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки, что подтверждает диагноз инфаркта миокарда. Наличие тромба в верхушечной области левого желудочка позволяет говорить о гиперкоагуляции и предполагать эмболию в коронарный сосуд. В анамнезе пациента отсутствуют какие-либо указания на склонность к тромбообразованию, что предполагает поиск причин, которые могли реализовать тромботический и ишемический потенциал ММ. У пациента это могла быть вакцинация векторной вакциной против коронавируса, положительный ВИЧ-статус без АРВТ, перенесенная накануне инфекция.

В процессе применения векторных вакцин против коронавируса были выявлены случаи вакциноиндуцированной иммунной тромбоцитопении и тромбозов, которые приводили к развитию инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоза воротной и яремной вены, печеночной и почечной вены, подвздошных вен, глазной вены, легочной эмболии, луковичи сонной артерии, включая дугу аорты и ее нисходящей отдел. Частота случаев тромбоза с тромбоцитопенией после введения вакцин от COVID-19 на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора по данным ВОЗ варьирует в пределах от 0,5 до 6,8 случаев на 100 000 вакцинированных лиц. Механизм тромбообразования связан с образованием антитела IgG против тромбоцитарного фактора 4 в комплексе с гепарином. Данный комплекс впоследствии прикрепляется к рецепторам FcR1A тромбоцитов, активируя тромбоциты и вызывая образование тромбов. Спустя 5–30 дней после вакцинации фиксируется восьмикратное увеличение уровня D-димера относительно референсных значений, а уровень антител IgG к тромбоцитарному фактору 4 при иммуноферментном анализе составляет 68% [13–15]. Однако у нашего пациента признаков тромбоцитопении не наблюдалось, что позволяет исключить роль векторной вакцины в генезе гиперкоагуляции. В то же время стоит отметить, что вакцинация у пациента не соответствовала требованиям безопасно-

сти, поскольку после введения первого компонента он заболел ангиной, а это является абсолютным противопоказанием для введения второго компонента вакцины. Возможно, в условиях неполноценного иммунного ответа S-белок в составе вакцины оказал повреждающие эффекты на стенку коронарного сосуда с ММ и способствовал эндотелиальной дисфункции. На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие о том, что дисфункция эндотелия, нарушение фибринолиза и развитие системного воспаления чаще встречаются у ВИЧ-позитивных пациентов, чем в общей популяции, и могут способствовать повышению сердечно-сосудистого риска [16, 17]. Описывается несколько механизмов прямого или косвенного влияния ВИЧ на развитие воспаления и повреждения эндотелия путем инфицирования эндотелиальных клеток, секреции провоспалительных цитокинов и нарушения свертываемости крови. По мере репликации ВИЧ и увеличения вирусной нагрузки происходит нарушение Т-клеточного звена иммунитета и поликлональная активация его гуморального звена с последующей непрерывной выработкой антител в силу отсутствия АРВТ. Происходит увеличение в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции: молекул межклеточной адгезии-1, молекул сосудистой адгезии-1, Е-селектина, фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена-1 и тромбомодулина. Активация моноцитов и макрофагов, локализованных в стенке коронарных артерий, приводит к развитию воспаления в стенке артерии. Возникшая воспалительная реакция организма характеризуется повышением содержания в плазме крупнодисперсных белков — глобулинов, фибриногена, тромбина, воспалительного цитокина CD14, что сопровождается увеличением вязкости крови и, соответственно, склонностью к тромбообразованию [18, 19]. Важным моментом, подтверждающим не только локальный, но и системный характер активизации протромботических факторов, является развитие у пациента преходящего нарушения мозгового кровообращения.

Другим триггером развития гиперкоагуляции могла стать инфекция, перенесенная незадолго до инфаркта миокарда, поскольку она также могла привести к активизации факторов системного воспаления, протромботической активности, повышенной биомеханической нагрузки и нарушению тонуса коронарных артерий [11].

Все вышеперечисленные факторы в той или иной степени могли стать причиной системной гиперкоагуляции, тромбообразования и потенцировать развитие эндотелиальной дисфункции в коронарной артерии с ММ, что в итоге привело к формированию тромбоза и развитию инфаркта миокарда.

Интересной находкой при коронарографии у пациента является наличие у него коллатерального коронарного кровотока. Вероятной причиной его развития может быть гемодинамически значимый ММ со снижением РКК, поскольку имелась постоянная относительная коронарная недостаточность, и это могло стать причиной адаптации сердца к ней путем формирования коллатера-

лей [20]. Возможно, это в какой-то степени уменьшило площадь и глубину поражения миокарда при ИМ.

Заключение

Представленный клинический случай примечателен тем, что у молодого пациента с гемодинамически значимым ММ коронарной артерии при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных сосудов развился циркулярный верхушечный инфаркт миокарда левого желудочка на фоне ряда факторов, способствующих тромбообразованию и эндотелиальной дисфункции, в виде вакцинации векторной вакциной, положительного ВИЧ-статуса без антиретровирусной терапии (АРВТ), перенесенной инфекции. Вероятно, совокупность этих факторов способствовала реализации ишемического и тромботического потенциала ММ коронарной артерии. Данный случай еще раз подтверждает роль ММ в генезе ИМ у пациентов в молодом возрасте без факторов риска ИБС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial bridging: an up-to-date review. *J Invasive Cardiol.* 2015;27(11):521–8. PMID: 25999138; PMCID: PMC4818117
2. Коротаев Д.А. Миокардиальные мостики: современное состояние проблемы. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2012;85–89. [Korotaev D.A. Myocardial bridges: the current state of the problem. *Circulatory pathology and cardiac surgery.* 2012;85–89. (In Russian)]. DOI: 10.21688/1681-3472-2012-1-85-89
3. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P., Rasoul-Arzrumly E., McDaniel M., Mekonnen G., Timmins L.H., Lutz J., Guyton R.A., Samady H. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(22):2346–2355. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.049. PMID: 24583304; PMCID: PMC4065198
4. Zhang B., Gu J., Qian M., Niu L., Zhou H., Ghista D. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *Biomed. Eng. Online.* 2017;16(1):137. DOI: 10.1186/s12938-017-0425-9. PMID: 29208019; PMCID: PMC5718157
5. Siasos G., Sara J.D., Zaromytidou M., Park K.H., Coskun A.U., Lerman L.O. et al. Local Low shear stress and endothelial dysfunction in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71(19):2092–2102. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.073. PMID: 29747829
6. Дечко С.В., Митьковская Н.П., Кабак С.Л., Статкевич Т.В. Миокардиальные мостики коронарных артерий. 10-я школа кардиолога: сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Минск, 6 ноября 2015; Министерство здравоохранения Республики Беларусь / под ред. Н. П. Митьковской. Минск, 2015:77–82. [Dechko S.V., Mitkovskaya N.P., Kabak S.L., Statkevich T.V. Myocardial bridges of the coronary arteries. 10th school of cardiologist: collection of scientific papers of the Republican scientific and practical conference with international participation, Minsk, November 6, 2015; Ministry of Health of the Republic of Belarus. N. P. Mitkovskaya (ed.). Minsk, 2015:77–82. (In Russian)].
7. Sara J.D.S., Corban M.T., Prasad M., Prasad A., Gulati R., Lerman L.O., Lerman A. Prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2020;15(14):1262–1268. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00920. PMID: 30636680.
8. Стародубов О.Д., Ефремова О.А. Миокардиальные мышечные мостики: патофизиологические особенности и клини-

- ко-морфологические признаки. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2016;12(233):15–21. [Starodubov O.D., Efremova O.A. Myocardial Muscle Bridges: Pathophysiological Features and Clinical-morphological Traits. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Medicine. Pharmacy*. 2016;12(233):15–21. (In Russian)].
9. Parssinen M., Kujala U., Vartiainen E. et al. Increased premature mortality of competitive powerlifters suspected to have used anabolic agents. *Int. J. Sports Med*. 2000;21:225–227. DOI: 10.1055/s-2000-304
10. Wajih Ullah M., Lakhani S., Siddiq W. et al. Energy drinks and myocardial infarction. *Cureus*. 2018;10(5):e2658. DOI: 10.7759/cureus.2658
11. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect. Dis*. 2010;10(2):83–92. DOI: 10.1016/S1473–3099(09)70331–7
12. Dikalov S., Itani H., Richmond B., Vergeade A., Rahman S.M.J., Boutaud O. et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2019;316(3):H639–H646. DOI: 10.1152/ajpheart.00595.2018. Erratum in: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2019;316(4):H939. PMID: 30608177; PMCID: PMC6459311.
13. Руководящие принципы ведения клинических случаев синдрома тромбоза и тромбоцитопении (ТТС) после вакцинации с целью профилактики заболевания, вызываемого коронавирусом (COVID-19) Временное руководство 19 июля 2021 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1> [Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19). [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061989>
14. Kolahchi Z., Khanmirzaei M.H., Mowla A. Acute ischemic stroke and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia post COVID-19 vaccination; a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*. 2022.S.439. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120327
15. Herrera-Comoglio R., Lane S. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis after the Sputnik V vaccine. *Engl. J. Med*. 2022;387(15):1431–1432. DOI: 10.1056/NEJMc2210813. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36103622; PMCID: PMC9511609.
16. Lewden C., May T., Rosenthal E., Burty C., Bonnet F., Costagliola D., Jouglu E., Semaille C., Morlat P., Salmon D., Cacoub P., Chêne G; ANRS EN19 Mortalité Study Group and Mortavic1. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2008;48(5):590–8. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31817efb54. PMID: 18645512
17. Calza L., Manfredi R., Verucchi G. Myocardial infarction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *AIDS*. 2010;24(6):789–802. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328337afdf. PMID: 20224307
18. Boccaro F., Lang S., Meuleman C., Ederhy S., Mary-Krause M., Costagliola D., Capeau J., Cohen A. HIV and coronary heart disease: time for a better understanding. *J. Am. Coll Cardiol*. 2013;61(5):511–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.063. PMID: 23369416
19. Calza L., Pocaterra D., Pavoni M., Colangeli V., Manfredi R., Verucchi G. et al. Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, and P-Selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009;50(4):430–2. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31819a292c. PMID: 19322038
20. Seiler C., Stoller M., Pitt B., Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. *Eur. Heart J*. 2013;34(34):2674–82. DOI: 10.1093/eurheartj/eh195. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23739241

Поступила 14.01.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Мартынов Алексей Юрьевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии РУДН, <https://doi.org/0000-0002-2438-2862>

Иркабаева Малика Мансуровна — ассистент кафедры госпитальной терапии РУДН

Мальсагова Илиза Уматгереевна — студентка 6-го курса медицинского института РУДН

Байрамов Сулейман — врач-кардиолог, ООО «Авромед»

Information about the authors

Alexey Yu. Martynov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, RUDN, <https://doi.org/0000-0002-2438-2862>

Malika M. Irkabayeva — Assistant of the Department of Hospital Therapy, RUDN

Iliza U. Malsagova — 6th year student of the RUDN Medical Institute

Bayramov Suleyman — cardiologist, LLC “Avromed”

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

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

СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ В СОСТАВЕ САНИТАРНЫХ ОТРЯДОВ И В ОРГАНИЗАЦИИ ГОСПИТАЛЬНОГО ДЕЛА В РОССИИ

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки РФ (РУДН), Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, Москва, Россия

В статье представлены данные о первых отрядах сестер милосердия в Действующей армии Крымской войны. Приведены исторические документы о начале работы сестер милосердия РОКК в Московском военном госпитале. Описана их работа в Русско-китайской войне 1900–1901 гг. и Русско-японской войне 1904–1905 гг. на госпитальных судах («Царица», «Монголия», «Казань» и др.) и сухопутном фронте (в Порт-Артуре, Маньчжурии).

Ключевые слова: сестры милосердия; общины сестер милосердия РОКК; Крымская война; военные госпитали; Русско-турецкая война; Англо-бурская война; восстание ихэтуаней; Русско-японская война; госпитальные суда.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Сестры милосердия в составе санитарных отрядов и в организации госпитального дела в России. *Клиническая медицина*. 2024;102(7):570–580.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-570-580>

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

Pavel E. Kraynyukov^{1,2}, Vladimir B. Simonenko³, Victor G. Abashin¹, Pyotr A. Dulin³

SISTERS OF MERCY IN THE SANITARY UNITS AND IN THE ORGANIZATION OF HOSPITAL AFFAIRS IN RUSSIA

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

²Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University) of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch) of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

The article presents data on the first units of Sisters of Mercy in the Active Army during the Crimean War. Historical documents regarding the beginning of the work of the Sisters of Mercy of the Russian Red Cross Society in the Moscow military hospital are provided. Their work during the Russo-Chinese War of 1900–1901 and the Russo-Japanese War of 1904–1905 is described, focusing on hospital ships (“Tsaritsa,” “Mongolia,” “Kazan,” etc.) and the land front (in Port Arthur, Manchuria).

Key words: Sisters of Mercy; communities of Sisters of Mercy; Crimean War; military hospitals; Russo-Turkish War; Anglo-Boer War; Boxer Rebellion; Russo-Japanese War; hospital ships.

For citation: Kraynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. Sisters of Mercy as part of sanitary detachments and in the organization of hospital work in Russia. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(7):570–580.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-7-570-580>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2024

Accepted 29.11.2024

«...доколе сил моих станет, употреблять буду все мои попечения и труды на служение больным братьям моим...»

Из клятвы сестер милосердия Крестовоздвиженской общины, произнесенной после литургии 5.11.1854 г. в церкви Михайловского дворца

В России на службу в армии женщины впервые были официально привлечены при Петре I и использовались на госпитальных и хозяйственных работах, что было регламентировано в главе 34 Устава воинского от 1716 г.

«...Также потребно всегда при десяти больных бытии для услужения, одному здоровому салдату и нескольким женщинам, которые оным больным служить имеюти платье на них мыть...» (Устав воинский. Мар-

та 30 дня 1716 года. Глава тридцать четвертая. О полевом лазарете (или шпитале) [1].

Привлечение женщины к работе в лазаретах впоследствии было отменено, и роль сиделок выполняли отставные солдаты. Однако уже в 1722 г. Указом Петра I морским госпиталям было «повелено иметь в госпиталях из женских монастырей по одной старице и одной послушнице», которые должны были ухаживать за больными. Первыми в Адмиралтейский госпиталь (Санкт-Петербург) прибыли две старицы из «Сыркова монастыря» (дер. Сырково, Новгород) — Агафья и Пелагея.

В 1735 г. Указом Анны Иоановны был утвержден «Генеральный регламент о госпиталях», в котором определяется сфера деятельности женщин: мытье полов, стирка белья (п. 36: «бабам портомойницам», «надзирательницам над портомойницами»).

В 1739 г. при организации карантинной службы выпускник Московской госпитальной школы лекарь Михаил Михайлович Шидловский был командирован с группой подлекарей и учеников школы в пограничные днепропровские госпитали для борьбы с чумой. Он организовал проведение противоэпидемических мероприятий на границах Белгородской губернии.

Вопреки указу Московской сенатской конторы «О нечинении неучтивости при осмотре на заставе женских персон» [2] он разработал и утвердил строгую систему осмотра и карантина лиц, прибывших из опасных мест. В итоге последовал специальный указ, в котором говорилось: «...в том как поступать без труда обучить можно, не вскрывая оных частей и не чиня напрасно рассматру, ибо в поветривающих временах под плечами и на паху такое свидетельство, не имеются ли глубокие чирьи с ранами, и сквозь малую на рубaxe прорезанную дырку ощупать можно» [3].

Таким образом, М.М. Шидловский добился тщательного осмотра всех проезжающих через заставу женщин. А через месяц на все карантинные заставы для осмотра женщин впервые были определены «повивальные бабки» [4].

Женщины в госпиталях театра военных действий

Большое значение в жизни Российской армии имела деятельность сестер милосердия в военных госпиталях и лазаретах в зоне боевых действий и в тылу.

Крымская война (Восточная война) 1853–1856 гг.

Об участии первых отрядов сестер милосердия² в зоне боевых действий Крымской войны написано много. Остановимся только на динамике прибытия сестринских отрядов в Крым.

¹ Палкин Б.Н. пишет о «повивальных бабках». Однако их число в России на тот момент было минимальным, а обучение «бабичьему делу» началось только с середины XVIII века.

² «Сестры милосердия» — религиозный институт женщин католичек, основанный в 1831 г. в Дублине (Ирландия) монахиней Кэтрин Маколи. В России первая Община сестер милосердия («Свято-Троицкая») была учреждена в 09.03.1844 г. в Санкт-Петербурге.

06.11.1854 г. первая группа сестер Крестовоздвиженской общины во главе с Александрой Петровной Стахович выехала на фронт из Санкт-Петербурга.

22.11.1854 г., после краткосрочного обучения, в Крым отправилась вторая группа сестер милосердия.

В декабре 1854 г. в Симферополь «прибыло 60 сердобольных вдов из петербургского и московского Вдовьих домов во главе с начальницей госпожой Распоповой». С 1818 г. в Московском вдовьем доме, впервые в России, были обучены пятьдесят вдов для ухода за тяжело больными.

13.01.1855 г. в Севастополь прибыл отряд, состоявший из 12 сестер милосердия во главе со старшей сестрой Марией Меркуловой.

17.01.1855 г. в Крым прибыла группа сестер милосердия во главе с Екатериной Михайловной Бакуниной.

21.02.1855 г. в Севастополь прибыли 27 сестер милосердия во главе с А.П. Стахович (они остались на Северной стороне Севастопольской бухты, где сестер еще не было).

28.03.1855 г. еще 23 сестры милосердия во главе со старшей сестрой Екатериной Осиповной Будберг (К.О. Будберг).

К началу 1856 г. на театре военных действий уже трудились более 200 сестер милосердия из Крестовоздвиженской общины.

«Март 1855 г. С 10-го на 11-е число марта у нас была сильная пальба; — в ночь принесли 45 раненых. Сестра Г., мать Серафима (инокия Тверского Рождественского Новодевичьего монастыря) и еще три сестры были на дежурстве с полуночи до 11-ти часов утра; они помогали докторам и были облиты кровью от многих и трудных ампутаций...» [5].

По замыслу Н.И. Пирогова, уже в те годы началась некоторая специализация сестринского труда: сестры перевязочные, операционные, палатные, сестры-хозяйки. Для каждой группы сестер была разработана специальная инструкция, регламентирующая их деятельность.

I. Сестрам-хозяйкам.

Сестры-хозяйки обязаны преимущественно наблюдать за чистотой воздуха, белья, палат и за надлежащим качеством и количеством пищи и белья для больных.

II. Сестрам-аптекарям.

Обязанность сестры-аптекаря состоит в наблюдении за тщательным сбережением вверенных ей наружных и внутренних лекарств, перевязочных средств и некоторых инструментов... и в раздаче предписанных врачами средств больным.

III. Сестрам, перевязывавшим больных, предписывалось готовить перевязочный материал, подкладывать под больных клеенку, чтобы не испачкать гноем или кровью белье, сообщать врачу о замеченном изменении ран.

Н.И. Пироговым в период Крымской войны впервые была применена медицинская сортировка.

«С тех пор сестры милосердия и санитары возле госпиталя в Дворянском собрании ждали распоряжений врачей о судьбе каждого раненого: если после осмотра раздавалась команда “на Николаевскую батарею!”, зна-

чит, ранен легко. Если “оставить здесь!” — будет ампутация или резекция. Если раздается приказ “в Гушин дом” — надежды нет» [6].

Над дверями дома Гушина (госпиталь для тяжелобольных, безнадежных, умирающих больных; «дом скорби и страданий»), по словам Е.М. Бакуниной, следовало повесить табличку с той же надписью, что и над входом в ад в «Божественной комедии» Данте: «Оставь надежду, всяк сюда входящий».

Во времена первой обороны Севастополя этот дом принадлежал купцу Ивану Яковлевичу Гушину, который имел в осажденном Севастополе трактир на Северной стороне.

«В этом жилище вечной смерти бесценно дежурили две сестры, Григорьева [Мария, вдова коллежского советника] и Голубцова [Матрена, дочь канцеляриста]... Это был великий подвиг святых девушек»... «У бедной Голубцовой были сломаны ребра во время падения транспортов с ранеными, но она самоотверженно ухаживала за агонизирующими и сама скончалась от холеры» [7].

Перед сестрами милосердия Н.И. Пирогов и великая княгиня Елена Павловна поставили еще одну задачу: пресекать казнокрадство в медицинских учреждениях армии. Их основным нововведением была передача сестрам общины под надзор всей административной власти. На должности госпитальной обслуги, а также на заведование складами были взяты сестры независимой от госпитальной администрации Крестовоздвиженской общины. Кроме того, Н.И. Пирогов поручил сестрам раздачу денежных пособий и их сохранение. Он писал:

«Так появились прежде не виданные, бережливые, с твердым характером сестры-хозяйки и сестры-апекарши, в кухне — сестра общины, дворянка Домбровская, на транспорте дежурит старшая сестра княгиня Бакунина, лекарства выдают — сестры фон Лоде и Грабаричи, принимают пожертвования и составляют опись имущества вольнонаемная Толузакова и дочь священника сестра Медведева».

Позднее Н.И. Пирогов писал: «Доказано уже опытом, что никто лучше женщины не может сочувствовать страданиям больного и окружить его попечениями, не известными и, так сказать, не свойственными мужчинам».

Сестры милосердия в стационарных военных госпиталях

Опыт работы сестер милосердия в полевых госпиталях Крыма позволил военным врачам поднять вопрос об их участии в деятельности стационарных госпиталей.

В 1860 г. главный врач Московского военного госпиталя (ныне ГВКГ им. Н.Н. Бурденко) доктор медицины, действительный статский советник Антип Федорович Пальцев ходатайствует о введении в его штат сестер милосердия. Однако его предложение осталось без ответа. Но уже в 1862 г. для ухода за ранеными и больными в Московском военном госпитале (как эксперимент) начинает работать женский персонал — «сестры милосердия».

26.01.1863 г. последовал приказ военного министра Д.А. Милютин о введении, по договоренности с Кре-



*«Гушин дом». Музей Обороны Севастополя
«Gushchin House». Museum of Defense of Sevastopol*

стовоздвиженской общиной, постоянного сестринского ухода за больными в госпиталях Санкт-Петербурга [8].

В 1868 г. «отдел общин сестер милосердия при Московском местном управлении Общества попечения о раненых и больных воинах, состоящего под Высочайшем покровительством Государыни Императрицы, в видах ознакомления сестер милосердия с делами ухода за больными и ранеными, изъявил желание, чтобы сестры были для этой цели допущены в Московский военный госпиталь...» [9]:

«Главное Медицинское управление
Отделение 2. Стол 1. 12 апреля 1868 г. № 4056.

В Главный Военный госпитальный комитет.

Препровождая при сем в главный госпитальный комитет рапорт Московского окружного военно-медицинского инспектора за № 806, относительно допущения в Московский военный госпиталь сестер милосердия для ознакомления ухода за больными и ранеными.

Главное Военно-Медицинское Управление имеет честь покорнейше просить уведомить о своем заключении по содержанию этой бумагой.

Подписал Заведывающий Главным Военно-Медицинским Управлением Смелский

Скрепил начальник отделения И. Илинский» [10].

После долгих переговоров по согласованию с общинами военное министерство допустило сестер милосердия, на основании разработанного в 1869 г. устава, в госпитали семи городов: Петербурга, Москвы, Киева, Риги, Брест-Литовска, Варшавы и Херсона.

В 1871 г. приказом военного министра России в военных госпиталях были официально введены должности сестер милосердия.

«Приказ по военному ведомству
С.-Петербург. Ноября 14-го дня 1871. №344.

Утвердив прилагаемые при сем правила для сестер милосердия, назначаемых для ухода за больными и ранеными в военных госпиталях составленные на основании ст. 227 кн. XVI, С.В.П., 1869 г., предлагаю их к руководству по Военному ведомству, присовокупляя, что

эти правила не относятся до сестер Крестовоздвиженной общины, руководствующихся особым положением, Высочайше утвержденным 14 января 1863 г.» [11].

Приказ подписали главный военно-медицинский инспектор И.Б. Корев и начальник отделения И. Илинский.

Данным приказом утверждались «Правила для сестер милосердия, назначаемых для ухода за больными и ранеными в военных госпиталях». Они были отражены в 24 пунктах и определяли подчиненность сестер милосердия («главному врачу госпиталя», «старшей по госпиталю сестре»), их обязанности по уходу за больными и ранеными (раздача лекарств, контроль состояния, соблюдения распорядка дня и др.), их контролю за остальными госпитальными служителями («фельдшерами», «кухонными служителями») и посетителями.

В составлении правил служения сестер в больницах участвовала настоятельница Введенского Владычного монастыря в Серпухове инокиня Митрофания³.

Штатные сестры госпиталей военного ведомства с 1873 г. по своему статусу приравнивались к унтер-офицерам: в период своей службы они не зависели от общин, имели право пользоваться казенным помещением и питанием. Одна сестра обслуживала 100 больных. С декабря 1876 г. женщины, работавшие в госпиталях в военный период, начали получать постоянное жалование 30 рублей в месяц, с апреля 1877 г. это правило стало применяться во всех госпиталях мирного времени.

10.05.1867 г. Россия ратифицировала Женевскую конвенцию.

15.05.1867 г. император Александр II утвердил устав «Общества попечения о раненых и больных воинах».

В 1876 г. оно было переименовано в «Российское Общество Красного Креста» (РОКК).

В 1875 г. «Правила для сестер милосердия...» были распространены на все лечебные заведения, находящиеся в ведении Российского Общества Красного Креста [12].

VII Русско-турецкая война (1877–1878 гг.)

Эта война фактически стала продолжением Сербско-черногорско-турецкой войны (1876 г.).

Начиная с Крымской войны, сестры милосердия участвовали во всех войнах России непосредственно на театрах военных действий.

Сестры милосердия общины «Утоли моя печали» участвовали в сербско-турецкой и русско-турецкой войнах 1876 и 1877–1878 гг. Княгиня Наталья Борисовна Шаховская сама возглавила первый отряд.

04.12.1876 г. вышел императорский указ о формировании 14 санитарных поездов «на случай войны». В соответствии с указом такой поезд состоял из: 17 шестиколесных или 12 восьмиколесных санитарных вагонов, 2 пассажирских — для медицинского персонала и прислуги и 3 товарных: кухонного, вагона-кладовой и вагона для грязного белья и умерших в пути. Формирование санитарных поездов было регламентировано отдельным до-

кументом [13]. 20.05.1877 г. первый санитарный поезд России отошел от перрона Николаевского вокзала. В его штате работали сестры милосердия.

Отряд из 32 сестер Крестовоздвиженской общины под руководством старшей сестры Н.А. Щеховской работал в госпиталях у основной переправы русских войск через Дунай близ румынского городка Зимнич (Зимница).

В мае 1877 г. из Петербурга в Дунайскую армию отправились 27 сестер Георгиевской общины во главе с сестрой-настоятельницей Е.П. Карцевой.

Сестры милосердия Покровской общины в составе 35 человек работали во время военных действий в лазаретах и санитарных поездах.

Отряд из 21 сестры милосердия Свято-Троицкой общины и 11 женщин из числа петербургской интеллигенции во главе с настоятельницей общины Елизаветой Алексеевной Кублицкой-Пиотух («р. 1811 г. сентября; † 1886 г. 4 янв.») работали в Яском эвакуационном госпитале и военно-санитарных поездах.

На Балканский театр военных действий прибыл отряд из 10 сестер милосердия Благовещенской общины Крыма во главе с сестрой-настоятельницей М.С. Сабининой («30 мая 1831 г., Копенгаген — 14 декабря 1892 г., Ялта»).

В течение 1877–1878 гг. из России на войну было направлено 1 288 сестер милосердия.

В эти годы изменилось профессиональное использование женщин в Вооруженных силах. Если в Крымскую войну женщины участвовали вольнонаемными в качестве младшего и среднего медицинского персонала, то в Сербско-черногорско-турецкой войне (1876 г.) и Русско-турецкой войне (1877–1878 гг.) приняли участие женщины-врачи.

Вторая англо-бурская война 1899–1902 гг. — превентивная война бурских республик — Южно-Африканской республики (Республики Трансвааль)

В Южную Африку были направлены медицинские отряды РОКК. Они работали с января по август 1900 г.

В составе «Русского добровольческого отряда Красного Креста» было 6 врачей, 4 фельдшера, 20 санитаров и 2 «агента по административной и хозяйственной части», 9 сестер милосердия: «1. Сестра милосердия из общины Св. Георгия Тауц Амалия Фридриховна, 1868 г.р.; 2. Сестра милосердия из общины Св. Георгия Адель-Елизавета Каролина Аль, 1871 г.р.; 3. Сестра милосердия из общины Св. Георгия Баумгартен Ольга Александровна, 1877 г.р. [14]; 4. Сестра милосердия из Александровской общины Стаховская Любовь Михайловна, 1874 г.р.; 5. Сестра милосердия из Александровской общины Тихомиро-



Марфа (Марта) Степановна Сабинина

Marfa (Marta) Stepanovna Sabinina

³ Игуменья Митрофания, в миру баронесса Прасковья Григорьевна Розен (15.11.1825, Москва — 12.08.1899, Москва).

ва Ольга Клавдиевна, 1860 г.р.; 6. Сестра милосердия из Александровской общины Зандина Феодосия Ивановна, 1871 г.р.; 7. Сестра милосердия из Александровской общины Онкоева Наталья Богдановна, 1877 г.р.; 8. Сестра милосердия из Александровской общины Макарова Вера Николаевна, 1869 г.р.; 9. Сестра милосердия из Александровской общины Соловьева» [15].

В состав «Русско-голландского походного лазарета» на 40 коек входили врачи: доктор медицины Фридрих-Даниил Карлович Вебер (1971 г.р., звание лекаря получил в 1892 г.), В.А. Кухаренко, Карл Густавович фон Ренненкампп (1970 г.р., звание лекаря получил в 1897 г.), Лев Вильгельмович Борнгаупт (1974 г.р., звание лекаря получил в 1897 г.). Среди сестер были А. Якобсен, О.Н. Попова, Х. Мейснер, С.В. Изъединова [16].

Восстание ихэтуаней («Боксерское восстание»), или Русско-китайская война 1900–1901 гг.

«...русские войска, вступая на соседнюю территорию, отнюдь не преследуют каких-либо враждебных по отношению к Китаю целей: напротив того, присутствие их в дружественной стране при настоящих тревожных событиях может только оказать существенную помощь пекинскому правительству в борьбе его с мятежниками...».

«Правительственное сообщение.
В Петергофе, 10 июня 1900 года» [17].

В ходе военных действий в районе устья р. Пейхо было принято решение овладеть «Фортами Дагу» («Таку»), что открывало водный и железнодорожный пути к Пекину. В операции участвовали корабли Тихоокеанской эскадры, 8-й и 12-й Восточно-Сибирские стрелковые полки.

Для эвакуации раненых и больных с театра военных действий в госпитали Порт-Артура и Владивостока РОКК подготовило первое специализированное морское госпитальное судно «Царица». В зону боевых действий на госпитальном судне «Царица» убыло несколько отрядов сестер милосердия: «Отряд сестер и братьев милосердия имени императрицы Марии Федоровны», «Отряд сестер милосердия из Москвы», «Отряд сестер милосердия из г. Кронштадта», «Отряд сестер милосердия из г. Чернигова»

На «Царице» работали старший врач И.Х. Дзирне, младший врач В.П. Ивакин, младший врач А.А. Косминский, провизор В.П. Краузе, до 85 сестер милосердия (старшая сестра Ракицкая Пелагея Трофимовна, сестры милосердия Уварова Екатерина Андреевна, Кукорекина Анастасия Матвеевна, Нитченко Ефросиния Филипповна, Дмитрусенко Валентина Михайловна, Пискунова Екатерина Феодуловна, заведующая складом Дзирне Клара Германовна и др.) и 29 братьев милосердия.

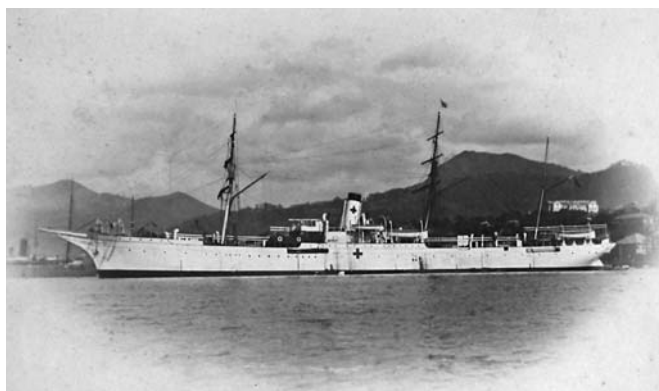
На корабле были организованы: 12 мест для лечения офицеров и 180 мест для лечения младших чинов в трех общих палатах.

За период боевых действий «Царица» совершила 6 эвакуационных рейсов.



Голландские и Русские волонтеры, оказывающие помощь бурам в полевом госпитале

Dutch and Russian volunteers providing assistance to the Boers in a field hospital



Пароход «Царица», на котором был оборудован плавающий лазарет Красного Креста. Дальний Восток

The steamboat "Tsaritsa," equipped as a floating Red Cross hospital. The Far East



Группа медицинского персонала: сестры милосердия Е.А. Уварова, А.М. Кукорекина, старшая сестра П.Т. Ракицкая, сестра милосердия Е.Ф. Нитченко, заведующая складом К.Г. Дзирне, сестры милосердия В.М. Дмитрусенко, Е.Ф. Пискунова. 1901

A group of medical personnel: Sisters of Mercy E.A. Uvarova, A.M. Kukorekina, head nurse P.T. Rakitskaya, Sister of Mercy E.F. Nitchenko, warehouse manager K.G. Dzirne, Sisters of Mercy V.M. Dmitrusenko, E.F. Piskunova. 1901

Русско-японская война 1904–1905 гг. и оборона Порт-Артура

«Мы не могли обойтись без этой войны, мы не могли избежать ее, потому что как японцев, так и нас толкнул в нее культурный Запад...»

Ларенко П.Н., 1906 г. Сотрудник газеты «Новый край», Порт-Артур [17; стр. 278].

В период войны было развернуто значительное количество госпиталей и лазаретов Военного ведомства и РОКК, более 70 военно-санитарных поездов, создана флотилия санитарных барж на реке Сунгари (№ 1 «Кубанская», № 2 «Елизаветградская», «Московская», «лазарета генерал-адъютанта фон-Кауфмана», «лазарета Ее императорского высочества великой княгини Елизаветы Федоровны», «№ 17 К.В.Ж.Д.» и др.).

В Действующей армии России в этот период было более 2 400 женщин. В Русско-японскую войну на Дальний Восток отправились и опытные сестры, и только что сдавшие экзамены выпускницы. Первыми были сформированы санитарные отряды Александринской, Иверской, Евгеньевской общин.

Замена отправляемых на передовые этапы медицинской эвакуации врачей и фельдшеров-мужчин женским медицинским персоналом обусловила абсолютный рост

численности женщин в тылу действующей армии и привела к значительному увеличению доли женщин в военных госпиталях и лазаретах: в 1905 г. женщины-врачи составляли около 5% врачей, а фельдшерицы — 82% от численности всех фельдшеров в Сибирском тыловом районе. В гарнизоне Порт-Артура находилось около 200 сестер милосердия: 51 штатная сестра из общин Св. Евгении, Св. Георгия, Квантунской (Мариинской), Кронштадтской (морской) и Касперовской и много вольнонаемных лиц. Все они работали в госпиталях и лазаретах крепости, а по сути находились на передовой.

На 27.01.1904 г. в Порт-Артуре был развернут Сводный Порт-Артурский госпиталь на 420 мест в здании инженерного ведомства в «Старом городе» Порт-Артура. В госпитале имелось 20 офицерских коек и 400 коек для нижних чинов. В госпитале работали сестры милосердия: Тереза Иосифовна Шимпкэ; Елена Васильевна Васильева; Феодосия Максимовна Подгайская; Елена Георгиевна Сафронова; Мария Григорьевна Полещукова; Мария Яковлевна Миронова; Мария Георгиевна Малишевская; Мария Васильевна Руденко. В военное время Сводный госпиталь мог принять до 1 000 больных и раненых [19].

В г. Талиенван был развернут Сводный Талиенванский полевой госпиталь [20]. Главный врач — коллежский советник Семен Федорович Сущинский, 03.02.1854 г.р. Звание лекаря получил в 1880 г.

В госпитале работали сестры милосердия: старшая сестра Олимпиада Прокофьевна Санникова; Матрена Марковна Зинченко; Мария Ефимовна Непомнящая; Евдокия Ивановна Анискина; Дарья Никаноровна Лукьянченко.

Мариинская больница Квантунской Мариинской Общины Красного Креста. В Порт-Артуре работала Мариинская больница (на 230 мест) и амбулатория при Квантунской Мариинской общине сестер милосердия РОКК в собственном здании. Больница была организована в июле 1903 г. сестрами милосердия Петербургской общины сестер милосердия Св. Евгении. Главный врач общины Петр Андреевич Розанов. Начальница общины Ольга Григорьевна Антонова.



Елизаветградская баржа-лазарет № 2

Elizavetgrad Barge-Hospital No. 2



Баржа-лазарет имени ее высочества великой княгини Ксении Александровны

Barge-hospitals named after Her Highness Grand Duchess Ksenia Alexandrovna



Больница Мариинской общины. Порт-Артур. 1904–1905. Общий вид здания больницы

Hospital of the Mariinsky Community. Port Arthur. 1904–1905. General view of the hospital building

С 26.02.1904 г. больница стала действовать как военный госпиталь РОКК, не прекращая при этом приема гражданских лиц, в т.ч. рожениц. «Заведывающий» больницей Общины коллежский советник Евстафий Евдокимович Зиневич. Врач при амбулатории Евгений Александрович Петников. Аптекой заведовала одна из сестер милосердия, имевшая соответствующую подготовку и опыт: сестра милосердия Иванова, затем Вера Георгиевна Гаршина.

За период с 26.02.1904 г. по 01.03.1905 г. через Мариинскую больницу прошло 2079 пациентов.

Временный Морской госпиталь был развернут в юго-западной части Нового города. Он был открыт 19.03.1904 г. и действовал в течение всей осады крепости и в период ее капитуляции. К концу осады он насчитывал до 1800 коек.

В Морском госпитале работали сестры милосердия: Карель Ольга Александровна и Карель Лидия Александровна (дочери подполковника), Шендзиковская Елизавета Иосифовна (дочь генерал-майора), Трухманова Глафира Васильевна (дочь купца), Толстопятова Евгения Михайловна, Ивановская Александра Николаевна, Ермилова Валентина Андреевна, Федорова Надежда Александровна, баронесса Лидикгаузен фон Вольф Лидия Евгеньевна, Охотина Мария Ивановна и многие другие.

На каждую сестру приходилось более 100 человек раненых и больных. Многие из сестер милосердия были впоследствии награждены медалями и знаками Красного Креста.

К концу обороны в Порт-Артуре действовало 29 лечебных учреждений: 13 береговых морских (из них один госпиталь и 12 лазаретов), 3 плавучих; 10 военно-сухопутных госпиталей, не считая околотков (врачебный пункт воинской части) и лазаретов, 2 госпиталя РОКК, 1 лазарет железнодорожного управления КВЖД.

В составе госпиталей и лазаретов Порт-Артура («Сводный госпиталь») работали 97 врачей, 294 фельдшера, 62 сестры милосердия и 984 человека «госпитальной прислуги» [18; 28].

После падения крепости сестрам милосердия в начале января 1905 г. было предложено покинуть город, так как раненые солдаты были переданы в ведение японских медиков, но женщины отказались покинуть Порт-Артур и изъявили желание следовать за больными в Японию. Сестры Мариинской общины оставались с ранеными до самого конца эвакуации из Порт-Артура. В феврале 1905 г. все сестры были вынуждены покинуть Порт-Артур и отправиться в Россию.

Сестры милосердия на госпитальных судах Тихоокеанской эскадры

Женщины служили и на госпитальных судах Военно-морского флота, где оказывали медицинскую помощь раненым и больным морякам.

Под плавучий госпиталь 1-й Тихоокеанской эскадры в Порт-Артуре Обществом Красного Креста был переоборудован пароход «Монголия» на 300 коек. 01.02.1904 г., т.е. через три дня после начала войны, для работы на

плавучем госпитале «Монголия» из столицы в Порт-Артур был направлен отряд Красного Креста. В отряд было включено 5 врачей (Старший врач — коллежский советник Рудольф Рудольфович Кинаст), 1 провизор, 1 заведующий хозяйством, 1 казначей, 9 студентов-медиков, 11 сестер милосердия петербургской Общины Св. Георгия, 4 фельдшера и 50 санитаров. На судне имелся судовой женский лазарет (каюта с двумя койками, туалетом и ванной).

«Монголия» вышла в море всего один раз 28.07.1904 г. Уже через несколько часов на глазах команды разыгрался первый большой бой с японцами. Однако госпитальное судно не имело возможности подходить к эскадре во время боя и оказывать скорую помощь. Бой длился в течение 12 часов, до позднего вечера. «Монголия» двигалась за эскадрой, ориентируясь лишь на вспышки и звуки выстрелов. К утру корабли вернулись в Порт-Артур. Только на внутреннем рейде «Монголия» смогла принять раненых и контуженных к себе на борт.

На «Монголии» сестрой милосердия служила княгиня Лидия Петровна Ливен. Впоследствии она работала в лазарете осажденного Порт-Артура. За самоотверженный труд по уходу за больными и ранеными при обстрелах лазарета и на передовых позициях с 1904 по 1905 гг. Л.П. Ливен была представлена к серебряной медали «За храбрость» на Георгиевской ленте. После 1917 г. Лидия Петровна работала сестрой милосердия городской больницы в Гатчине. В 1928 г. Л.П. Ливен стала медицинской сестрой Ленинградского института глухонемых [21]. В марте 1935 г. она была выслана в Астрахань на 5 лет. Лидия Петровна умерла в 1953 г.

На госпитальном судне «Монголия» сестрами милосердия, в частности, служили:

Вера Георгиевна Гаршина (15.11.1881–1957), племянница писателя В.М. Гаршина. Была упомянута в романе А.Н. Степанова «Порт-Артур» («операционная сестра Верочка Гаршина»).

Ольга Аполлоновна фон Баумгартен, сестра милосердия Общины Св. Георгия, участница Англо-бурской войны⁴.



«Лидия Петровна (1864–1953) свет. кн. Ливен, ур. Гибнер — сестра милосердия, жена начальника Морского Генерального штаба вице-адмирала Александра Александровича Ливена». Порт-Артур, Владивосток

Lidia Petrovna (1864–1953), Princess Liven, née Gibner — Sister of Mercy, wife of Vice Admiral Alexander Alexandrovich Liven, Chief of the Naval General Staff. Port Arthur, Vladivostok

⁴ О.А. фон-Баумгартен летом 1904 г. перешла с «Монголии» на береговую госпиталь № 10, размещенный в городской гостинице.

Валентина Михайловна Дмитрусенко, выпускница Черниговской Общины Красного Креста 1899 г.

Через госпитальное судно «Монголия» за время осады крепости прошло 921 чел., в том числе 720 раненых.

В блокированном Порт-Артуре два парохода Добровольного флота были переоборудованы в госпитальные суда: «Казань» на 300 коек и «Ангара» на 330 коек.

Штат судна «Казань» составляли: 2 врача, 9 фельдшеров, 7 сестер милосердия, 9 санитаров, 48 служителей, 5 прачек и 20 матросов. «Казань» предназначалось для лечения больных нижних чинов. Но в процессе обороны крепости кроме 1 177 больных, было принято 180 раненых. Всего в госпитале умерло 26 больных (2,04%), главным образом от дизентерии.

В штате госпитального судна «Ангара» было два врача, два фельдшера, 6 сестер милосердия, 4 санитаров, 20 служителей и две прачки. За время осады крепости на госпитальное судно было принято 350 человек, в том числе 267 раненых. Умерло всего 3 человека.

«Плавучие госпитали «Ангара» и «Казань» были затоплены в гавани японскими снарядами. «Монголия» тоже подверглась обстрелу, но повреждения были только надводные...».

В состав 2-й Тихоокеанской эскадры входило два госпитальных судна — «Кострома» и «Орел» [22].

17.09.1904 г. «Орел» вошел в состав 2-й Тихоокеанской эскадры и был укомплектован сестрами Кронштадтской общины сестер милосердия Российского общества Красного Креста. Патронесса — Капитолина Николаевна Макарова (вдова адмирала С.О. Макарова):

«...Попечительский Совет Кронштадтской общины командирует в Ваше распоряжение для нужд вверенного Вам госпитального судна отряд, поименованный в прилагаемом списке в составе 20 сестер милосердия и 2 монастырских послушниц в качестве прислуги при сестрах...» [23].

На «Орле» находились сестра-настоятельница Наталья Михайловна Сиверс и старшая сестра по заведованию медицинской частью Ольга Витальевна Алашева. В составе «сестринской группы» было 25 сестер милосердия.



Порт-Артур. Затопленная «Ангара». Снимок сделан 04.01.1905 г. итальянским военно-морским атташе в Токио адмиралом Эрнесто Бурзагли

Port Arthur. The sunken "Angara." Photo taken on January 4, 1905, by Italian naval attaché in Tokyo, Admiral Ernesto Burzagli

Госпитальное судно «Кострома» сопровождало эскадру адмирала Н.И. Небогатова. На жилой палубе «Костромы» было развернуто три палаты на 198 коек, на верхней палубе — гангренозное отделение на четыре койки и изолятор на десять коек. Медицинский персонал «Костромы» состоял из главного доктора, четырех ординаторов, провизора, девяти сестер милосердия, пяти фельдшеров и десяти санитаров.

В ходе боя в районе о. Цусима ГС «Кострома» и «Орел» с медицинским персоналом, ранеными и больными были захвачены японцами.

Сухопутный фронт. Маньчжурская армия

На Сухопутном фронте (Квантунская область, Маньчжурия и Забайкальская область) с 30.01.1904 г. была сформирована Маньчжурская армия (на 23.11.1904 г.: 1-я Маньчжурская армия; 2-я Маньчжурская армия; 3-я Маньчжурская армия; суммарно насчитывали 83 полковых подвижных госпиталя).

Тыловая госпитальная база, г. Харбин

В период Русско-японской войны 1904–1905 гг. в г. Харбине была развернута, по современной терминологии, тыловая госпитальная база Дальневосточного фронта. Так, в 1904 г. в городе и его окрестностях находилась группа военных госпиталей («сводный военный госпиталь») и 24 лечебных учреждения РОКК общей емкостью свыше 14 500 коек.

«Госпитальный городок» был развернут в 4 км южнее Харбина, за рекой Модяговкой, на небольшом возвышении вдоль железной дороги, идущей во Владивосток, возле разъезда «Дровяной».

Кроме военных госпиталей в сортировочных пунктах были развернуты лазареты РОКК в составе которых работали сестры милосердия.

Харбин. 1-й сборный сортировочный пункт эвакуационной комиссии в составе: «Елизаветинский лазарет»; «2-й Георгиевский лазарет»; «Дворянский лазарет»; «Иверский лазарет»; «Лазарет Великого Князя Бориса Владимировича»; «Тверской лазарет»; «Либавский лазарет»; «Германский лазарет»; «Общеземский лазарет».

Харбин. 2-й сборный сортировочный пункт эвакуационной комиссии. Начал работу с 26.01.1905 г. в составе: «Каменец-Подольский лазарет»; «Кауфмановский лазарет»; «Гродненский лазарет»; «Новгородский лазарет»; «Кубанский лазарет»; «Черноморский лазарет».

Харбин. 3-й сборный сортировочный пункт эвакуационной комиссии. Начал работу с 28.01.1905 г. при 5-м военном госпитале. В составе: «Лазарет Казанского университета»; «Варшавский лазарет»; «Лодзинский лазарет»; «Лазарет Родзянко» [24].

Во Владивостоке во время войны действовали около 40 госпиталей и лазаретов, большая их часть была организована частными лицами и благотворительными организациями под эгидой Красного Креста.

В Чите были развернуты «Киевский лазарет» РОКК на 200–300 коек; «Ярославский лазарет» РОКК

на 200–300 коек; «Иваново-Вознесенский лазарет» РОКК на 100 коек.

Фиксированного медицинского состава госпиталей и лазаретов РОКК на период Русско-японской войны еще не существовало. Число врачей и сестер милосердия определялось возможностью организации, формирующей медицинское подразделение или частного лица (города, общины сестер милосердия и др.).

Первая мировая война, «Великая война»

Масштабы описанных выше войн и задействованных в них сил и средств медицинской службы военного ведомства и РОКК не идут ни в какое сравнения с событиями Первой мировой войны.

Несмотря на трагедию Русско-японской войны, известный журналист того времени Борис Робертович Фроммет писал: «В сравнении с войной 1914–1916 гг. Русско-японская война была не более как военная прогулка» [25].

«Великая война» отличалась масштабными боевыми действиями на суше и на море, применением новых вооружений значительной поражающей силы, бронетанковой техники (1915 г.), самолетов, массовым использованием автоматического оружия, первым боевым применением отравляющих веществ (хлора, иприта, фосгена и др.) и других поражающих факторов. Результатами боев стали значительные и массовые (за короткий промежуток времени) санитарные потери личного состава в частях.

Война — «травматическая эпидемия», по выражению Н.И. Пирогова, — требовала развертывания большого числа медицинских учреждений как в полосе действующей армии, так и в тыловых районах.

Медицинский состав армии перед началом войны на 1.01.1913 г. насчитывал по штату 3 749 врачей (по списку — 3 629), фельдшеров по штату — 10 340 (по списку — 9 048), что составляло к общей численности армии (1 282 000) 1 врач на 353 чел., 1 фельдшер на 142 чел.

Параллельно медицинским подразделениям военного ведомства были развернуты учреждения Российского общества Красного Креста.

Мобилизационный отдел Генерального штаба согласовал, а Главное управление Красного Креста 16.02.1912 г. утвердило перечень и штатное расписание основных подразделений Красного Креста на военное время:

Госпиталь на 200 кроватей: старший врач; старший ординатор; три младших врача; завхоз; фармацевт; 16 сестер милосердия и 35 санитаров. Всего 58 человек.

Этапный лазарет на 50 мест: старший врач; младший врач; завхоз; 6 сестер милосердия и 10 санитаров. Всего 19 чел.

Подвижный лазарет на 50 мест: старший врач; младший врач; завхоз; 6 сестер милосердия; 10 санитаров и 6 обозных. Всего 25 человек.

Этапный питательный пункт на 500 чел.: две сестры милосердия; 7 санитаров; один обозный. Всего 10 человек.

Подвижный питательный пункт на 500 чел.: две сестры милосердия; 8 санитаров; 3 обозных. Всего 13 человек.

На 01.06.1916 г. общее число подразделений РОКК составило: 75 передовых отрядов⁵, 71 госпиталь (44 700 кроватей), 61 этапный и 59 подвижных лазаретов, 1379 тыловых лазаретов эвакуационного типа (61 247 кроватей), 11 санитарных поездов⁶, 93 санитарных транспорта, 185 питательно-перевязочных учреждений, 23 дезинфекционных камеры, 43 санитарно-эпидемических, 73 дезинфекционных, 7 рентгеновских и 5 летучих хирургических отрядов⁷, 3 поезда-бани, 3 плавучих госпиталя в Черном море, 3 бактериологических лаборатории, 13 полевых складов и их отделений [26].

Свои лечебные учреждения имели «Всероссийский земский союз помощи больным и раненым воинам, состоящий под покровительством Ея Императорского Высочества Великой Княгини Елизаветы Федоровны» (общественно-политическая организация, возникшая в августе 1914 г.) и «Всероссийский союз городов» (общероссийская организация, созданная в августе 1914 г. в Москве на Съезде городских голов).

К 01.09.1914 г. «Земский союз» обеспечил устройство госпиталей и лазаретов на 60 000 коек, к концу 1914 г. — на 155 000, а к концу 1915 г. — на 173 000. К середине октября 1914 г. уже имелось 35 таких поездов, к 1 января 1915 г. — 40.

«Союз городов» организовал и содержал санитарные поезда, питательные и эвакуационные пункты и госпитали на 174 000 коек.

Общинами Красного Креста было командировано в лечебные заведения военного ведомства 8 213 сестер милосердия.

В 1914 г. в Петрограде, по сведениям помощника заведующего медицинской частью Северного района профессора Виктора Николаевича Шевкуненко, в 600 лазаретах Красного Креста для больных и раненых воинов работали 2 692 сестры, 1 912 — в городских лазаретах, 694 — в госпиталях военного ведомства и 205 — в лазаретах Земского союза.

К началу 1917 г. РОКК имел на фронтах 1 067 полевых учреждений (предвоенные мобилизационные планы предусматривали развертывание только 128 медицинских учреждений). К середине 1917 г. лечебные учреждения Красного Креста располагали 2 500 врачами и 20 000 сестер милосердия [27].

Первая мировая война официально закончилась для России 03.03.1918 г., когда был заключен Брестский мирный договор, по которому от Советской России была отторгнута территория площадью 780 тыс. км² с населением 56 млн человек (треть населения Российской Империи).

⁵ Штат передового отряда РОКК насчитывал 199 человек, обоз отряда включал 52 повозки и 4 вьюка, 77 лошадей.

⁶ Каждый поезд обслуживали старший врач, младший врач, студент (помощник врача), 10 сестер милосердия, 50 санитаров и 3 слесаря. За один рейс санитарный поезд мог перевезти около 400 раненых.

⁷ Передовые хирургические отряды состояли из перевязочного пункта, питательного пункта и санитарного транспорта.

Заключение

Подводя некоторый итог роли женщин (на плечи которых ложилась основная работа по уходу за ранеными и больными) в организации и оказании медицинской помощи в Действующей армии и в тыловых госпиталях Российской Империи, можно сказать следующее:

Начиная с Крымской войны в действующей армии (в виде отдельных санитарных отрядов) создается новая структура для оказания медицинской помощи раненым и больным воинам, параллельная медицинской (санитарной) службе военного ведомства: госпитали, лазареты, а также питательные, перевязочные, дезинфекционные и др. отряды Российского общества Красного Креста.

Основу для формирования медицинских (санитарных) учреждений РОКК для армии (резерв кадров, их обучение и содержание) составляли Общины сестер милосердия.

Число временных санитарных учреждений РОКК в действующей армии и в тылу формировалось в зависимости от масштабов и интенсивности боевых действий.

До 1918 г. медицинские (санитарные) учреждения в зоне действий Российской армии формировались Главным военно-санитарным управлением, которому были подчинены учреждения Российского общества Красного Креста.

Таким образом, в представленных вариантах система формирования и руководства медицинскими учреждениями для армии и флота России к моменту окончания Первой мировой войны имела два организационных центра: основной — военное ведомство (ГВСУ) и вспомогательный — Главное управление Российского общества Красного Креста.

Гражданская война сломала эту систему. Формирование лечебных учреждений и руководство их деятельностью осуществлялось уже на уровне войсковых соединений, воинских частей и даже отдельных отрядов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Законодательство Петра I / отв. ред. А.А. Преображенский и Т.Е. Новицкая. М.: Юридическая литература; 1997. [Legislation of Peter I. A.A. Preobrazhensky and T.E. Novitskaya (eds.). Moscow: Legal Literature; 1997. (In Russian)].
2. ЦГИА СПб, ф. 1295, оп. 1, кн. 24, л. 471. [TSGIA SPb, f. 1295, op. 1, book 24, l. 471. (In Russian)].
3. ЦГИА СПб, ф. 1295, оп. 1, кн. 24, л. 474. [TSGIA SPb, f. 1295, op. 1, book 24, l. 474. (In Russian)].
4. Палкин Б.Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники. М. Медгиз. 1959:271. [Palkin B.N. Russian hospital schools of the XVIII century and their pupils. M. Medgiz. 1959:271. (In Russian)].
5. Сестры милосердия в Крымской войне 1853–1856 годов [Текст] / [составление Н.Н. Колесникова]. Симферополь. Бизнес-Информ. 2005:35. ил., портр. [Sisters of Mercy in the Crimean War of 1853–1856 [Text] / [compilation by N.N. Kolesnikov]. Simferopol. Business-Inform. 2005:35. ill., portr. (In Russian)].
6. Захаров И.С. Николай Пирогов: хирург, педагог, реформатор, СПб: Политехника. 1997:250. [Zakharov I.S. Nikolay Pirogov: surgeon, teacher, reformer, St. Petersburg: Polytechnic, 1997:250. (In Russian)].
7. Бакунина Е.М. Воспоминания сестры милосердия Крестовоздвиженской общины (1854–1860 гг.). [Bakunina E.M. Memoirs of a sister of Mercy of the Holy Cross Community (1854–1860). (In Russian)]. [Electronic Resource]. URL: bakunina-fond.ru
8. Положение о сестрах Крестовоздвиженской Общины, назначаемых для ухода за больными в военных госпиталях. Военное министерство. Приказы по Военному ведомству 1855–1879. С.-Петербург. 1062 стр. Regulations on the Sisters of the Holy Cross Community appointed to care for the sick in military Hospitals. The Ministry of War. Orders for the Military Department 1855–1879. St. Petersburg. 1062 p. (In Russian)].
9. РГВИА. Ф. 546, оп.3, д. 34. О допущении сестер милосердия в Московский военный госпиталь. [RGVIA. F. 546, op.3, d. 34. On the admission of sisters of Mercy to the Moscow military hospital. (In Russian)].
10. РГВИА. Ф. 546, оп. 3, д. 34. Текст письма от «12 апреля 1868 г. № 4056» в периодической печати публикуется впервые. [RGVIA. F. 546, op. 3, d. 34. The text of the letter dated “April 12, 1868, No. 4056” is published in the periodical press for the first time. (In Russian)].
11. РГВИА. Ф. 546, оп. 3, д. 34. Приказ по военному ведомству. Текст Приказа в периодической печати публикуется впервые. [RGVIA. F. 546, op. 3, d. 34. The order of the military department. The text of the Order is published in the periodical press for the first time. (In Russian)].
12. Правила о сестрах Красного креста [с приложением правил, утвержденных военным министром для сестер милосердия, назначаемых для ухода за больными и ранеными воинами]: [Утв. 31 янв. 1875 г.]. Санкт-Петербург. 1875:18. [Rules on the Sisters of the Red Cross [with the appendix of the rules approved by the Minister of War for] sisters of Mercy appointed to care for sick and wounded soldiers: [Approved January 31, 1875]. St. Petersburg. 1875:18. (In Russian)].
13. Циркуляр временного исполнительного комитета по передвижению войск железными дорогами за № 1 от 21 апреля 1877 г. Сборник правительственных распоряжений по железным дорогам. Том III. 1877–1878 гг. СПб.: Типография и Фототипия В.И. Штейн, Почтамтская, [Circular of the Provisional Executive Committee on the Movement of Troops by Railways No. 1 dated April 21, 1877. Collection of government orders on Railways. Volume III. 1877–1878. St. Petersburg: Printing house and Phototype V.I. Stein, Pochtamtская, 13. (In Russian)].
15. Шубин Г.В. Российские добровольцы в англо-бурской войне 1899–1902 (по материалам Российского государственного военно-исторического архива) / отв. ред. Л.Н. Рытов. М. Издательский дом XXI век-Согласие. 2000:223 с. [Shubin G.V. Russian volunteers in the Anglo-Boer War of 1899–1902 (based on the materials of the Russian State Military Historical Archive). Ed. by L.N. Rytov. M. Publishing House XXI century-Consent. 2000:223. (In Russian)].
16. Изъединова С.В. Несколько месяцев у буров. Воспоминания сестры милосердия. С.В. Изъединова. СПб.: Типография А.С. Суворина, 1903:322. [Izvedinova S.V. Has been with the Boers for several months. Memoirs of a sister of mercy. S.V. Izvedinova. St. Petersburg: Printing house of A.S. Suvorin. 1903:322. (In Russian)].
17. Журнал «Разведчик» №505 от 21 июня 1900 года, стр. 562. [The magazine “Scout” No. 505 of June 21, 1900, p. 562. (In Russian)].
18. Ларенко П.Н. Страдные дни Порт-Артура: Хроника воен. событий и жизни в осажден. крепости с 26-го янв. 1904 г. по 9-е янв. 1905 г. По дневнику мирного жителя и рассказам защитников крепости: Ч. 1–2. П. Ларенко. Санкт-Петербург: П.А. Артемьев, 1906. 2 т. [Larenko P.N. Stradnye days of Port Arthur: Chronicle of the military. events and life in besieged. fortresses from January 26, 1904 to January 9, 1905. According to the diary of a civilian and the stories of the defenders of the fortress: Part 1–2 / P. Larenko. –St. Petersburg: P.A. Artemyev, 1906. –2 vols. (In Russian)].
19. Русско-Японская война 1904–1905 гг. Т. 8. Изд.: Тип. А.С. Суворина. СПб. 1910. [Russian-Japanese War of 1904–1905 Vol. 8. Ed.: Type. A.S. Suvorin. St. Petersburg, 1910. (In Russian)].
20. Памятная книжка Квантунской области на 1902–03 гг. Порт-Артур. Типография Ф. Иогансона. 340 стр. [Memorial book of the Kwantung region for 1902–03. Port Arthur: F. Johanson Printing House. 340 pages. (In Russian)].
21. Кислов Владислав Аркадьевич. Светлейшая Княгиня Ливен (1864–1953). [Vladislav Arkadyevich Kislov. Serene Highness

- Princess Lieven (1864–1953). (In Russian)]. [Electronic Resource]. URL: history-gatchina.ru/article/liven.htm
22. Отчет о деятельности Российского общества Красного Креста во время Русско-японской войны. СПб. 1911;2:89–109. [Report on the activities of the Russian Red Cross Society during the Russo-Japanese War. St. Petersburg. 1911;2:89–109. (In Russian)].
 23. Письмо К.А. Макаровой врачу ГС «Орел» ст. советнику Я.Я. Мультановскому, от 16.08.1904. [Letter of K.A. Makarova to the doctor of the GP "Eagle" to the senior adviser Ya.Ya. Multanovsky, dated 08/16/1904. (In Russian)].
 24. Павлов Е.В. На Дальнем Востоке в 1905 г. Из наблюдений во время войны с Японией. Лейб-хирург Е. Павлов. Санкт-Петербург: книгопеч. Шмидт, 1907. [4], 380, 107 с.: ил.; [Pavlov E.V. In the Far East in 1905: From observations during the war with Japan. Life surgeon E. Pavlov. St. Petersburg: knigopech. Schmidt, 1907. [4], 380, 107 S.: ill. (In Russian)].
 25. Всероссийский Земский Союз как новое интендантство. Жизнь для всех. Пг. 1916;8:948. [All-Russian Zemstvo Union as a new intendency. Life for all. Pg. 1916;8:948. (In Russian)].
 26. Соколова В.А. Российское общество Красного Креста (1867–1918 гг.). Дисс.канд. ист. наук. Санкт-Петербург. [Sokolova V.A. Russian Red Cross Society (1867–1918). Diss. Candidate of Historical Sciences. Saint Petersburg. 2014:302. (In Russian)].
 27. Деревцова О.В., Поцелуева Е.А. Красный Крест. Медицина в годы войны. [Derevtsova O.V., Potseluyeva E.A. Red Cross. Medicine during the war. (In Russian)]. [Electronic Resource]. URL: https://tzar.ru/objects/museumgreatwar/red_cross
 28. Краснощеков А.А., Родионов О.В., Попов А.В., Пароваев П.П., Левкин С.В. Медицина во время русско-японской войны 1904–1905 гг. *Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН*. 2008;3:47–49. [Krasnoshchekov A.A., Rodionov O.V., Popov A.V., Parovaev P.P., Levkin S.V. Medicine during the Russian-Japanese

War of 1904–1905. *Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;3:47–49. (In Russian)].

Поступила 13.11.2024

Принята в печать 29.11.2024

Информация об авторах

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний, филиал ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний, филиал ВМА имени С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Pavel E. Kraynyukov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of Pediatric Surgery of the RUDN, Head of the Central military clinical hospital named after P.V. Mandryka

Vladimir B. Simonenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Emergency Medicine, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)

Viktor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of the Advisory Department of the Central military clinical hospital named after P.V. Mandryk

Petr A. Dulin — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Medicine of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Moscow branch)