

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. 13,0.

Усл. печ. л. 12,9.

Уч.-изд. л. 12,5.

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2024

Том 102, № 8

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)

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

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

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

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

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

В.М. УСПЕНСКИЙ — д-р мед. наук, проф. (Москва)

Н.А. ЯИЦКИЙ — д-р мед. наук, проф., акад. РАН (Санкт-Петербург)

В.В. ЯКУСЕВИЧ — д-р мед. наук, проф. (Ярославль)

МОСКВА, «Медицинское информационное агентство», 2024

REGIONAL SOCIAL
ORGANIZATION
«ARTERIAL
HYPERTENSION
RESEARCH SOCIETY»

The journal was
founded in 1920.

Since 1995 the journal is
a member of the European
Association of Science
Editors

Publisher:
Medical Informational Agency

www.clinmedjournal.com

Editorial office:
O.A. Platova
e-mail: klin.med@mail.ru

Subscription via the Internet:
www.akc.ru, www.pressa-rf.ru

Subscription to the electronic
version of the journal:
www.elibrary.ru

ISSN 0023-2149



9 770023 214005

KLINICHESKAYA MEDITSINA

CLINICAL MEDICINE (RUSSIAN JOURNAL)

Monthly peer-reviewed scientific and practical journal

2024

Volume 102, № 8

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)

V.G. KUKES — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (Moscow)

P.A. LEBEDEV — MD, PhD, DSc, prof. (Samara)

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

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

V.P. TURIN — MD, PhD, DSc, prof.

V.M. USPENSKIY — MD, PhD, DSc, prof. (Moscow)

N.A. YAITSKIY — MD, PhD, DSc, prof., academician of RAS (St. Petersburg)

V.V. YAKUSEVICH — MD, PhD, DSc, prof. (Yaroslavl)

MOSCOW, Medical Informational Agency, 2024

СОДЕРЖАНИЕ**CONTENTS****Обзоры и лекции**

Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Возможности мРНК-терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

585

Тарасов Р.В., Захарова А.М., Тихонов А.М., Красникова Е.В., Садовникова С.С., Багиров М.А. Лимфотропная терапия в лечении туберкулеза

593

Коптева Л.А., Об'едков Е.Г., Мишина Е.С., Иванов И.С., Терентьев А.К., Об'едкова Н.Ю. Использование хитозана различного происхождения в медицине

602

Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Матвеева М.А., Попцов В.Н., Поздняков О.А., Бучнев А.С., Шевченко А.О., Готье С.В. Новые хирургические методы лечения терминальной сердечной недостаточности

610

Оригинальные исследования

Шевченко Ю.Л. Значение явления превышения артериальной бактериемии над венозной в этиологической диагностике внутрисердечной инфекции

616

Федотов В.Д. Клинические фенотипы хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и кардиоваскулярная коморбидность

624

Мензулин Р.С., Иванов А.Д., Кузнецов Д.В. Влияние ортопедических матрасов на интенсивность болевого синдрома и качество сна у пациентов с регулярной неспецифической болью в пояснице

634

Суковатых Б.С., Вишнеvский В.И., Боломатов Н.В., Середицкий А.В., Альянов А.Л., Карасев А.Ю., Сидоров Д.В. Влияние стандартной гиполипидемической терапии и вида стента на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом

641

В помощь практическому врачу

Малкова А.А., Габдрахимова И.Д., Гараева А.Э., Назмутдинов Д.В. Острый диссеминированный рассеянный энцефаломиелит

647

Заметки и наблюдения из практики

Иванова Т.А., Коган М.Я., Нечаева Ю.С., Петушков И.Л. Эффективность комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением иммуномодулирующей терапии

652

Reviews and lectures

Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Potential of mRNA therapy in the treatment of cardiovascular diseases

Tarasov R.V., Zakharova A.M., Tikhonov A.M., Krasnikova E.V., Sadovnikova S.S., Bagirov M.A. Lymphotropic therapy in the treatment of tuberculosis

Kopteva L.A., Ob'edkov E.G., Mishina E.S., Ivanov I.V., Terentev A.K., Ob'edkova N.Ju. Use of chitosan of various origins in medicine

Khalilulin T.A., Zacharevich V.M., Koloskova N.N., Matveeva M.A., Poptsov V.N., Posdnyakov O.A., Burchnev A.S., Shevchenko A.O., Gautier S.V. New surgical methods of treating advanced heart failure

Original investigations

Shevchenko Yu.L. The significance of the phenomenon of arterial bacteremia exceeding venous bacteremia in the etiological diagnosis of intracardiac infection

Fedotov V.D. Features of inflammatory biomarkers in patients with occupational COPD and cardiovascular comorbidity

Menzulin R.S., Ivanov A.D., Kuznetsov D.V. The impact of orthopedic mattresses on the severity of pain and sleep quality in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial

Sukovatykh B.S., Vishnevsky V.I., Bolomatov N.V., Sereditskiy A.V., Aljanov A.L., Karasev A.Y., Sidorov D.V. The effect of standard lipid-lowering therapy and the type of stent on the course of the atherosclerotic process in the coronary arteries in patients with hereditary hypercholesterolemia and acute coronary syndrome

Guidelines for practitioners

Malkova A.A., Gabdrakhimova I.D., Garaeva A.E., Nazmutdinov D.V. Acute disseminated multiple encephalomyelitis

Notes and observations from practice

Ivanova T.A., Kogan M.Y., Nechayeva Yu.S., Petushkov I.L. Effectiveness of complex treatment of tube-peritoneal infertility with the use of immunomodulatory therapy

Хлевчук Т.В., Старжевская А.А., Рогова Е.А., Агеев А.А., Аксенова М.Б., Кондратьева Т.Б., Попов Р.Г., Карпова П.А., Попова Л.В. Новая тромбофилия в результате мутации фибриногена

655

Ломакин Н.В., Васичкин С.В., Широков Е.А., Курбанова Б.Ш. Успешный тромболитизис у пожилой больной с обширным инфарктом мозга

661

История медицины

Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Врачи и сестры милосердия в Гражданской войне

665

Моргошия Т.Ш. Профессор Христиан Альберт Теодор Бильрот (1829–1894): жизнь и творчество великого мастера хирургии. К 195-летию со дня рождения

675

Юбилей

Игорь Николаевич Бокарев (к 85-летию со дня рождения)

683

Khlevchuk T.V., Starzhevskaya A.A., Rogova E.A., Ageev A.A., Aksenova M.B., Kondratyeva T.B., Popov R.G., Karpova P.A., Popova L.V. New thrombophilia as a result of fibrinogen mutation

Lomakin N.V., Vasichkin S.V., Shirokov E.A., Kurbanova B.Sh. Successful thrombolysis in an elderly patient with a large-scale hemispheric brain infarction

History of medicine

Krynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. Doctors and nurses in the Civil War

Morgoshiya T.Sh. Professor Christian Albert Theodor Billroth (1829–1894): the life and work of the great master of surgery. To the 195th anniversary of his birth

Anniversary

Igor Nikolaevich Bokarev (on his 85th birthday)

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

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴

ВОЗМОЖНОСТИ мРНК-ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Вспышка коронавирусной инфекции в 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), встревожила мировое сообщество большим количеством унесенных пандемией человеческих жизней. Положительным аспектом этой недавней пандемии стало то, что она, стимулировав ученых на создание вакцин против SARS-CoV-2, ускорила появление новейших терапевтических средств на основе матричных (информационных) рибонуклеиновых кислот (мРНК). В настоящее время разрабатывается множество мРНК-терапевтических препаратов, десятки из них находятся на различных стадиях клинических испытаний. Эти препараты способствовали кардинальным изменениям в парадигме медицинской терапии, в том числе в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Хотя большинство из этих сердечно-сосудистых мРНК-терапевтических средств все еще находится в стадии доклинической разработки, тем не менее испытания фазы IIa мРНК-терапии ишемии миокарда уже завершены с обнадеживающими результатами. Спектр применения мРНК-терапии при ССЗ чрезвычайно широк, можно даже сказать — безграничен, а текущие исследования по мРНК-терапии включают такие патологические состояния как ишемия миокарда, сердечная недостаточность, аритмии, гиперхолестеринемия и окклюзионные заболевания артерий. Кроме того, мРНК могут быть использованы для повышения эффективности клеточной терапии. В будущем мРНК-терапии суждено, по мнению исследователей, не только вытеснить некоторые из существующих биопрепаратов и способов фармакотерапии, но и найти применение для лечения ССЗ, ранее считавшихся не поддающимися традиционным методам лечения.

Ключевые слова: мРНК-терапия; инфаркт миокарда; сердечная недостаточность; аритмии; гиперхолестеринемия; старение; теломераза; персонализированная медицина.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Возможности мРНК-терапии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):585–592. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-585-592>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торбекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Kubanych A. Aitbayev¹, Ilkhom T. Murkamilov^{2,3}, Viktor V. Fomin⁴

POTENTIAL OF mRNA THERAPY IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

The outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), alarmed the global community due to the significant loss of human lives during the pandemic. However, as the saying goes, every cloud has a silver lining. A positive aspect of this recent pandemic has been that it stimulated scientists to create vaccines against SARS-CoV-2, accelerating the emergence of new therapeutic agents based on messenger ribonucleic acid (mRNA). Numerous mRNA therapeutic products are currently in development, with dozens at various clinical trial stages. These products have facilitated significant changes in the paradigm of medical therapy, including the treatment of cardiovascular diseases (CVD). Although most of these cardiovascular mRNA therapeutics are still in preclinical development, phase IIa trials for myocardial ischemia therapy have already been completed with encouraging results. The scope of mRNA therapy for CVD is extremely broad, potentially even limitless, with ongoing research including conditions like myocardial ischemia, heart failure, arrhythmias, hypercholesterolemia, and occlusive arterial diseases. Moreover, mRNA can be used to enhance the effectiveness of cell therapies. In the future, researchers predict that mRNA therapies will not only replace some existing biopharmaceuticals and pharmacotherapy methods but also be applied to treat previously considered untreatable cardiovascular diseases.

Key words: mRNA therapy; myocardial infarction; heart failure; arrhythmias; hypercholesterolemia; aging; telomerase; personalized medicine.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V. Potential of mRNA therapy in the treatment of cardiovascular diseases.

Klinicheskaya meditsina. 2024;102(8):585–592. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-585-592>

For correspondence: Ilkhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Термин «мРНК» ныне широко распространен в мировой медицинской практике, поскольку терапевтические стратегии, основанные на этой молекуле, стали ключевым инновационным подходом к созданию новых препаратов. Эти технологии предоставляют эффективные методы борьбы с различными заболеваниями, включая респираторные, сердечно-сосудистые, метаболические, аутоиммунные и онкологические. Такие подходы способны изменить существующие методы терапии, направляя внимание на трудно поддающиеся лечению патологии и открывая новые перспективы для разработки лекарств.

Недавний успех мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 быстро привел к тому, что мРНК-терапевтические препараты стали важным и расширяющимся направлением в медицине. Новые достижения в области технологии мРНК и систем клеточной доставки в сочетании с их экономичностью, простотой производства и способностью воздействовать на ранее недоступные цели, имеют безграничный потенциал для революции в медицинской практике.

Технология мРНК-терапии обладает несколькими важнейшими преимуществами по сравнению с другими методами, такими как стратегии, основанные на ДНК, белках и малых молекулах. Препараты, основанные на мРНК, имеют модульную структуру с легко переключаемыми последовательностями, что дает возможность создавать индивидуальные молекулы, специфично направленные на различные белки или гены. Они способны непосредственно воздействовать на основную причину заболевания, что позволяет эффективно остановить или обратить его прогрессирование. Процесс производства мРНК-терапевтических препаратов также характеризуется высокой скоростью по сравнению с антителами или препаратами на основе белков. Предсказуемая фармакокинетика и отсутствие интеграции в геном делают их относительно безопасными. Такая функциональная универсальность находит широкое применение в разработке противовирусных вакцин, терапии замещения белков, иммунотерапии рака и клеточного перепрограммирования.

Помимо технологии мРНК, существует еще несколько категорий РНК-методов, которые включают антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), микро-РНК, малые интерферирующие РНК (РНКи) и аптамеры. Наибольшее количество одобренных терапевтических препаратов приходится на АСО, за которыми следуют РНКи и аптамеры [1, 2]. При этом в настоящее время на рынке нет полностью одобренных терапевтических средств на основе мРНК. Тем не менее недавние испытания фазы IIa мРНК-терапии ишемии миокарда, которые завершились с обнадеживающими результатами [3], а также описанные выше впечатляющие преимущества технологии мРНК-терапии по сравнению с другими методами, делают данную технологию не только новейшей, но и наиболее многообещающей медицинской стратегией, привлекающей огромное внимание исследовательского сообщества, финансирующих агентств и биомедицинской промышленности. Ожидается, что в следующем десяти-

лети количество одобрений данного метода значительно возрастет.

Цель данного мини-обзора заключается в анализе факторов, способствовавших разработке революционной технологии мРНК-терапии, а также в рассмотрении характеристик разрабатываемых сердечно-сосудистых мРНК-препаратов. Дополнительно освещаются перспективы применения данной технологии в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Препараты мРНК: революционная парадигма в терапии

По сути, мРНК — это биологическое «программное обеспечение», в котором закодированы все функциональные и структурные белки организма. мРНК генерируется в ядре клетки транскрипционным комплексом, который копирует часть кода ДНК в мРНК. В ядре мРНК перерабатывается в зрелую форму, которая транспортируется в определенные участки цитоплазмы, где транслируется в белок с помощью рибосомного механизма. Каждая мРНК может быть использована для производства от десятков до сотен молекул белка, кодируемого этой мРНК. Однако мРНК быстро — в течение нескольких минут или часов — разрушается под действием нуклеаз, так как является лишь преходящим (временным) сообщением, дающим клетке указание произвести белок, необходимый в данный момент в конкретной области клетки. Временный характер сообщения обеспечивает клетке гибкую систему реагирования, позволяя быстро менять «белковый репертуар» клетки в ответ на тот или иной вызов.

Например, если в клетку ввести экзогенную молекулу мРНК, то она будет подвергнута действию рибосомного механизма для образования белка, кодируемого этой экзогенной молекулой мРНК. Соответственно, в случае необходимости выработки клетками пациента определенного терапевтического белка, можно записать код этого белка в молекулу мРНК и доставить эту молекулу в клетки пациента [4].

Таким образом, процесс синтеза необходимого терапевтического белка требует совсем немного времени, что было ярко продемонстрировано во время пандемии COVID-19 при создании мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 (коронавирус 2, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом). Так, если традиционно на одобрение новой вакцины раньше уходило около десяти и более лет, то мРНК-вакцина против SARS-CoV-2 получила разрешение на экстренное применение менее чем за год [5]. Хронология этого события выглядела следующим образом: в январе 2020 г. китайские ученые опубликовали геном SARS-CoV-2, а уже через несколько дней после получения биологического кода биотехнологические и фармацевтические компании Moderna и BioNTech/Pfizer смогли разработать и синтезировать конструкции мРНК, кодирующие спайковый белок вируса. Эти мРНК-конструкции были быстро протестированы на доклинических моделях, и уже через несколько месяцев начались первые испытания на

людях. В настоящее время предпринимаются глобальные усилия по дальнейшему ускорению реагирования на следующую пандемию, в том числе с помощью РНК-платформы [6].

Безусловно, предыдущие научные работы с другими смертоносными коронавирусами (например, предшествующим SARS-CoV, а также коронавирусом, вызывающим ближневосточный респираторный синдром, или MERS) предоставили важную информацию, которая ускорила разработку вакцины против SARS-CoV-2 [7]. Из более ранних работ было известно, что нейтрализующие антитела против спайкового белка этих коронавирусов играют важную роль в иммунной защите, и что рекомбинантный спайк-белок или ДНК, кодирующая его, могут вызвать защитный иммунный ответ против коронавирусов [8]. Кроме того, стало ясно, что необходимо обеспечить мутацию двух аминокислот в спайк-белке, чтобы поддерживать его префузионную конформацию для усиления иммунного распознавания антигена. Эта работа ускорила разработку мРНК-вакцины против коронавируса. Кроме того, также были достигнуты успехи в понимании биологии мРНК и ее доставки, которые сделали возможной терапию мРНК.

Факторы, способствовавшие появлению мРНК-терапевтических средств

Может возникнуть вопрос, почему мРНК-терапия появилась только сейчас, спустя 60 лет после открытия мРНК. Дело в том, что еще в 1990-х гг. было показано, что мРНК, кодирующая белок вазопрессин, введенная в гипоталамус грызунов, способна вырабатывать вазопрессин и транзитивно обращать вспять несахарный диабет у этих животных. Однако синтетическая мРНК обладала цитотоксичностью и вызывала сильную воспалительную реакцию. Этот побочный эффект был одним из главных препятствий на пути появления мРНК-терапии, которое удалось преодолеть лишь в 2005 г., когда Дрю Вайсман и Каталин Карико показали, что чрезмерной воспалительной реакции можно избежать, если заменить основания в синтезируемой мРНК (например, заменив урацил на псевдоурацил) [9]. В результате повышалась выживаемость клеток и улучшалась трансляция мРНК в белок. Кроме того, эти исследователи показали, что более эффективные стратегии очистки (для удаления abortивных транскрипций) позволяют повысить эффективность трансляции мРНК в белок.

Способствовали разработке мРНК-терапевтических препаратов и последующие совершенствования доставки мРНК в клетки пациента. Как известно, голая мРНК очень хрупка, подвержена гидролитической деградации в водном растворе и быстро разрушается экзонуклеазами. Ее эфемерная природа, хотя и обеспечивает клетке возможность быстро реагировать на изменения в окружающей среде, тем не менее затрудняет использование мРНК в терапии из-за ее недостаточной стабильности. В результате исследований был найден подход к стабилизации мРНК путем ее инкапсуляции в липидные наночастицы (LNP, lipid nanoparticles), что сделало терапию

мРНК более осуществимой [10]. Благодаря липидной наночастице мРНК стала защищенной от гидролитической деградации, а также от ферментативной деградации экзонуклеазами, которые повсеместно распространены в тканях. Кроме того, липидная наночастица существенно облегчила прохождение мРНК через клеточную мембрану посредством эндоцитоза.

Новые разрабатываемые сердечно-сосудистые мРНК-терапевтические препараты

Сосудистая регенеративная терапия ишемии миокарда. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor) представляет собой мощный стимулирующий фактор ангиогенеза. В доклинических моделях введение VEGF в виде рекомбинантного белка или генной терапии приводило к увеличению плотности микрососудов, повышению перфузии ишемизированной ткани и улучшению ее функции. Однако клинические исследования, в которых использовались VEGF в виде рекомбинантного белка или генной терапии для лечения ишемии миокарда или конечностей не увенчались успехом. Например, доставка VEGF-A с помощью плазмиды [11] или аденовируса [12] с использованием интрамиокардиальной доставки не привела к значительному клиническому эффекту. Тем не менее, основываясь на обнадеживающих данных, полученных в мышинной модели ишемии миокарда, где инъекции мРНК VEGF увеличивали локальный уровень VEGF, инфильтрацию прогениторных клеток, плотность микрососудов и уменьшали повреждение миокарда [13], было принято решение о проведении клинических испытаний мРНК VEGF для лечения ишемии миокарда. Исследование фазы I на пациентах с сахарным диабетом было многообещающим [14]. В этом уникальном исследовании мРНК VEGF вводилась подкожно, а белок VEGF определялся с помощью кожного микродиализа. Инъекции мРНК VEGF в цитратном буфере натрия вызывали дозозависимое увеличение экспрессии белка VEGF. Кроме того, лазерная доплеровская флоуметрия показала увеличение локальной перфузии. Эти перспективные исследования привели к проведению испытания фазы IIa на пациентах, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ). В процессе АКШ хирурги вводили мРНК в ишемизированный участок миокарда путем интрамиокардиальной инъекции. Последующие исследования выявили снижение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови и увеличение дистанции ходьбы на беговой дорожке [15].

Восстановление функций миокарда. Для восстановления функций миокарда после его повреждения необходимо не только улучшить перфузию сердца, но и активировать процессы регенерации миоцитов. Показано, что транскрипционный фактор, известный как Yes-ассоциированный белок (YAP, Yes-associated protein), связывается с промоторами целой группы генов, ответственных за реактивацию дедифференцировки и пролиферации миоцитов. Особенно важную роль играет активированная форма YAP (aYAP), которая переходит

из цитоплазмы в ядро клетки к мРНК, стимулируя тем самым процессы регенерации миокарда. Эксперименты на мышинной модели инфаркта миокарда показали, что внутримиекардиальные инъекции мРНК aYAP способны повысить местную экспрессию этого транскрипционного фактора, активировать пролиферацию миоцитов, увеличить объем жизнеспособного миокарда, снизить образование рубцов и улучшить общую сердечную функцию [16].

Помимо восстановления сократительной функции сердца, поддержание его нормальной электрофизиологической функции представляет собой важный аспект в лечении пациентов. Лицам с синдромом слабости синусового узла или нарушениями функционирования синоатриального (SA, sinoatrial) и атриовентрикулярного (AV, atrioventricular) узлов часто требуется установка кардиостимулятора для компенсации потери эндогенной кардиостимулирующей активности. Хотя постоянные кардиостимуляторы чрезвычайно эффективны, они иногда дают сбой в работе по многим причинам, например, могут не чувствовать эндогенный ритм, не стимулировать миокард и/или вызывать нарушения ритма. Фрагментация проводов, отказ генератора или батареи, а также инфекции — признанные проблемы постоянных кардиостимуляторов. Идея разработки биологического кардиостимулятора, который позволил бы избежать подобных проблем и заменить дисфункциональный SA- или AV-узел, способствовали развитию клеточных и генных терапевтических подходов к восстановлению нормально функционирующего эндогенного кардиостимулятора. Последние достижения в области клеточного перепрограммирования привели к признанию того, что существует несколько основных регуляторов судьбы клеток. Экспрессия специфических транскрипционных факторов, а также увеличение доступности ДНК могут изменить идентичность клеток. Как оказалось, в контексте клеточного перепрограммирования ключевым регулятором идентичности клеток кардиостимулятора в AV-узле выступает белок TBX18 (T-Box Transcription Factor 18). Недавно было показано, что мРНК, кодирующая TBX18, индуцирует пейсмекерную функцию в сердечных миоцитах и восстанавливает нормальный ритм у грызунов [17, 18].

Старение сердечно-сосудистой системы: передвинуть стрелки часов назад. Теломеры, находящиеся на концах каждой хромосомы, представляют собой последовательности тысяч гексануклеотидных повторов и играют важную роль в целостности хромосом. Эти структуры сворачиваются и закрываются белками шелтерин, которые препятствуют механизмам повреждения ДНК распознать концы хромосом как разрывы, нуждающиеся в восстановлении. С каждым делением клетки теломеры постепенно становятся короче из-за явления, известного как «проблема конца репликации». Кроме того, активные виды кислорода могут вызывать повреждение теломер, что приводит к их ускоренному укорачиванию. Заболевания, связанные с повышенным воспалением и окислительным стрессом, такие как сахарный диабет, также ассоциируются с укорочением теломер.

В эмбриональных стволовых клетках экспрессия белка теломеразы поддерживает длину теломер, позволяя клеткам делиться бесконечно долго. В меньшей степени теломераза экспрессируется в стволовых клетках взрослых (таких как мезенхимальные стволовые клетки, МСК), что позволяет им обладать большей репликативной способностью, чем обычные соматические клетки. В соматических клетках теломеразы, как правило, не экспрессируется. По этой причине дифференцированные клетки (например, клетки кожи, сердца или сосудов) имеют ограниченный срок жизни. Например, фибробласты человека способны удваиваться примерно 50 раз, после чего становятся старческими и неспособными к дальнейшей пролиферации — этот барьер известен как предел Хейфлика. Важно отметить, что стареющие клетки также вырабатывают воспалительные цитокины, которые делают другие клетки вокруг них нефункциональными.

Обнаружено, что мРНК, кодирующая теломеразу (TERT), может временно увеличивать клеточную экспрессию белка теломеразы [19]. Хотя мРНК присутствует только в течение нескольких часов, а белок теломеразы обнаруживается лишь в течение 48–72 ч, наблюдалось заметное увеличение длины теломер. Это устойчивое структурное изменение в хромосомах клеток, длящееся гораздо дольше, чем РНК или белок теломеразы, было связано с увеличением репликативной способности. Экспериментально доказано, что четыре цикла обработки мРНК TERT могут удвоить продолжительность жизни фибробластов человека [20]. Кроме того, выявлено, что подобное увеличение репликативной способности может быть достигнуто также в эндотелиальных клетках, миоцитах и кератиноцитах.

Помимо увеличения репликативной способности отмечается потрясающая реверсия многих аномалий, присущих стареющим клеткам. Примером могут служить эндотелиальные клетки, полученные от пациентов с прогерией. Они характеризуются аномальной морфологией, типичной для стареющих эндотелиальных клеток, проявляя классический облик «жареного яйца» с выраженными лобулированными ядрами. Эндотелиальные клетки пациентов с прогерией дисфункциональны, у них нарушена выработка оксида азота, снижена способность формировать сосудистые сети в матриксе и поглощение ацетилированного холестерина ЛПНП. Кроме того, они вырабатывают воспалительные цитокины и экспрессируют молекулы адгезии, включая молекулу адгезии сосудистых клеток.

Примечательно, что две обработки мРНК TERT могут как отменять указанные изменения, так и изменять функционирование клеток. Помимо удлинения теломер, наблюдается снижение сигналов повреждения ДНК, нормализация ядерной морфологии и транскрипционного профиля, а также улучшение клеточных функций и репликативной способности. Эксперименты на мышинной модели прогерии показали, что у животных, подвергшихся обработке лентивирусным вектором, кодирующим теломеразу, наблюдалось уменьшение повреждений сосудистой ДНК и маркеров воспаления, а также

увеличение продолжительности их жизни. Эти результаты предоставляют дополнительное обоснование стратегии обращения старения с помощью мРНК TERT [21]. Однако разработка мРНК TERT для того, чтобы обратить вспять процесс сердечно-сосудистого старения (и других возрастных заболеваний) потребует усовершенствованных средств доставки.

Усовершенствование клеточной терапии. Клеточная терапия сердечно-сосудистых заболеваний, хотя и казалась многообещающей в доклинических исследованиях, разочаровала в клинических испытаниях. Одна из проблем аутологичной клеточной терапии (например, МСК, полученных из жировой ткани или костного мозга) заключается в том, что стволовые клетки, полученные от больного пациента, сами могут быть неполноценными. Для преодоления этой проблемы предлагается анализировать механизмы дефицита стволовых клеток, что позволит разработать мРНК-конструкцию для временного их модифицирования с целью улучшения регенеративной активности. Предполагается, что такая конструкция мРНК сможет кодировать факторы выживания, способствующие более эффективной интеграции в ткани, а также факторы роста, обеспечивающие повышенную эффективность процесса регенерации. Другой подход заключается в омоложении стволовых клеток больного пациента с помощью мРНК, кодирующей TERT.

Пока мРНК TERT еще не использовалась для улучшения клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, но имеются факты применения ее для улучшения регенеративного препарата для пациентов с ожогами. Компания Avita Medical разработала препарат клеточной терапии для пациентов с ожогами. Вместо того, чтобы сшивать донорскую кожу для непосредственного нанесения на место ожога, устройство Avita дезагрегирует человеческую кожу на отдельные клетки, которые затем распыляются на место ожога. У молодых людей косметический результат превосходит стандартную пересадку кожи. Однако у пожилых людей этот подход может быть улучшен. Поэтому было протестировано добавление мРНК TERT в липидных наночастицах к дезагрегированным клеткам человеческой кожи перед их применением. В модели раны у иммунодефицитных мышей (которые не отторгают человеческую кожу) предварительные исследования показали, что LNP с TERT мРНК, добавленные к дезагрегированным клеткам человеческой кожи, повышают их теломеразную активность. Этот эффект был связан с увеличением количества клеток кожи человека в ране через неделю после применения, снижением маркеров старения и сигналов повреждения ДНК, а также увеличением маркеров пролиферации. Таким образом, было получено первое доказательство того, что LNP с мРНК TERT могут улучшить клеточную терапию [22].

Разработка вакцин против сердечной недостаточности. Болезнь Шагаса — основная причина сердечной недостаточности в Южной Америке. Болезнь распространяется насекомыми-переносчиками, известными в народе как «целующиеся клопы» (Triatominae) или «клопы-вампиры», которые кусают людей в область рта или глаз

во время сна. В довершение ко всему, они испражняются рядом с раной, что приводит к заражению патогеном *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Паразит проникает в ткани, размножается и, вырываясь из клеток в кровоток, заражает другие органы, включая сердце. В связи с этим была создана бивалентная вакцина против *T. cruzi*, применение которой в мышинной модели болезни Шагаса показало обнадеживающие результаты [23]. Клиническая разработка этой вакцины представляется оправданной, особенно учитывая, что переносчик распространяется на север в южные районы Соединенных Штатов.

Другая новая вакцина против сердечной недостаточности была создана на основе наблюдения за тем, как при сердечной недостаточности нарушается экспрессия белка-шаперонина HSP60 (белок теплового шока 60). Этот белок в норме экспрессируется в цитоплазме и помогает нормальному сворачиванию и переносу белков. Однако при сердечной недостаточности HSP60 транслоцируется на клеточную мембрану, вызывая воспалительные сигналы и апоптоз [24]. У пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалась повышенная экспрессия белка HSP60 и рост его концентрации в циркулирующей крови. Эти наблюдения позволили предположить, что aberrантная и повышенная экспрессия HSP60 может способствовать развитию сердечной недостаточности. В мышинной модели сердечной недостаточности (индуцированной хронической инфузией ангиотензина II и антагониста синтазы оксида азота L-NAME, а также диетой с высоким содержанием соли) наблюдалась повышенная экспрессия HSP60 в сердце и обнаруживался циркулирующий белок HSP60. Вакцина из рекомбинантного белка против HSP60 предотвращала развитие сердечной недостаточности у экспериментальных животных [25]. У мышей, получивших вакцину, значительно улучшились сердечная функция и размер камер, что дает основание для проведения дополнительных клинических исследований по установлению возможной связи циркулирующего HSP60 с сердечной недостаточностью у человека, а также доклинических испытаний мРНК-вакцины против циркулирующего HSP60.

Дальнейшие перспективы развития сердечно-сосудистой мРНК-терапии

Ряд новых интересных разработок, представленных ниже, позволит расширить возможности применения мРНК-терапевтических препаратов.

Усиливающий эффект. Самоусиливающиеся РНК (saRNAs, self-amplifying RNAs) способны к самовоспроизведению. Такие молекулы РНК могут передавать сообщение для создания целевого белка и кодировать РНК-зависимую полимеразу, которая копирует молекулу РНК. По сравнению со стандартной мРНК для производства того же количества терапевтического белка в ткань доставляется значительно меньше РНК [26]. Конструкции saRNA основаны на альфавирусе — одноцепочечном РНК-вирусе, который может хорошо самовоспроизводиться. Стандартная saRNA имеет два функциональных домена, один из которых кодирует терапевтический бе-

лок, а другой — кодирующую последовательность РНК-зависимой РНК-полимеразы, а также другие элементы, необходимые для репликации. Одним из основных препятствий для разработки конструкций saRNA является их большой размер. Синтез *in vitro* таких конструкций затруднен из-за abortивных транскриптов, а также фрагментации больших saRNA в процессе обработки. Трансамплифицирующая РНК частично решает эти проблемы, разделяя функции с помощью двух РНК-конструкций. Одна конструкция кодирует нужный белок, а другая — механизм самоамплификации, причем обе конструкции доставляются вместе для достижения самоамплификации [27].

Повышение стабильности. Одной из особенностей мРНК является ее недостаточная стабильность: деградация мРНК происходит в течение от нескольких минут до нескольких часов. Для некоторых приложений это полезно. Например, временный характер конструкции мРНК теломеразы повышает безопасность. мРНК существует несколько часов, а белок теломеразы, транслируемый с мРНК, — от 48 до 72 ч, что достаточно, чтобы вызвать заметное увеличение теломера, которое сохраняется еще долго после исчезновения белка теломеразы. Таким образом, мРНК-конструкция обладает устойчивым эффектом без риска иммортализации. Аналогично, вакцинная конструкция мРНК транзиторно генерирует антиген, при этом краткого представления антигена иммунной системе достаточно, чтобы вызвать выработку нейтрализующих антител, Т-клеточной цитотоксичности и Т-клеток памяти, которые обеспечивают иммунную защиту.

Однако для многих других сфер применения эфемерная природа мРНК является проблематичной и нуждается в стабилизации. Несколько повысить стабильность мРНК можно путем оптимизации кодонов, выбора 3' и 5' нетранслируемых областей в зависимости от ткани и использования длинного полиаденилированного хвоста. Например, можно сконструировать «умную РНК» на основе библиотеки микро-РНК конкретной ткани. В этом случае в 3' нетранслируемую область включается последовательность, которая облегчает сайленсинг микро-РНК в большинстве тканей, кроме той, в которой экспрессия желательна.

Другой путь стабилизации мРНК — модификация структуры мРНК, что может существенно увеличить продолжительность жизни конструкции. Например, циркуляризация мРНК заметно повышает стабильность. Циркулярная РНК устойчива к 3' и 5' экзонуклеазам, поскольку у нее нет конца. Внутренний сайт входа в рибосому позволяет рибосомальному механизму зацепиться за циркулярную РНК и транслировать ее в белок. Циркулярная РНК может сохраняться в течение нескольких дней, а, возможно, и недель. Такие конструкции могут генерировать терапевтические белки в течение более длительного времени, что необходимо для лечения хронических заболеваний. В одном из последних экспериментальных исследований, проведенных на мышах, эффективная защита сердца от хронической кардиоток-

сичности, вызванной доксорубицином, была достигнута с использованием циркулярной РНК, кодирующей рецептор инсулина [28].

Улучшение доставки. Имеющиеся в настоящее время липидные наночастицы (LNPs) очень хорошо подходят для вакцин. Действительно, есть некоторые доказательства того, что LNP могут действовать как адъювант, стимулируя местные воспалительные сигналы. В то время как этот низкий уровень воспалительной сигнализации может усилить действие вакцины, он нежелателен для лечения хронических заболеваний. Кроме того, при системной доставке LNPs в значительной степени секвестрируются в печени и селезенке. Эта особенность может быть полезна при лечении печеночных заболеваний, но нежелательна для лечения других органов.

Соответственно, в настоящее время значительные усилия направлены на совершенствование LNP путем снижения их токсичности и улучшения распределения по тканям. В связи с этим были разработаны лейкосомы, которые представляют собой LNPs с мембранными белками аутологических лейкоцитов, встроенными в наружную мембрану LNP. Исследования биораспределения показывают, что лейкосомы преимущественно внедряются в очаги воспаления. Показано, что лейкосомы превосходят стандартные LNPs в доставке терапевтического груза к атероматозным поражениям у гиперхолестеринемической мыши с дефицитом апо Е [29].

Иной подход предполагает маркировку внешней поверхности липосомальных наночастиц (LNPs) специфическими антителами. Пример данного метода был недавно представлен исследовательской группой, которая пометила LNP антителом, направленным против Т-клеток, для доставки мРНК, кодирующей химерный антигенный рецептор против активированных фибробластов [30]. В доклинической модели сердечного фиброза данные терапевтические LNP генерировали CAR-T клетки, что привело к уменьшению числа активированных фибробластов в сердце, сокращению сердечного фиброза и улучшению сердечной функции [31].

РНК-терапия в больницах: еще один шаг на пути к персонализированной медицине

Технология мРНК-терапевтических препаратов открывает новые возможности для персонализированной медицины, поскольку код терапевтического белка может быть быстро написан с помощью биологического программного обеспечения, а мРНК оперативно создана путем синтеза *in vitro* с использованием стандартного лабораторного оборудования на объектах с относительно небольшой площадью. Например, в академической больнице при Хьюстонском научно-исследовательском институте создан региональный центр РНК-терапии со сборочным конвейером для производства мРНК-терапевтических препаратов [32]. В центре работает команда ученых, способных разрабатывать новые подходы, создавать новые конструкции, синтезировать, очищать, лиофилизировать и инкапсулировать мРНК-конструкции в ЛНП. Имеется также производственная

площадка, отвечающая надлежащим требованиям производственной практики, которая позволяет генерировать терапевтическую мРНК для доклинических исследований и первых клинических испытаний. Кроме того, функционирует отделение клинических испытаний и большая больничная система, которая поддерживает клинические испытания фазы II и III.

Академические больницы призваны сыграть важную роль в развитии мРНК-терапевтических препаратов, в их создании и применении. Персонализированные методы лечения, такие как вакцины против рака, теперь действительно возможны при использовании мРНК-терапевтических препаратов, и их лучше всего создавать и применять в академических центрах, где пациент получает лечение. В этом случае биопсия или хирургическое удаление опухоли может сопровождаться секвенированием для выявления опухолевых антигенов. Эти знания позволяют генерировать мРНК-конструкции, кодирующие опухолевые антигены, для введения пациенту в качестве вакцины. Помимо создания персонализированных РНК-препаратов, региональные центры РНК-терапии могут участвовать в глобальном реагировании на пандемию как силы быстрого реагирования на локальную вспышку. Таким образом, медицина сегодня стоит на пороге нового терапевтического рубежа, полного перспективных и преобразующих методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sasso J.M., Ambrose B.J.B., Tenchov R. et al. The progress and promise of RNA medicine — an arsenal of targeted treatments. *J. Med. Chem.* 2022;65(10):6975–7015. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00024. Epub 2022 May 9. PMID: 35533054; PMCID: PMC9115888.
2. Zogg H., Singh R., Ro S. Current advances in RNA therapeutics for human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(5):2736. DOI: 10.3390/ijms23052736. PMID: 35269876; PMCID: PMC8911101.
3. Collén A., Berghem N., Carlsson L. et al. VEGFA mRNA for regenerative treatment of heart failure. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2022;21(1):79–80. DOI: 10.1038/s41573-021-00355-6
4. Center for RNA Therapeutics. 2022. [cited 2022 Oct 21]. [Electronic resource]. URL: www.houstonmethodist.org/rna-therapeutics
5. FDA Takes Key Action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. 2020. [cited 2022 Oct 24]. [Electronic resource]. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>
6. CEPI 2.0 and the 100 days mission. 2022. [cited 2022 Oct 24]. [Electronic resource]. URL: <https://100days.cepi.net/>
7. Terada Y., Kawachi K., Matsuura Y., Kamitani W. MERS coronavirus nsp1 participates in an efficient propagation through a specific interaction with viral RNA. *Virology.* 2017;511:95–105. DOI: 10.1016/j.virol.2017.08.026
8. Shehata M.M., Kandeil A., Mostafa A. et al. A recombinant influenza A/H1N1 carrying a short immunogenic peptide of MERS-CoV as bivalent vaccine in BALB/c mice. *Pathogens.* 2019;8(4):281. DOI: 10.3390/pathogens8040281
9. Karikó K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity.* 2005;23(2):165–75. DOI: 10.1016/j.immuni.2005.06.008
10. Geall A.J., Verma A., Otten G.R. et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(36):14604–9. DOI: 10.1073/pnas
11. Stewart D.J., Kutryk M.J.B., Fitchett D. et al. VEGF gene therapy fails to improve perfusion of ischemic myocardium in patients with advanced coronary disease: results of the NORTHERN trial. *Mol. Ther.* 2009;17(6):1109–15. DOI: 10.1038/mt.2009.70
12. Stewart D.J., Hilton J.D., Arnold J.M.O. et al. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF(121) (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. *Gene Ther.* 2006;13(21):1503–11. DOI: 10.1038/sj.gt.3302802
13. Zangi L., Lui K.O., von Gise A. et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nat. Biotechnol.* 2013;31(10):898–907. DOI: 10.1038/nbt.2682
14. Gan L.M., Lagerström-Fermér M., Carlsson L.G. et al. Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nat. Commun.* 2019;10(1):871. DOI: 10.1038/s41467-019-08852-4
15. Anttila V., Saraste A., Knuuti J. et al. Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020;18:464–472. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.05.030
16. Liu S., Tang L., Zhao X. et al. Yap Promotes Noncanonical Wnt Signals From Cardiomyocytes for Heart Regeneration. *Circ. Res.* 2021;129(8):782–797. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318966
17. Kapoor N., Liang W., Marbán E., Cho H.C. Direct conversion of quiescent cardiomyocytes to pacemaker cells by expression of Tbx18. *Nat. Biotechnol.* 2013;31(1):54–62. DOI: 10.1038/nbt.2465
18. Choudhury M., Black N., Alghamdi A. et al. TBX18 overexpression enhances pacemaker function in a rat subsidiary atrial pacemaker model of sick sinus syndrome. *J. Physiol.* 2018;596(24):6141–6155. DOI: 10.1113/JP276508. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30259525; PMCID: PMC6292813
19. Bai Y., Kan S., Zhou S. et al. Enhancement of the *in vivo* persistence and antitumor efficacy of CD19 chimeric antigen receptor T cells through the delivery of modified TERT mRNA. *Cell. Discov.* 2015;1:15040. DOI: 10.1038/celldisc.2015.40
20. Li Y., Zhou G., Bruno I.G. et al. Transient introduction of human telomerase mRNA improves hallmarks of progeria cells. *Aging Cell.* 2019;18(4):e12979. DOI: 10.1111/ace1.12979
21. Mojiri A., Walther B.K., Jiang C. et al. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice. *Eur. Heart J.* 2021;42(42):4352–4369. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab547
22. Chang D.F., Court K.A., Holgate R. et al. Telomerase mRNA enhances human skin engraftment for wound healing. *Adv. Healthc. Mater.* 2023;24:e2302029. DOI: 10.1002/adhm.202302029. Epub ahead of print. PMID: 37619534.
23. Dzul-Huchim V.M., Ramirez-Sierra M.J., Martinez-Vega P.P. et al. Vaccine-linked chemotherapy with a low dose of benznidazole plus a bivalent recombinant protein vaccine prevents the development of cardiac fibrosis caused by Trypanosoma cruzi in chronically-infected BALB/c mice. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022;16(9):e0010258. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010258
24. Kim S.C., Stice J.P., Chen L. et al. Extracellular heat shock protein 60, cardiac myocytes, and apoptosis. *Circ. Res.* 2009;105(12):1186–95. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209643
25. Youker K.A., Shen H., Bhimaraj A., Torre-Amione G. Abstract 11435: A new paradigm in therapy: a vaccine against the progression of heart failure. *Circulation.* 2021;144(1):A11435. DOI: 10.1161/circ.144.suppl_1.11435
26. Vogel A.B., Lambert L., Kinnear E. et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol. Ther.* 2018;26(2):446–455. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.11.017
27. Beissert T., Perkovic M., Vogel A. et al. A Trans-amplifying RNA vaccine strategy for induction of potent protective immunity. *Mol. Ther.* 2020;28(1):119–128. DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.09.009
28. Lu D., Chatterjee S., Xiao K. et al. A circular RNA derived from the insulin receptor locus protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Eur. Heart J.* 2022;43(42):4496–4511. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac337
29. Boada C., Zinger A., Tsao C. et al. Rapamycin-loaded biomimetic nanoparticles reverse vascular inflammation. *Circ. Res.* 2020;126(1):25–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119

30. Rurik J.G., Epstein J.A. Uniting disciplines to develop therapeutics: targeted mRNA lipid nanoparticles reprogram the immune system *in vivo* to treat heart disease. *DNA Cell. Biol.* 2022;41(6):539–543. DOI: 10.1089/dna.2022.0171
31. Rurik J.G., Tombácz I., Yadegari A. et al. CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury. *Science.* 2022;375(6576):91–96. DOI: 10.1126/science.abm0594. PMID: 34990237; PMCID: PMC9983611.32.

Поступила 18.01.2024

Принята в печать 23.01.2024

Информация об авторах

Айтбаев Кубаныч Авеневич — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии и иммунологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; профессор кафедры терапии №2 медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского университета имени Б.Н. Ельцина, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Information about the authors

Kubanych A. Aitbaev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology and Immunology of the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Member of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Ilkhom T. Murkamilov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev; Professor of the Department of Therapy No. 2 of the Medical Faculty of the Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Chairman of the Board of the Society of Specialists in Chronic Kidney Disease of Kyrgyzstan, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Viktor V. Fomin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy No. 1 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activities, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Тарасов Р.В.^{1,2,3}, Захарова А.М.², Тихонов А.М.¹, Красникова Е.В.¹, Садовникова С.С.¹, Багиров М.А.^{1,3}

ЛИМФОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

²Московский медицинский университет «РЕАВИЗ», Москва, Россия

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Одной из актуальных проблем в лечении туберкулеза является непереносимость противотуберкулезных препаратов, в связи с чем ведется поиск наиболее эффективного метода доставки лекарств к очагу воспаления. Проведен обзор литературных источников, содержащихся в базах данных РИИЦ, Google Scholar, PubMed, Scopus за период с 1984 по 2020 г., посвященных применению эндолимфатической терапии в лечении пациентов с туберкулезом различных локализаций. Анализ показал, что эффективность эндолимфатического введения противотуберкулезных средств позволяет улучшить результаты лечения пациентов с прогрессирующим туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, лимфотропная терапия; химиотерапия; персонализированный подход.

Для цитирования: Тарасов Р.В., Захарова А.М., Тихонов А.М., Красникова Е.В., Садовникова С.С., Багиров М.А.

Лимфотропная терапия в лечении туберкулеза. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):593–601.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-593-601>

Для корреспонденции: Тарасов Руслан Вячеславович — e-mail: etavnai@yandex.ru

**Ruslan V. Tarasov^{1,2,3}, Alexandra M. Zakharova², Alexey M. Tikhonov¹,
Elena V. Krasnikova¹, Svetlan .S. Sadovnikov^{1,3}, Mammed A. Bagirov^{1,3}**

LYMPHOTROPIC THERAPY IN TUBERCULOSIS TREATMENT

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

²Moscow Medical University “Reaviz”, Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

One of the current issues in tuberculosis treatment is the intolerance to anti-tuberculosis drugs, which drives the search for the most effective method of delivering medications to the site of inflammation. A review of literature sources from the databases RSCI, Google Scholar, PubMed, and Scopus, covering the period from 1984 to 2020, was conducted, focusing on the use of endolymphatic therapy in patients with tuberculosis of various localizations. The analysis showed that the effectiveness of endolymphatic administration of anti-tuberculosis agents improves treatment outcomes for patients with progressive tuberculosis.

Key words: tuberculosis, lymphotropic therapy, chemotherapy, personalized approach.

For citation: Tarasov R.V., Zakharova A.M., Tikhonov A.M., Krasnikova E.V., Sadovnikova S.S., Bagirov M.A. Lymphotropic therapy in the treatment of tuberculosis. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):593–601.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-593-601>

For correspondence: Ruslan V. Tarasov — e-mail: etavnai@yandex.ru

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

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the research topic 0515-2019-0017 “Development of surgical methods for the treatment of widespread tuberculosis of the respiratory system and the osteoarticular system”.

Received 26.02.2024

Accepted 26.03.2024

Одной из самых частых проблем, с которой сталкивается специалист-фтизиатр является выбор пути введения противотуберкулезного препарата [1–4]. При проведении противотуберкулезной терапии нередко проявляются признаки непереносимости препаратов, возможно обострение сопутствующих заболеваний [5–7], в связи с чем возникает необходимость отмены курса химиотерапии, что может привести к развитию лекарственной устойчивости возбудителя и прогрессированию туберкулеза [8].

В связи с ростом распространенного туберкулеза органов дыхания с множественной (МЛУ)/широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью возбудителя первоочередной задачей фтизиохирургов считается повышение

эффективности лечения за счет хирургической санации очага инфекции. Сложность выполнения данной задачи связана как с распространенным характером заболевания, так и с ограничением возможностей лекарственного лечения при МЛУ-ШЛУ у микобактерий туберкулеза, при этом эффективность хирургического лечения также снижается.

Для решения этой задачи идет поиск наиболее эффективного метода доставки препарата в очаг поражения, то есть необходимо подобрать не только корректную схему химиотерапии, но и выбрать наиболее эффективную форму введения препарата [9].

Цель исследования: проанализировать актуальные данные литературы, посвященные повышению эффек-

тивности лечения пациентов с туберкулезом различных локализаций за счет выбора оптимального пути введения лекарственных препаратов в периоперационном периоде.

Проведен систематический обзор отечественных и зарубежных исследований, посвященных эндолимфатическому введению лекарственных средств при туберкулезе.

Эффективность медикаментозного лечения любого инфекционного заболевания, в том числе и туберкулеза, зависит от концентрации лекарственных средства в крови и очаге патологического процесса (легкие, костная ткань, мягкие ткани, почки, органы репродуктивной системы и др.), длительности терапии, наличия сопутствующих патологий [10].

Согласно анализу, при внутривенном введении быстро достигается максимальная концентрация препарата в крови, но часто развиваются нежелательные побочные реакции [11]. Их частоту можно уменьшить путем изменения скорости введения препаратов, но не всегда этого достаточно. При пероральном применении лекарства в связи с рядом последовательных трансформаций терапевтический эффект может зависеть от скорости высвобождения вещества из лекарственной формы, влияния pH желудочного сока и ряда других факторов. Авторы поясняют, что в отличие от внутривенного введения пероральное не позволяет быстро достичь нужной концентрации в очаге поражения, а частота нежелательных реакций весьма вариабельна.

В конце XX в. группой ученых предложен метод эндолимфатической терапии (ЭЛТ), первое упоминание о котором в литературе датировано 1982 г. в сборнике «Практическая лимфология» [12], в 1984 г. была опубликована коллективная монография «Эндолимфатическая антибиотикотерапия» [13], а 20 декабря 1985 г. постановлением Минздрава СССР (протокол №22) метод разрешен для использования в клинической практике.

Авторами отмечена ведущая роль лимфатической системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний, так как распространение бактерий и токсинов происходит в основном по лимфатическому руслу [14]. В лимфоузлах (ЛУ), происходит задержка возбудителей и создается «токсическое депо», поэтому эндолимфатическое введение антибиотиков вызывает интерес у многих авторов [15–19], которые единодушны во мнении, что лекарственное насыщение ЛУ позволяет создавать высокие концентрации препаратов на путях движения бактериальных факторов, улучшить реологические свойства лимфы, что уменьшает вероятность абсцедирования воспалительных инфильтратов, то есть эндолимфатический путь введения лекарственных препаратов является одним из самых действенных и надежных способов [5, 8, 16, 20–22].

Авторы предлагают деление методики ЭЛТ на прямую и непрямую лимфотропную терапию [23]. Прямая ЭЛТ заключается в катетеризации лимфатического сосуда хирургом с применением микрохирургической техники. Метод предложен преимущественно для лечения

крайне тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний, таких как перитонит и сепсис. Непрямой метод ЭЛТ не предполагает оперативного вмешательства и используется преимущественно при лечении воспалительных процессов меньшей степени тяжести.

Согласно исследованию, данный метод обеспечивает высокую и длительную концентрацию лекарственных средств в центральной лимфатической системе, что крайне важно при воспалительном процессе и нахождении в лимфе микроорганизмов [24].

В ряде работ подчеркивается, что лимфатическая система легких и средостения является мишенью для микобактерий туберкулеза, так как они липофильны и лимфотропны [13, 21, 25, 26]. Иммунокомпетентные клетки становятся для них питательной средой и даже инкубатором, поэтому достигается положительный результат при эндолимфатическом введении противотуберкулезных препаратов, так как они поступают в патологический очаг и напрямую воздействуют на него, давая возможность в значительной степени сократить курс инъекций. Многие исследователи отмечают преимущества непрямого метода ЭЛТ: высокую терапевтическую эффективность по сравнению со стандартным введением противотуберкулезных лекарственных препаратов [27], сокращение длительности интенсивной фазы лечения туберкулеза до 6 мес. [26], предупреждение развития лекарственной устойчивости возбудителя и нежелательных реакций [28], а также уменьшение остаточных изменений [29]. Прямой метод ЭЛТ не нашел применения во фтизиатрии в связи с длительностью терапии, трудностью выполнения и необходимостью хирургического вмешательства.

Актуальным на сегодняшний день является комплексный подход в лечении туберкулеза. Не последнюю роль в нем играет хирургическое лечение, для достижения эффективности которого требуется качественная предоперационная подготовка [13].

В поиске оптимального лечения пациентов с распространенным деструктивным туберкулезом легких проведен анализ литературы для обнаружения преимуществ и недостатков ЭЛТ при туберкулезе.

В своих работах Ю.М. Левин [12] выделял несколько преимуществ данного способа введения, а именно:

- повышение эффективности действующих веществ, благодаря увеличению их в тканях;
- увеличение барьерной функции лимфатических узлов ввиду активизации детоксикационных возможностей лимфоузлов и восстановлению иммунитета;
- создание щита лимфогенной миграции клеток;
- снижение токсического воздействия лекарственных препаратов;
- общая и регионарная стимуляция лимфатического дренажа органов и тканей как метода очистки внеклеточного пространства от продуктов распада.

С.В. Дзасохов и соавт. в 1987 г. [30] в своих работах применили эндолимфатическую терапию в лечении деструктивного туберкулеза легких. Лечебную смесь

готовили непосредственно перед введением путем смешивания до полного растворения раствора декстрана с 10 суточными дозами препарата (изониазида или канамицина). Затем в промежутке между большим и указательным пальцами пациента выполняли внутритканевую инъекцию 1% раствора метиленовой синьки с 2% раствором новокаина (1 : 1) для определения локализации лимфатического сосуда. После под местной анестезией 2% раствором новокаина делали разрез в продольном направлении, скелетировали лимфатический сосуд с помощью двух глазных пинцетов, пунктировали иглой и вводили приготовленный препарат. У всех пациентов отмечался хороший эффект лечения: рассасывание инфильтрации, прекращение бактериовыделения в более короткие сроки. В связи с депонированием препарата в лимфатическом русле были введены повышенные дозы, которые дольше сохранялись и имели меньшую концентрацию в крови [30].

В своем исследовании В.В. Полтавцева и соавт. [6] использовали эндолимфатическое введение лекарственного препарата (ЭЛТ) для лечения различных клинических форм туберкулеза. При стандартном режиме терапии в течение 6 мес. положительной динамики не наблюдалось. Эндолимфатическое введение препаратов (канамицин 1,0, 10% изониазид 5,0, рифампицин 0,15) проводилось под местным обезболиванием (проводниковая паравerteбральная анестезия) подкожно паравerteбрально, чередуя межреберья, и парастернально до 3 раз в неделю курсом до 12 инъекций. Перед непосредственным введением антибиотиков изначально смешивались гепарин и глюкоза, которые способствовали увеличению в размерах лимфатических сосудов и приводили к ускоренному всасыванию препарата [5].

Авторами показано, что при неэффективном лечении инфильтративного туберкулеза с использованием стандартной химиотерапии спустя 6 мес. было принято решение перевести пациентов на курс не прямой лимфотропной терапии по 1 инъекции в неделю. Спустя 7 дней у них наблюдалось улучшение самочувствия, исчезновение симптомов интоксикации и прекращение бактериовыделения. Через год прослеживалась стабилизация процесса в виде рассасывания инфильтрации, закрытия фокусов распада в очагах и редукция крупных полостей по данным рентгенологических методов исследования, а также прекращалось бактериовыделение. С помощью ЭЛТ авторам удалось осуществить эффективный, технически доступный и лишенный токсических свойств безопасный курс химиотерапии туберкулеза легких.

При фиброзно-кавернозном лекарственно устойчивом туберкулезе (ФКТ) длительность терапии для достижения эффекта отличалась: спустя 1 мес. ЭЛТ отсутствовала рентгенологическая динамика в отношении полостей распада, лишь уменьшалась перикавитарная инфильтрация. Для клинического излечения, закрытия крупных полостей и исхода в пневмофиброз авторами отмечена необходимость повторных курсов ЭЛТ препаратами, к которым сохранена чувствительность ми-

кобактерий, в сочетании с пероральным приемом двух препаратов резерва курсом 4–6 мес. [5, 6].

В последнее время в структуре заболеваемости вне-легочного туберкулеза увеличивается распространенность туберкулеза периферических лимфатических узлов [31]. С целью создания высокорезультативного терапевтического эффекта В.П. Петухов и Д.Б. Цоктаев [32] в 2008 г. использовали способ лимфотропной терапии, при котором введение лекарственных средств осуществлялось в шейную и подвздошно-паховую область. Для проведения не прямой лимфотропной терапии использовали 10% раствор изониазида из расчета 8 мг на 1 кг массы пациента. Перед введением препарата проводили стимуляцию движения лимфы, используя болюсное введение смеси, в состав которой входили 2500 ЕД гепарина и 6–8 мл 0,25% раствора новокаина. После введения изониазида тут же осуществляли аппликацию пораженных лимфатических узлов раствором димексида (диметилсульфоксида) с 0,45 г рифампицина. Применение димексида обуславливалось его способностью проникать через биологические барьеры, увеличивая всасывание и расширяя действие лекарственных препаратов [4]. При этом димексид обладает антиоксидантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами [5], что снижает риск избыточного фиброзирования ткани легкого. Аппликации выполнялись 5 дней в неделю, также ежедневно применялись еще два противотуберкулезных препарата, которые выбирались в зависимости от переносимости пациентом. Общий курс лечения составлял 8 нед. под контролем показателей свертывающей системы крови. В результате лечения был достигнут выраженный положительный клинический эффект в виде уменьшения проявлений интоксикации и уменьшения периферических лимфатических узлов. Благодаря данному методу 6 пациентам из исследования удалось избежать операции. Остальным пациентам проводились лимфаденэктомия, абсцессэктомия или фистулэктомия. В послеоперационном периоде в связи с явлениями периаденита, пациентам продолжалась ЭЛТ в течение 1,5 нед. с последующим переводом на стандартный режим терапии. Авторы утверждают, что использование модифицированной не прямой лимфотропной терапии позволило сократить сроки лечения и избежать рецидивов заболевания [33].

А.В. Асеев и соавт. в 2008 г., А.В. Захаров в 2009 г. рекомендовали метод ретростернального введения лимфотропной терапии. Проведение процедуры достаточно просто, не требует особой подготовки медицинского персонала и специализированного оборудования. Выбранный в соответствии с чувствительностью возбудителя препарат через день вводился под местной анестезией в загрудинное пространство в области яремной вырезки. В качестве лимфотропного носителя был использован полиглюкин. Курс лечения составлял 30–40 доз. По результатам исследования больные хорошо переносили процедуру, симптомы интоксикации купировались через 2–3 нед., а также наступало закрытие

полостей распада, отмечалось прекращение бактериовыделения и полное рассасывание очаговых изменений раньше по сравнению со стандартной химиотерапией [17, 34, 35].

А.В. Казаков в 2011 г. [36] вводил противотуберкулезные лекарственные средства (канамицин, изониазид и комплексную лимфотропную смесь (ЛС), содержащую 5 000 ЕД гепарина и до 35 мл раствора лидокаина с новокаином) с ронколейкином (125 000 ЕД) на стороне пораженного легкого путем инфильтрации клетчаточного пространства в ретростернальной и аксиллярной зонах. Выбор ронколейкина был обусловлен его ролью в процессе инициации и развития иммунного ответа. Ронколейкин в сочетании с лимфотропной смесью использовали 3 раза в неделю. Данный метод помогает напрямую доставлять препараты к туберкулезному очагу и снижать количество вещества в печени и токсическое воздействие на нее, реализуя эффективный, практичный и безопасный курс химиоиммунотерапии. Эффективность проводимой терапии с ронколейкином по показателю абацилирования выше на 18,5–19,2% по сравнению со стандартным путем введения, а по заживлению полостей распада — на 43,2–47,2% [36].

К.А. Авдиенко и соавт. в 2016 г. [37] предложили проведение специфической лекарственной химиотерапии перибронхиально во время трахеобронхоскопии. Благодаря образованию лекарственного депо в клетчатке средостения, лекарственная смесь лимфогенным путем проникала в патологический процесс, минуя биотрансформацию в печени, что позволило подготовить к операциям группу пациентов, имеющих хронически текущий туберкулез органов дыхания и лекарственную устойчивость возбудителя [27, 37–41].

В рандомизированном исследовании, выполненном И.А. Морозовым, В.Ю. Мишиным и соавт. в 2016 г. [15, 42], было показано эффективное использование регионарного лимфотропного введения лекарственных препаратов при кавернозном туберкулезе. При данном методе, как отмечали и другие авторы, достигается высокая концентрация препаратов в крови и в легких и наблюдается высокий процент закрытия каверн [42].

М.Ф. Губкина в 1996 г. [43] применяла способ лимфотропной химиотерапии в лечении туберкулеза у подростков. Данная возрастная группа имеет свои физиологические и психологические особенности. Особенность течения туберкулеза у подростков — это склонность к формированию распространенных процессов с распадом и бактериовыделением. Поэтому был выбран способ эндолимфатического введения препаратов, который имеет высокую клиническую эффективность, более короткие сроки реализации. Препарат вводили в подкожную клетчатку претрахеальной зоны, субаксиллярной области на стороне поражения, зоны проекции мечевидного отростка, но ежедневно изменяли локализацию введения. Суточная дозировка содержала: 10% раствор изониазида или канамицина в расчете на массу тела. Для улучшения реологических свойств лимфы использовался гепарин. Объем вводимой жидко-

сти составил 20 мл, в состав которой входило 5000 ЕД гепарина и 9 мл 0,25% раствора новокаина в одном шприце и противотуберкулезный препарат в суточной дозировке и 10 мл 0,25% раствора новокаина во втором. Курс составлял от 1 до 3 мес., исходя из клинической и рентгенологической динамики патологического процесса. Лимфотропное введение противотуберкулезных лекарственных препаратов пациентам подросткового возраста способствует увеличению эффективности химиотерапии: быстро достигается прекращение бактериовыделения, прекращаются симптомы интоксикации, наблюдается интенсивное рассасывание инфильтративных изменений. В результате сокращается длительность стационарного лечения не менее, чем на 3 мес., что является одним из ключевых преимуществ для данной группы пациентов [43, 44].

Известно, что при различных формах внелегочного туберкулеза зачастую используются стандартные способы введения противотуберкулезной терапии. Стоит упомянуть несколько внелегочных форм туберкулеза, при которых была использована лимфотропная химиотерапия [45].

Туберкулез почек и мочевых путей занимает первое место среди внелегочных форм туберкулеза и составляет 30–40%, а у 80% пациентов, которые имеют туберкулез мочевой системы, может развиваться туберкулез мочевого пузыря [46]. Как правило туберкулез мочеполювой системы развивается спустя 8–10 лет после выявления легочной формы заболевания, а иногда совместно с ним и/или костно-суставным туберкулезом [46]. Зачастую происходит его поздняя диагностика, которая приводит к инвалидизации пациентов трудоспособного возраста. Поэтому данный вопрос имеет огромную значимость как медицинскую, так и социальную. Причиной обращения пациента за медицинской помощью при туберкулезном поражении мочевого пузыря, как правило, является дизурия при воспалении слизистой оболочки мочевого пузыря. По данным Е.В. Кульчавеня в 1995 г. [47] результативность лечения туберкулеза мочевого пузыря достаточно низка: только у 42,1% пациентов удалось достичь излечение, при этом у 57,9% пациентов развивались посттуберкулезная цисталгия (36,8%) или сморщивание мочевого пузыря (21,1%).

Е.В. Кульчавеня и соавт. в 2009 г. [47] предложили региональное не прямое лимфотропное введение противотуберкулезных препаратов для повышения эффективности лечения. По мнению авторов, данный метод препятствует развитию посттуберкулезной цисталгии и последующего микроцистита, а также способствует регрессу воспалительных изменений. Методика предложенного авторами лечения состоит в эндолимфатическом введении изониазида в сочетании с применением рифампицина в составе лекарственной смеси (50 мл 0,5% новокаин + 0,6 рифампицин + 5 мл димексид) в виде микроклизмы. В результате лечения количество мочеиспусканий у пациентов снизилось в 4,3 раза, при этом объем мочевого пузыря увеличился в 4,7 раза, стоит отметить, что ни у одного пациента не образо-

Способы проведения лимфотропной терапии и их эффективность по данным различных авторов

Methods of lymphotropic therapy and their effectiveness according to various authors

Авторы Authors	Год Year	Способ введения Method of administration	Число пациентов Number of patients	Прекращение бактериовыделения, % Cessation of bacterial excretion, %	Закрытие полостей распада, % Closure of cavities, %	Срок лечения, мес. Duration of treatment, months
Дзасохов С.В. [30] Dzasokhov S.V.	1987	Лимфотропная терапия с введением первым межпальцевым промежутке Lymphotropic therapy via the first interdigital space	16	91,0%	87,0%	3–4
Губкина М.Ф. [43] Gubkina M.F.	1996	Pre-tracheal administration	132	90,4%	66,7%	3
Петухов В.П., Цоктоев Д.Б. [32] Petukhov V.P., Tsoktoev D.B.	2008	Введение в шейную и подвздошно-паховую область Administration in the cervical and iliac-femoral areas	8	-	-	5
Захаров А.В. [34, 35] Zakharov A.V.	2009	Ретростеральная лимфотропная химиотерапия Retrosternal lymphotropic chemotherapy	324	на 36,0% выше 36.0% higher	на 29,7% выше, чем при стандартном введении 29.7% higher	6
Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. [47] Kulchavenya E.V., Brizatyuk E.V., Khomyakov V.T.	2009	Региональное не прямое лимфотропное введение + ректальное введение Regional indirect lymphotropic administration + rectal administration	26	-	-	-
Казаков А.В. [36] Kazakov A.V.	2011	Введение в ретростеральную клетчатку в сочетании с ронколейкином Administration in the retrosternal tissue combined with Roncoleukin	122	-	На 43,2% и 47,2% увеличивается эффективность Efficiency increased by 43.2% and 47.2%	6
Ширинкина А.Е. и соавт. [50] Shirinkina A.E. et al.	2015	Введение в надлобковые, паховые, перианальные и околопозвоночные лимфоузлы Administration into the supra- pubic, inguinal, perianal, and paravertebral lymph nodes	66 (30 с первичным бесплодием, 36 с вторич- ным) 66 (of which: 30 — with pri- mary infertil- ity, 36 — with secondary)	-	-	3–4
Асеев А.В., Миляев А.А. [34] Aseev A.V., Milyaev A.A.	2015	Введение в ретростеральную клетчатку у больных туберкулезом/ВИЧ-инфекцией Administration in the retrosternal tissue in patients with tuberculosis/HIV	32	89%	83,7%	2–3
Авдиенко К.А., Краснов В.А. [37] Avdienko K.A., Krasnov V.A.	2016	Перибронхиальная лимфотропная химиотерапия Peribronchial lymphotropic chemotherapy	99	46,9%	13,1%	3,5
Морозов И.А., Мишин В.Ю., Мишина А.В. [15] Morozov I.A., Mishin V.Yu., Mishina A.V.	2016	Парентеральное (региональное лимфотропное и внутривенное) введение Parenteral (regional lympho- tropic and intravenous) administration	80	92,5%	80%	3

вался истинный микроцистис. Представленный способ помогает добиться стойкого купирования дизурии, расширения объема мочевого пузыря, препятствует образованию истинного микроцистиса и, главное, легко переносится пациентами [47].

При генитальном туберкулезе, который чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста, как описывают авторы, микобактерии поражают маточные трубы, эндометрий, миометрий, шейку матки, влагалище, вульву [48]. Несвоевременная диагностика и лечение приводят к формированию спаечного процесса и образованию синехий в маточных трубах и, как следствие этого — к бесплодию [48, 49].

Лимфотропная терапия достойно зарекомендовала себя в лечении генитального туберкулеза. По данным А.Е. Ширинкиной и соавт. [50], использовавших непрямую эндолимфотическую терапию, было отмечено создание в лимфатической системе длительной высокой концентрации лекарственных препаратов, что позволило усилить лимфатический дренаж тканей. Основная задача, которая была поставлена авторами — восстановление фертильной функции у женщин детородного возраста. На фоне стандартной противотуберкулезной терапии лимфотропно вводили лекарственную смесь, в которую входила суточная доза изониазида, смешанная с 2500 ЕД гепарина и 0,25% раствором новокаина общим объемом 15 мл, на протяжении 30 дней ежедневно и 10 инъекций через день. Общий курс включал 40 инъекций. Смесь вводили в 4 региональные лимфатические зоны: надлобковые, паховые, перианальные и окологривочные на уровне 2–4 поясничных позвонков в одну точку в день подкожно, чередуя точки. Одновременно или после окончания курса лимфотропного введения изониазида лимфотропно вводили 60 мг глутоксида, смешанного с 2500 ЕД гепарина и 10 мл 0,25% раствора новокаина и вводили в те же точки, чередуя их между собой и с точками введения изониазида. Курс лечения составлял 20 инъекций. Предложенный способ, согласно мнению авторов, способствует предупреждению развития спаечного процесса маточных труб и полости матки, восстановлению детородной функции женского организма при отсутствии побочных эффектов от изониазида. По истечении курса лечения были достигнуты основные клинические эффекты: предотвращение формирования спаечного процесса маточных труб и полости матки, повышалась вероятность наступления беременности [51, 52].

Рассматривая основные способы проведения лимфотропной терапии и их эффективность (по данным доступных литературных источников), можно сделать вывод, что в лечении туберкулеза легких все представленные способы эндолимфатического введения лекарственных препаратов обладают хорошей эффективностью и результативностью. Средняя эффективность по представленным методам составляет порядка 80%. При этом важно отметить, что данный показатель эффективности характерен как для легочной, так и для внелегочных форм туберкулеза.

Заключение

Представленный анализ литературы показывает, что клиническая эффективность эндолимфатического введения комплекса противотуберкулезных средств позволяет улучшить результаты лечения пациентов с прогрессирующим туберкулезом, как за счет доставки химиопрепаратов непосредственно к очагу поражения, так и за счет нормализации функций иммунной системы, а также предупреждает развитие лекарственно-устойчивого туберкулеза, побочных действий препаратов и уменьшает остаточные изменения перенесенного туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках темы НИР 0515-2019-0017 «Разработка хирургических методов лечения распространенного туберкулеза органов дыхания и костно-суставной системы».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15–24. Nechaeva O.B. The epidemic situation of tuberculosis in Russia. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(8):15–24. (In Russian)].
2. Пантелеев А. М., Иванов А.К., Виноградова Е.Н. Применение регионарной лимфотропной терапии в лечении туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных лиц. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004;6:26–28. [Panteleev A.M., Ivanov A.K., Vinogradova E.N. The use of regional lymphotropic therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals. *Problems of tuberculosis and lung diseases* 2004;6:26–28. (In Russian)].
3. Bone C.R., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997;112:235–242.
4. Васильева И.А. и др. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(6):9–21. [Vasilyeva I.A. et al. Morbidity, mortality and prevalence as indicators of the burden of tuberculosis in WHO regions, countries of the world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(6):9–21. (In Russian)].
5. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа. 2007:512. [Perelman M.I. Phthisiology. National leadership. Moscow. GEOTAR-Media. 2007:512. (In Russian)].
6. Патент РФ на изобретение № RU 2 281 093 C2: № 2004132065/14: заявл. 11.02.2004; опубл. 08.10.2006. Полтавцева В.В., Чубарян В.Т., Полтавцева Е.Г. Способ не прямой регионарной лимфотропной химиотерапии инфильтративного, деструктивного и лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. [Patent of the Russian Federation for invention No. RU 2 281 093 C2: No. 2004132065/14: application 11.02.2004 : publ. 08.10.2006. Poltavtseva V.V., Chubaryan V.T., Poltavtseva E.G. Method of indirect regional lymphotropic chemotherapy for infiltrative, destructive and drug-resistant pulmonary tuberculosis. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2281093C2/ru> Accessed 02/26/2024
7. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапии туберкулеза. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2016;3:141–146. [Wolf S.B. Undesirable adverse reactions to tuberculosis chemotherapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2016;3:141–146. (In Russian)].
8. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты. *Вестник современной клинической медицины*. 2010;3(1):16–21. [Mordyk A.V. Frequency and pathogenesis of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Bulletin of Modern Clinical Medicine*. 2010;3(1):16–21. (In Russian)].
9. Пристайко Я.И. Эндолимфатическое введение препаратов и хирургическое лечение больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких. *Клин. хир.* 1997;(2):7–9.

- [Priestaiko Ya.I. Endolymphatic administration of drugs and surgical treatment of patients with widespread destructive pulmonary tuberculosis. *Klin. Hir.* 1997;(2):7–9. (In Russian)].
10. Сычев Д.А., Долженкова Л.С., Прокурова В.К. Клиническая фармакология. Общие вопросы клинической фармакологии: практикум. Учебное пособие. Под ред. В.Г. Кукуеса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013. [Sychev D.A., Dolzhenkova L.S., Prozorova V.K. Clinical pharmacology. General issues of clinical pharmacology: a practical course. Textbook. Edited by V.G. Kukes. M. GEOTAR-Media. 2013 (In Russian)].
 11. Клиническая фармакология: национальное руководство. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукуеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М. ГЭОТАР-Медиа. 2014. [Clinical pharmacology: national guidelines. Edited by Yu.B. Belousov, V.G. Kukes, V.K. Lepakhin, V.I. Petrov. M. GEOTAR-Media. 2014. (In Russian)].
 12. Практическая лимфология. Под ред. Ю.М. Левина. Баку. Maarif. 1982:302. [Practical lymphology. Edited by Yu.M. Levin. Baku. Maarif. 1982:302. (In Russian)].
 13. Панченков Р.Т., Выренков Ю.Е., Ярема И.В., Щербак Э.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия. М. Медицина. 1984:240. [Panchenkov R.T., Vyrenkov Y.E., Yarema I.V., Shcherbakova E.G. Endolymphatic antibiotic therapy. M.: Medicine. 1984:240. (In Russian)].
 14. Бородин Ю.И. Лимфология как интегративная медико-биологическая наука. *Вестник лимфологии.* 2009(4):6–9. [Borodin Yu.I. Lymphology as an integrative medical and biological science. *Bulletin of Lymphology.* 2009(4):6–9. (In Russian)].
 15. Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Мишина А.В. Эффективность различных методов введения противотуберкулезных препаратов во ИБ режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств. *Практическая медицина.* 2011;3(51):63–67. [Mishin V.Yu., Myakisheva T.V., Mishina A.V. The effectiveness of various methods of administration of antituberculosis drugs in the IIB chemotherapy regimen in newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis from the standpoint of evidence medicine. *Practical medicine.* 2011;3(51):63–67. (In Russian)].
 16. К применению лимфотропной терапии при лечении туберкулеза легких у детей и подростков. *Профилактика туберкулеза и его осложненных форм у детей и подростков: Сборник научных трудов СХУ.* М. 1989:100. [To the use of lymphotropic therapy in the treatment of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Prevention of tuberculosis and its complicated forms in children and adolescents: Collection of scientific papers XII.* M. 1989:100. (In Russian)].
 17. Денисенко А.П. Метод эндолимфатического введения туберкулостатических препаратов в лечении туберкулеза. Военно-медицинский журнал. 1996;7:57–58. [Denisenko A.P. Method of endolymphatic administration of tuberculostatic drugs in the treatment of tuberculosis. *Military medical journal.* 1996;7:57–58. (In Russian)].
 18. Иванюта О.М., Коваленко Н.Н. Эффективность различных методов введения химиопрепаратов у больных деструктивным туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза.* 1983;2:40–43. [Ivanyuta O.M., Kovalenko N.N. The effectiveness of various methods of administration of chemotherapy drugs in patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis problems.* 1983;2:40–43. (In Russian)].
 19. Левин Ю.М. Общеклиническая лимфология. *Медицинская газета.* 29.05.1994;39:8. [Levin Yu.M. General clinical lymphology. *Medical newspaper.* 05/29/1994;39:8. (In Russian)].
 20. Бармина Н.А. Непрямая лимфотропная терапия иммунокорректором ронколейкином при лечении туберкулеза легких у детей и подростков. *Пермский медицинский журнал.* 2006;4. [Barmina N.A. Indirect lymphotropic therapy with the immunocorrector roncoleukin in the treatment of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Perm Medical Journal.* 2006;4. (In Russian)].
 21. Шпрыков А.С. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и возникновении туберкулеза и других легких заболеваний. Нижний Новгород. Изд-во НижГМА. 2009:187–194. [A.S. Shprykov editor. Modern trends in epidemiology, diagnosis and occurrence of tuberculosis and other lung diseases. Nizhny Novgorod. NizhGMA Publishing House. 2009:187–194. (In Russian)].
 22. Кроткова Е.Н., Гельберг С., Вольф Б. Применение Ронколейкина лимфотропно в терапии распространенных форм туберкулеза легких и его влияние на показатели клеточного иммунитета. *Журнал ГрГМУ.* 2004;3(7):62–64. [Krotkova E.N., Gelberg S., Wolf B. The use of Roncoleukin lymphotropically in the treatment of common forms of pulmonary tuberculosis and its effect on cellular immunity. *GrSMU Journal.* 2004;3(7):62–64. (In Russian)].
 23. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Выренков Ю.Е. Руководство по клинической лимфологии. М. Полимаг. 2001:158. [Efimenko N.A., Chernekhovskaya N.E., Vyrenkov Yu.E. Guidelines for clinical lymphology. M. Polymag. 2001:158. (In Russian)].
 24. Рогов К.Н., Кукушкина Е.К. Ретроостеральное лимфотропное введение химиопрепаратов при лекарственно устойчивом туберкулезе легких. *Вестник РГМУ.* 2009;3. [Rogov K.N., Kukushkina E.K. Retrosternal lymphotropic administration of chemotherapy drugs in drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Bulletin of the Russian State Medical University.* 2009;3. (In Russian)].
 25. Пеленева И.М., Гаряева Н.А., Бурухина Л.В. и др. Оптимизация непрямого эндолимфатического введения изониазида при туберкулезе легких. *Проблемы туберкулеза.* 2002;11:24–26. [Peleneva I.M., Goryaeva N.A., Burukhina L.V. et al. Optimization of indirect endolymphatic administration of isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis problems.* 2002;11:24–26. (In Russian)].
 26. Буянов В.М., Данилов К.Ю., Радзиховский А.П. Лекарственное насыщение лимфатической системы. Киев. Медицина. 1991:12–18. [Buyanov V.M., Danilov K.Yu., Radzikovsky A.P. Drug saturation of the lymphatic system. Kiev. Medicine. 1991:12–18. (In Russian)].
 27. Овсянкина Е.С. и др. Применение регионального лимфотропного метода введения лекарственных препаратов в дифференциальной диагностике и комплексном лечении туберкулеза у подростков. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2008;9:53–57. [Ovsyankina E.S. et al. The use of the regional lymphotropic method of drug administration in the differential diagnosis and complex treatment of tuberculosis in adolescents. *Problems of tuberculosis and lung diseases.* 2008;9:53–57. (In Russian)].
 28. Выренков Ю.Е. и др. Применение лимфологических методов в хирургии и интенсивной терапии. Краснодар. 2007:61. [Vyrenkov Yu.E. et al. The use of lymphological methods in surgery and intensive care. Krasnodar. 2007:61. (In Russian)].
 29. Поддубная Л.В., Кононенко В.Г., Шилова Е.П. Применение комплексной парентеральной химиотерапии в лечении деструктивного туберкулеза легких у детей старшего возраста и подростков. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;1:26–29. [Poddubnaya L.V., Kononenko V.G., Shilova E.P. The use of complex parenteral chemotherapy in the treatment of destructive pulmonary tuberculosis in older children and adolescents. *Tuberculosis and lung diseases.* 2011;1:26–29. (In Russian)].
 30. Патент СССР на изобретение №SU 1463299 A1 / 12.01.1987: опубл. 07.03.1989. Дзасохов С.В., Стратонов В.М., Лев Я.Ю. и др. Способ лечения деструктивного туберкулеза легких. [USSR patent for invention No. SU 1463299 A1 / 12.01.1987: published 07.03.1989. [Dzasokhov S.V., Stratonov V.M., Lev Ya.Yu., etc. A method of treating destructive pulmonary tuberculosis. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://yandex.ru/patents/doc/SU1463299A1_19890307?ysclid=lt1fddrie5482847738 Accessed 26.02.2024.
 31. Кириллов Ю.В. и др. Адьювантная лимфотропная химиотерапия в хирургическом лечении прогрессирующего туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2009;10:41–45. [Kirillov Yu.V. et al. Adjuvant lymphotropic chemotherapy in the surgical treatment of progressive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases.* 2009;10:41–45. (In Russian)].
 32. Петухов В.П., Цоктоев Д.Б. Комплексное лечение туберкулеза периферических лимфатических узлов. *БМЖ.* 2008;1. [Petukhov V.P., Tsoktoev D. B. Complex treatment of tuberculosis of peripheral lymph nodes. *BMJ.* 2008;1. (In Russian)].
 33. Догорова О.Е., Винокурова М.К. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(6):51–52. [Dogorova O.E., Vinokurova M.K. The effectiveness of lymphotropic administration of anti-tuberculosis drugs in the chemotherapy of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases.* 2015;(6):51–52. (In Russian)].
 34. Асеев А.В., Милыев А.А. Ретроостеральная лимфотропная химиотерапия у больных туберкулезом/ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(7):18–19. [Aseev A.V., Milyaev A.A. Retrosternal lymphotropic chemotherapy in tuberculosis patients/HIV infection. *Tuberculosis and lung diseases.* 2015;(7):18–19. (In Russian)].
 35. Патент РФ на изобретение №RU 2 190 970 C2./99112339/14: заявл. 07.06.1999: опубл. 20.10.2002 Барinov В.С., Прохорович Н.А., Рогозов Л.И., Солдатова Н.В. Способ лечения туберкулеза пе-

- риферических лимфатических узлов. [Patent of the Russian Federation No. RU 2 190 970 C2. / 99112339/14: application 07.06.1999: publ. 20.10.2002. Barinov V.S. Prokhorovich N.A. Rogozov L.I. Soldatova N.V. Method of treatment of tuberculosis of peripheral lymph nodes. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://patent.ru/patent/RU2190970C2> Accessed 26.02.2024.
36. Лысов А.В., Никонов С.Д., Казаков А.В. и др. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов и ронколейкина в комплексном лечении подростков, больных прогрессирующим туберкулезом легких. *Омский научный вестник*. 2009;1(84):79–82. [Lysov A.V., Nikonov S.D., Kazakov A.V. et al. The effectiveness of lymphotropic administration of anti-tuberculosis drugs and roncoleukin in the complex treatment of adolescents with progressive pulmonary tuberculosis. *Omsk Scientific Bulletin*. 2009;1(84):79–82. (In Russian)].
 37. Авдиенко К.А., Краснов Д.В., Грищенко Н.Г., Петренко Т.И. Перибронхиальная лимфотропная терапия в предоперационной подготовке больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(10):44–47. [Avdienko K.A., Krasnov D.V., Grishchenko N.G., Petrenko T.I. Peribronchial lymphotropic therapy in preoperative preparation of patients with tuberculosis of the respiratory system. *Tuberculosis and lung diseases*. 2016;94(10):44–47. (In Russian)].
 38. Догорова О.Е., Винокурова М.К. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(6):51–52. [Dogorova O.E., Vinokurova M.K. The effectiveness of lymphotropic administration of anti-tuberculosis drugs in the chemotherapy of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(6):51–52. (In Russian)].
 39. Плетнев Г.В., Краснов Д.В. Перибронхиальная лимфотропная терапия в комплексном лечении больных с прогрессирующим туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза*. 2003;12:3–5. [Pletnev G.V., Krasnov D.V. Peribronchial lymphotropic therapy in the complex treatment of patients with progressive pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis problems*. 2003;12:3–5. (In Russian)].
 40. Попов В.А. Перибронхиальное введение лекарственной смеси на пролонгирующей основе в комплексном лечении деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2011;2:135. [Popov V.A. Peribronchial administration of a drug mixture on a prolonged basis in the complex treatment of destructive pulmonary tuberculosis with multidrug resistance. *Phthisiology and pulmonology*. 2011;2:135. (In Russian)].
 41. Авдиенко К.А., Краснов В.А., Краснов Д.В., Грищенко Н.Г., Рейхруд М.В., Кононенко В.Г. Морфологическая картина стенки бронхов в месте резекции у больных туберкулезом легких после перибронхиальной лимфотропной или ингаляционной терапии. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):49–54. [Avdienko K.A., Krasnov V.A., Krasnov D.V., Grishchenko N.G., Reichrud M.V., Kononenko V.G. Morphological picture of the bronchial wall at the site of resection in patients with pulmonary tuberculosis after peribronchial lymphotropic or inhalation therapy. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(12):49–54. (In Russian)].
 42. Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Амареева Л.В., Андрианова А.Ю., Боровицкий В.С., Ломова Л.А. и др. Эффективность лечения больных деструктивным туберкулезом легких больных при парентеральном и пероральном применении противотуберкулезных препаратов. *Пульмонология*. 2011;1:55–59. [Mishin V.Yu., Myakisheva T.V., Amaraeva L.V., Andrianova A.Yu., Borovitsky V.S., Lomova L.A. et al. Effectiveness of treatment of patients with destructive pulmonary tuberculosis in patients with parenteral and oral administration of anti-tuberculosis drugs. *Pulmonology*. 2011;1:55–59. (In Russian)].
 43. Губкина М.Ф. Эффективность метода региональной лимфотропной терапии в комплексном лечении туберкулеза легких у подростков. *Проблемы туберкулеза*. 1996;3:34–38. [Gubkina M.F. The effectiveness of the method of regional lymphotropic therapy in the complex treatment of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis problems*. 1996;3:34–38. (In Russian)].
 44. Аксенова В.А., Бричкова А.Ю. Эндолимфатическое ведение изониазида в комплексном лечении детей с первичным туберкулезом. *Туберкулез и экология*. 1995;1:37–40. [Aksenova V.A., Brichkova A.Yu. Endolymphatic management of isoniazid in the complex treatment of children with primary tuberculosis. *Tuberculosis and ecology*. 1995;1:37–40. (In Russian)].
 45. Ягофарова Р.К., Вахмистрова Т.И. Туберкулез почек, мочеточников и мочевого пузыря. Внепочечный туберкулез. Руководство для врачей. СПб. ИКФ «Фолиант». 2000:276–290. [Yagofarova R.K., Vakhmistrova T.I. Tuberculosis of the kidneys, ureters and bladder. Extrapulmonary tuberculosis. Handbook for doctors. St. Petersburg. ICF «Foliant». 2000:276–290. (In Russian)].
 46. Кульчавеня Е.В. Трудности диагностики туберкулеза мочеполовой системы. Новосибирск. Юпитер. 2004. [Kulchavenya E.V. Difficulties in diagnosing tuberculosis of the genitourinary system. Novosibirsk. Jupiter. 2004. (In Russian)].
 47. Кульчавеня Е.В. Посттуберкулезная цисталгия. *Урология и нефрология*. 1995;5:47–49. [Kulchavenya E.V. Posttuberculous cystalgia. *Urol. nephrol.*, 1995;5:47–49. (In Russian)].
 48. Бансова Б.И. Гинекология. 4-е изд. перераб. и доп. М. ГЭОТАР-Медиа. 2014:406. Ссылка активна на 26.02.2024. [Baisova B.I. Gynecology. 4th ed. reprint. and additional Moscow: GEOTAR-Media. 2014:406. (In Russian)].
 49. Клинышкова Т.В., Яковлева А.А. Женское бесплодие, ассоциированное с генитальным туберкулезом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;1:48–51. [Klinyshkova T.V., Yakovleva A.A. Female infertility associated with genital tuberculosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2018;1:48–51. (In Russian)].
 50. Ширинкина А.Е., Шурыгин А.А., Хворостова И.В. и др. Клинические результаты применения лимфотропной терапии генитального туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):158–159. [Shirinkina A.E., Shurygin A.A., Hvorostova I.V. et al. Clinical results of the use of lymphotropic therapy for genital tuberculosis. *Tuberculosis and lung diseases*. 2015;(7):158–159. (In Russian)].
 51. Петров Ю.А., Шелемех К.Е. Генитальный туберкулез — заболевание, требующее выявления и лечения. Главный врач Юга России. 2020;5:75. [Petrov Yu.A., Shelemekh K.E. Genital tuberculosis is a disease requiring detection and treatment. *The chief physician of the South of Russia*. 2020;5:75. (In Russian)].
 52. Патент РФ на изобретение RU 2 701 518 C1. заявл. 26.02.2019: опубл. 27.09.2019. Ширинкина А.Е., Пшеничникова И.М., Порядина Т.А., Шурыгин А.А. Способ лечения туберкулезного аднексита и/или эндометрита. Ссылка активна на 26.02.24. [Patent RU 2 701 518 C1. application. 02/26/2019: publ. 09/27/2019. Shirinkina A.E., Pshenichnikova I.M., Ordina T.A., Shurygin A.A. Method of treatment of tuberculous adnexitis and/or endometritis. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2701518C1_20190927?ysclid=ltlg9ae119704058620 Accessed 26.02.2024

Поступила 26.02.2024

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Тарасов Руслан Вячеславович — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела хирургии, ЦНИИ туберкулеза; доцент кафедры хирургических болезней, Московский медицинский университет «Реавиз»; ассистент кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Захарова Александра Михайловна — врач-ординатор, ЦНИИ туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0001-5450-2610>

Тихонов Алексей Михайлович — канд. мед. наук, заместитель главного врача, ЦНИИ туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Красникова Елена Вадимовна — д-р мед. наук, заведующая 2-м хирургическим отделением, ЦНИИ туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0002-5879-7062>

Садовникова Светлана Сергеевна — д-р мед. наук, заведующая 1-м хирургическим отделением, ЦНИИ туберкулеза, <https://orcid.org/0000-0002-6589-2834>

Багиров Мамед Адilович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии, ЦНИИ туберкулеза, профессор кафедры торакальной хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9788-1024>

Information about the authors

Ruslan V. Tarasov — Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Moscow Medical University “Reaviz”, Assistant of the Department of Surgical Diseases, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9498-1142>

Alexandra M. Zakharova — resident physician, Central Research Institute of Tuberculosis, <https://orcid.org/0000-0001-5450-2610>

Alexey M. Tikhonov — Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician, Central Research Institute of Tuberculosis, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Elena V. Krasnikova — Doctor of Medical Sciences, Head of the 2nd Surgical Department, Central Research Institute of Tuberculosis, <https://orcid.org/0000-0002-5879-7062>

Svetlana S. Sadovnikova — Doctor of Medical Sciences, Head of the 1st Surgical Department, Central Research Institute of Tuberculosis, <https://orcid.org/0000-0002-6589-2834>

Mammed A. Bagirov — Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Surgery, Central Research Institute of Tuberculosis, Professor of the Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9788-1024>

Коптева Л.А.¹, Обьедков Е.Г.², Мишина Е.С.², Иванов И.С.², Терентьев А.К.³, Обьедкова Н.Ю.²

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ХИТОЗАНА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

¹ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет» Медицинский институт, Тула, Россия

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

³ГБУЗ «Тульская областная стоматологическая поликлиника», Тула, Россия

Хитозан широко используется во всех сферах деятельности человека. Его получают из животных, насекомых и растений, в составе которых есть хитин, за счет химической очистки последнего. Наиболее востребовано сырье животного происхождения, а наиболее перспективно — из насекомых. **Основные положения.** Хитозан широко применяется в медицине: в нутрициологии, хирургии, гематологии, стоматологии и онкологии. Он обладает биосовместимостью, биорезорбируемостью, нетоксичностью, гемостатичностью, пластичностью, адгезивностью, имеет антибактериальные свойства. За счет возможности изменять химическую формулу хитозана, его молекулярную массу и заряд, комбинировать его с различными веществами можно найти новые области применения этого вещества, более дешевые пути его добычи. Детоксикационные, сорбционные, гиполипидемические свойства хитозана востребованы в нутрициологии и гастроэнтерологии. Влияние хитозана на различные фазы регенерации, антикоагулянтные свойства используются в хирургии. Остеоиндуктивные эффекты соединений хитозана применяются в стоматологии и травматологии. Гемостатические и антибактериальные, противопухольные и радиопротективные свойства хитозана являются основными научными направлениями в неотложной хирургии и онкологии соответственно. **Заключение.** Широкое применение хитозана во всех сферах деятельности человека, особенно в медицине, делает его востребованным и перспективным веществом. Для того, чтобы расширить производство различных веществ на основе хитозана, необходимо найти новые более дешевые средства для получения хитозана из хитина, наладить маршрутизацию от начального сырья до конечного вещества, разработать российские независимые аналоги лекарственных форм хитозана.

Ключевые слова: хитозан; хитин; хирургия; онкология; стоматология.

Для цитирования: Коптева Л.А., Обьедков Е.Г., Мишина Е.С., Иванов И.С., Терентьев А.К., Обьедкова Н.Ю. Использование хитозана различного происхождения в медицине. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):602–609.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-602-609>

Для корреспонденции: Коптева Любовь Андреевна — e-mail: koptevatula@gmail.com

Lyubov A. Kopteva¹, Evgeny G. Obiedkov², Ekaterina S. Mishina², Ilya S. Ivanov²,
Andrey K. Terentyev³, Natalya Yu. Obiedkova²

USE OF CHITOSAN OF VARIOUS ORIGINS IN MEDICINE

¹Tula State University Medical Institute, Tula, Russia

²Kursk State Medical University, Kursk, Russia

³Tula Regional Dental Polyclinic, Tula, Russia

Chitosan is widely used in all areas of human activity. It is obtained from animals, insects, and plants containing chitin through chemical purification. Animal-derived raw materials are most in demand, while insect-derived sources are the most promising. **Main Provisions.** Chitosan is extensively used in medicine: in nutrition, surgery, hematology, dentistry, and oncology. It exhibits biocompatibility, bioresorbability, non-toxicity, hemostatic properties, plasticity, adhesive qualities, and has antibacterial properties. By altering the chemical formula of chitosan, its molecular weight and charge, and combining it with various substances, new application areas and more economical extraction methods can be found. Detoxifying, sorptive, and hypolipidemic properties are sought after in nutrition and gastroenterology. The effects of chitosan on various phases of regeneration, as well as its anticoagulant properties, are utilized in surgery. Chitosan's osteoinductive effects are applied in dentistry and traumatology, while its hemostatic, antibacterial, antitumor, and radioprotective properties are key research directions in emergency surgery and oncology, respectively. **Conclusion.** The widespread application of chitosan in all areas of human activity, especially in medicine, makes it a sought-after and promising substance. To expand the production of various chitosan-based substances, it is essential to find new, cheaper methods for extracting chitosan from chitin, streamline the routes from raw materials to final products, and develop independent Russian equivalents of chitosan drug forms.

Key words: chitosan; chitin; surgery; oncology; dentistry.

For citation: Kopteva L.A., Ob'edkov E.G., Mishina E.S., Ivanov I.V., Terentev A.K., Ob'edkova N.Yu. Use of chitosan of various origins in medicine. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):602–609. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-602-609>

For correspondence: Lyubov A. Kopteva — e-mail: koptevatula@gmail.com

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.02.2024

Accepted 26.03.2024

Хитозан как производное биополимера хитина широко используется в медицине и других сферах деятельности человека [1–2]. Из хитина состоят экзоскелеты беспозвоночных животных, панцири ракообразных, ку-

тикулы различных насекомых, в том числе пчел, а также клеточные стенки грибов, диамантовые водоросли, морские губки и оболочки микробов [1, 3–6]. Большой выбор, доступность и возобновимость материала для

производства, а также химические свойства хитозана делают его востребованным и перспективным веществом. Но небольшое количество хитина, содержащегося в насекомых, животных, грибах, вносят значительные трудности в добычу этого вещества для производства хитозана. Важную роль играет также отсутствие российских независимых аналогов производства хитозана.

Природные источники

Хитин выполняет структурную функцию. В организмах ракообразных хитин, основной структурный полисахарид, связывается с белками и кальцием, образуя панцирь. Он также присутствует в составе хитин-меланинового комплекса в кутикуле насекомых. В клеточной стенке грибов, особенно гиф мицелия зигомицетовых грибов, хитин сочетается с β -1-3 глюканом и широко используется в качестве основного структурного полисахарида. Помимо хитина, в клеточных стенках зигомицетовых грибов также присутствует хитозан, который образуется вследствие хитиндеацетилизации [7–17].

Хитозаны различного происхождения отличаются друг от друга. Хитозан ракообразных — высокомолекулярный, имеет разветвленную структуру, для его расщепления необходимы ферменты, в панцире содержится большое количество минеральных веществ, что затрудняет его выделение.

Выделение хитозана из высших базидиальных грибов материально затратно, хотя субстрата выделяется больше, поэтому получают хитозан-глюкановые комплексы, которые по физико-химическим свойствам сходны с хитозаном ракообразных.

Пчелиный хитозан (пчелозан) получают из пчелиного подмора — панциря пчел, погибающих в зимний период. Пчелозан изначально низкомолекулярен, по структуре линейный, содержится в структуре меланин-хитозанового комплекса, готов к употреблению в чистом виде, проникает через биологические барьеры, в том числе через кожу и гематоэнцефалический барьер [2, 9, 17]. Содержание тяжелых и радиоактивных металлов в ракообразном сырье, трудности получения хитозана из грибов, преимущества физико-химических свойств пчелозана делают его более востребованным и перспективным.

Технология получения хитина и хитозана

Хитин и хитозан получают в ходе одного технологического цикла либо совместно, либо по отдельности. Метод для выделения хитина выбирается, исходя из состава компонентов панциря, так как необходимо удалить все белковые и минеральные составляющие. Выделение хитина из панцирьсодержащего сырья возможно после химической обработки кислотами и щелочами или после применения протеолизующих ферментных препаратов или бактерий [1, 8, 17].

Химическая очистка хитина включает депротеинизацию, деминерализацию и деацетилирование. Депротеинизация происходит при обработке раствора с измельченными панцирями разбавленным раствором щелочи. Кратность обработок химическими растворами зависит

от происхождения материала и требований к конечному продукту в области его применения. Процесс деминерализации хитина подразумевает его обработку различными кислотами, такими как соляная, муравьиная, азотная или сернистая. Физико-химические свойства хитина и хитозана определяются степенью деминерализации. Повторная обработка хитозана кислотами приводит к получению частично деструктированного и деацетилированного хитина и низкой вязкости раствора. Если в исходном растворе хитина будет содержаться карбонат кальция, то увеличится термостабильность хитина, понизится степень его деструкции при деацетилировании, повысится вязкость полученного хитозана. Таким способом можно получить высокомолекулярный хитозан с высокой вязкостью. Для производства деацетилирования хитин заливают концентрированным раствором щелочи и нагревают. После получают осадок, отмывают его до нейтрального pH и высушивают [18–19].

Также есть способ получения хитина с помощью электрохимической обработки при постоянном воздействии электрического тока на измельченные панцирьсодержащие отходы в водном растворе гидроксида натрия. Твердую фазу полученного раствора обрабатывают концентрированным раствором щелочи для деацетилирования и отмывают [20].

Хитозан можно получить и при приготовлении суспензии из хитина в 10–20% растворе едкого натра с последующим замораживанием и выдерживанием замороженной суспензии в течение 1–2 сут. Далее производят оттаивание и деацетилирование раствора [20].

Биотехнологическое получение хитина (применение ферментов для депротеинирования панцирей) совмещает несколько технологических стадий и упрощает процесс получения конечного продукта. В зависимости от соотношения содержащихся веществ в панцире на первом этапе необходима деминерализация. В некоторых случаях после ферментативного депротеинирования необходимо дополнительное выделение белка из панцирей в растворе щелочи [18].

Свойства хитозана

Хитозан является химическим производным хитина, который получается путем деполимеризации и деацетилирования хитина с содержанием остатков глюкозамина более 50%. Степень деацелирования хитозана более 50% делает его растворимым в разбавленных растворах неорганических и органических кислот [21]. Хитозан — это полимер D-глюкозамина с полидисперсным распределением молекулярной массы. Он содержит от 5 до 50% ацетамидных групп и около 1% групп, которые связаны с аминокислотами белков и пептидов при помощи пептидной связи [1]. Являясь аморфно-кристаллическим полимером, хитозан обладает полиморфизмом [21]. Хитозан имеет большое количество амидных групп, а при их ионизации приобретает положительный заряд. Хитозан обладает уникальными свойствами: биосовместимость, биорезорбируемость, нетоксичность, гемостатичность, пластичность, адгезия, антибактериальные свойства [1].

Структурно хитозан является аналогом целлюлозы. Он обладает свойствами формирования волокон и пленок и широко применяется в сочетании с другими веществами в составе мазей, гелей, кремов, повязочных материалов и хирургических саморассасывающихся нитей, а также может использоваться как депо [21–24]. Хитозан поступает либо через желудочно-кишечный тракт, где играет роль сорбента за счет набухания и абсорбции веществ, либо парентерально в начальной структуре, где также играет роль сорбента.

Медицинские свойства хитозана

Применение в нутрициологии. Применение хитозана в качестве источника пищевых волокон и биологической добавки к пище подавляет чувство голода и нормализует вес из-за того, что волокна хитозана не усваиваются организмом человека. Также хитозан оказывает гиполипидемическое и желчегонное действие. Молекула хитозана, являющегося поликатионом, в желудочно-кишечном тракте взаимодействует с отрицательно заряженными молекулами жирных кислот и желчной кислотой. Это приводит к невозможности усвоения липидов и желчной кислоты организмом и к выводу их из организма вместе с холестерином [21, 25–26]. В кислой среде желудка он способен образовывать раствор высокой вязкости, что используется как фактор регуляции кислотности желудочного сока и ингибирования пепсина. Хитозан применяется в качестве детоксикационного сорбента в виде частиц и гелей, позволяющих добиться высокой проницаемости и гидрофильности за счет химической и биологической активности полимера. При пероральном приеме хитозан покрывает слизистую пищеварительного тракта, адсорбируя токсины и выводя их из организма [26–27].

Антибактериальные свойства хитозана. Хитозан применяют для лечения тяжелых воспалительных заболеваний. Например, его эффективность была продемонстрирована при пиогенном перитоните и деструктивном воспалении поджелудочной железы [28]. Использование радиационно-модифицированных гетерополисахаридов хитозана способствует дезинфекции материалов и уничтожению болезнетворных бактерий [18].

Хитин ингибирует рост кишечной палочки. Хитозан стимулирует функциональную активность макрофагов и останавливает рост патогенной микрофлоры, а также способен агглютинировать микроорганизмы. Подобные свойства хитозана достигаются благодаря активации фосфолипазы A2, а это ведет к индукции секреции арахидоновой кислоты [29]. Хитозан обладает антисептической активностью к возбудителям гнойных осложнений. Хитозан-коллагеновые полимеры оказывают бактериостатическое действие на золотистый стафилококк, кишечную и синегнойную палочки. После лечения хитозаном микроорганизмы теряют гемолитическую, плазмокоагулязную, лецитиназную, РНК-азную активности [30]. Гидрогелевые полимеры на основе хитозана с использованием наночастиц серебра образуют материалы с повышенными антибактериальными свойствами

[30–31], с наночастицами оксида цинка — также обладают антимикробной активностью. Они применяются при производстве антибактериальных материалов для биомедицинского применения, таких как раневые повязки [32]. Крабовые и пчелиные низкомолекулярные хитозаны могут быть эффективны при кандидозе за счет подавления роста *Candida albicans* [18]. Использование хитозана с левомеколем, фотобиомодуляцией с метиленовым синим и с ранней мобилизацией сокращает сроки регенерации ран, воспалительные и дисфункциональные осложнения и сроки госпитализации [62].

Влияние хитозана на иммунную систему. Хитозан оказывает иммуномодулирующее действие, стимулируя пролиферацию Т-хелперных клеток и увеличивая высвобождение медиаторов иммунного ответа, в том числе интерлейкина I. Кроме того, хитозан повышает активность гранулоцитов, преимущественно нейтрофилов. При фагоцитозе частиц хитина и хитозана у мышей в альвеолярных макрофагах происходит усиленное образование активных форм кислорода [29]. Хитозан повышает устойчивость организма к гипоксии, а также усиливает адаптационные возможности организма животных при максимальных физических нагрузках, умственном и эмоциональном стрессе [21]. Через макрофагальную систему и дендритные клетки хитозан воздействует на врожденный иммунитет, а через выброс про- и противовоспалительных цитокинов — на приобретенный иммунитет [33–34]. Введение хитозана в малых дозах позволяет добиться противовоспалительного эффекта за счет активации сигнального пути cGAS-STING (при низких уровнях интерлейкина (ИЛ)-1 β и простагландина E2 (ПГЕ2) увеличивается выброс ИЛ-1 α и экспрессия интерферон (ИФН)- γ -индуцибельного протеина 10 (CXCL10/IP-10)), а большие дозы хитозана активируют сигнальный путь NLRP3 и повышают активность факторов воспаления ИЛ-1 β , ИЛ-6, CCL2/MIP-1, CXCL8/Rd-8, CXCL2/ MIP-2, ПГЕ2, ИФН- γ и других [33, 35–36].

Антикоагулянтные и кровоостанавливающие свойства хитозана. Перспективно использование хитозана в качестве антикоагулянта. Антикоагулянтные свойства сульфата хитозана возрастают при увеличении степени сульфатирования. Добавление сульфата хитозана к гепарину усиливает активность последнего, а подобное соединение проявляет высокий антикоагулянтный и антисклеротический эффекты. За счет наличия в составе частично деацетилированного карбоксиметилхитина N- и O-сульфатированных производных происходит селективная адсорбция антитромбина, что не позволяет крови свертываться [27].

Хитозан относится к неспецифическим местным кровоостанавливающим средствам. Препараты на основе хитозана не задействуют свертывающую систему крови, поэтому высоко эффективны в гепаринизированной крови, при гипотермии, коагулопатии. Хитозан обладает высокими сорбционными свойствами, а адсорбция плазмы в кровеносном русле способствует концентрации факторов свертывания и ведет к ускорению остановки кровотечения [37–38]. За счет наличия отрицательного

заряда у тромбоцитов, эритроцитов и факторов свертывания крови хитозан взаимодействует с ними в месте кровотечения, что приводит к свертыванию крови из-за агрегации эритроцитов и активации выведения вазоконстрикторов, а именно тромбосана и эндотелина, с образованием сгустка крови. Хитозан может взаимодействовать с фибрином, активировать факторы II и III, при этом влияя на начальные этапы свертывания крови, ускоряя агрегацию тромбоцитов, активируя последнюю стадию системы гемостаза [30, 39–46]. Чтобы повысить кровоостанавливающие свойства хитозана, в материалы вводят дополнительные наполнители: желатин, альгинат, поливиниловый спирт, окисленную целлюлозу, полиакрилат и полиэтиленгликоль, микросферы из каолина, наноприбриллы хитина и т.д. [47–52].

Влияние хитозана на разные фазы регенерации. Использование хитозана при заживлении ран вызывает миграцию нейтрофильных лейкоцитов в очаг повреждения, повышает фагоцитарную активность и сокращает воспалительную фазу ранозаживления. Сокращение экссудативной фазы, стимулирование образования грануляционной ткани, развития фибробластов усиливает эпителизацию ран и образование органспецифического регенерата. Общий срок заживления ран при применении хитозана сокращается на 3 дня. Композиции коллаген-аскорбат хитозана повышают пролиферативную активность фибробластов мышей за счет хороших адгезивных свойств и стимулирования клеточных матричных процессов [30, 53]. Коллаген-хитозановые соединения способны ускорять процессы регенерации кожи, стимулировать регенерацию тканей [28, 30]. Инъекции хитозана способны увеличить толщину эпифизарного хряща, так как увеличивается количество как самих клеток, так и плотности хондроцитов всех слоев [54]. Использование хитозана в травматологии может повысить подвижность суставов и снять болевой синдром за счет влияния на пролиферацию хондроцитов и на синтез глюкозаминогликанов [55]. Противомикробные губки на основе хитозана, гиалуроновой кислоты, наночастиц серебра используют для лечения диабетической стопы [30, 56–57]. Нерастворимый мягкий гель, получаемый при облучении раствора хитозана с фотосшивающими агентами, значительно сокращает заживление раневого дефекта. Если к вышеуказанному гелю добавить факторы роста фибробластов-2, то ускорится заживление ран у мышей, больных диабетом [37, 58].

Использование хитозана в качестве матрицы для доставки веществ. Губчатые гранулы хитозана представляют собой подложку и матрикс для лекарственных препаратов пролонгированного действия [55, 59]. Также применяется биоинкапсулирование хитозана в форме гидрогелевых нано- и микрочастиц, нано- и микрокапсул или полимерных пленок, включающих биоматериалы и живые клетки. Подобный способ доставки хитозана позволит получать недостающие ферменты, антиоксиданты, белки, факторы роста, гормоны, антибиотики, что особенно актуально для лечения наследственных и приобретенных болезней [59–60].

Применение в стоматологии. Средства на основе хитозана активно применяются в стоматологии. Гель хитозана, содержащий аскорбиновую кислоту, после открытого кюретажа при генерализованном пародонтите подвижных зубов II степени восстанавливал уровень эпителиального прикрепления зубов, уменьшал глубину патологического кармана, а как следствие — восстанавливал нормальную подвижность зубов [61]. Фотосенсибилизаторы из хитозана в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением в инфракрасном диапазоне снижают жизнеспособность стафилококков и стрептококков до нуля и повышают уровень лизоцима в ротовой полости. Комбинация хитозана и метиленового синего в составе фотосенсибилизаторов способна повышать противовоспалительный и ранозаживляющий эффект низкоинтенсивного лазерного излучения [62]. Гель из аскорбата хитозана и оксида цинка в соотношении 1:2 проявляет высокий бактериостатический и противовоспалительный эффект при лечении глубокого кариеса без токсического влияния на пульпу. При использовании мембран на основе нановолокон хитозана достигается хороший остеиндуктивный эффект. Титановые имплантаты, покрытые хитозаном, подвержены ускоренной остеоинтеграции, уменьшению воспалительного компонента и отека [63–66].

Применение хитозан имидазола и хитозан метилпиридинона при операции цистэктомии с резекцией верхушки корня и при удалении зубов мудрости индуцирует капиллярный ангиогенез, неогенез периваскулярной ткани и стимулирует мезенхимальные клетки, активирует макрофаги, стимулирует образование коллагена и приводит к восстановлению костной ткани [67]. Хитозан в качестве костнозамещающего материала (кальций фосфатный, сульфатный цемент и гидроксиапатитовая паста) широко применяется в хирургической стоматологии для лечения переломов, дистракционного костеобразования и остеопороза, остеомиелита за счет высоких адгезивных свойств хитозана и возможности регулировать степень компрессии при разном процентном отношении составляющих веществ пасты [68–72]. Хитозан-гидроксиапатитовые композиты обладают высокой биосовместимостью, биорезорбируемостью, высокой антибактериальной активностью, пластичностью, хорошей адгезией и выраженным гемостатическим эффектом [73]. Использование хитозана в зубной пасте и жидкости для профилактического полоскания также снижает колонизацию поверхности эмали *S. mutans* [74].

Для защиты пациентов от токсического воздействия остаточного количества мономера, выделяющегося из съемных зубных протезов, перспективно применение адгезивов хитозан-глицериновых гелей или карбоксиэтилхитозана с низкой степенью карбоксиэтилирования в составе, так как их использование обеспечивает высокую абсорбцию метилметакрилата из водных растворов. Порошковые композиции на основе хитозана обладают повышенной адгезией и хорошо удерживают съемные протезы в полости рта и облегчают адаптацию к ним [1, 30, 53, 73].

Применение в онкологии. Хитозан активно применяется в онкологии. Использование хитозана в качестве радиопротектора возможно благодаря его биосовместимости и биоразрушаемости под воздействием ферментов [18]. Хитозан обладает антиоксидантными свойствами за счет протонированной аминогруппы и хелатированных ионов металлов, что позволяет ему ингибировать свободные радикалы и их производные, причем снижение молекулярной массы хитозана и ковалентная пришивка антиоксиданта значительно повышают окислительные свойства химической модификации [17, 75–82]. В эксперименте с моделированием лучевой болезни за счет гамма-облучения хитозан и комплекс хитозан-золото, применяемые внутрь, хитозан при совместном применении с хвойным экстрактом проявили адаптогенные, радиозащитные и антигипоксические свойства. Подобные свойства хитозана позволят создать многокомпонентные системы с различными физиологически активными веществами как полифункциональных адаптогенов [62]. Композиция биополимеров хитозана и альгината натрия с деринатом и бетулином, применяемая местно, способна снизить проявление лучевых реакций при гамма-облучении. Положительно заряженный хитозан воздействует непосредственно на опухолевые клетки, которые заряжены отрицательно (по отношению к нормальным клеткам), и оказывает ингибирующее действие на рост опухоли, блокируя межклеточные взаимодействия. Деградация опухолевых структур может также происходить за счет снижения активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) путем снижения активности металлопротеиназы-9 (MMP-9) [83–85]. Использование хитозановых наночастиц в виде носителя коллоида инкапсулированных малых катионных антрациклиновых лекарств в высокой дозе, а именно доксорубина, позволяет добиться медленного высвобождения последнего и снижения цитотоксических эффектов [86]. В результате исследований выявлено оптимальное соотношение коллагена и хитозана (60 и 40% соответственно) в коллаген-хитозановой мембране, что позволит использовать антиканцерогенные препараты местно [87]. Высокомолекулярные гетерогликаны и полиаминосакхариды в клеточной стенке высших грибов (*Neomycota* и *Lentinus edodes*) обладают выраженной противоопухолевой активностью, а разработанные на их основе препараты применяют для лечения онкозаболеваний [18].

Заключение

Использование хитозана в различных сферах жизни человека, в том числе в медицине, остается актуальным и набирает все большую популярность, не смотря на более чем 25-летнюю историю изучения этого вещества. Такие свойства хитозана как биосовместимость, биорезорбируемость, нетоксичность, гемостатичность, пластичность, адгезивность и антибактериальность делают его применение необходимым во всех областях медицины. Изобретение новых путей добычи материала для производства хитозана, изучение и обнаружение новых физико-химических свойств, возможность изменять формулу

хитозана, молекулярную массу и его заряд, комбинировать его с различными веществами позволит расширить горизонты его применения. Исследование особенностей хитозана и перспективность его применения, с учетом преимуществ перед хитозаном другого происхождения, остается актуальным вопросом и требует дополнительных экспериментов. Гемостатические и антибактериальные, противоопухолевые и радиопротективные свойства хитозана являются основными научными направлениями в неотложной хирургии и онкологии соответственно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петрович Ю.А., Григорьянц Л.А., Гурин А.Н., Гурин Н.А. Хитозан: структура и свойства. Использование в медицине. *Стоматология*. 2008;87(4):72–78. [Petrovich Yu.A., Grigor'yants L.A., Gurin A.N., Gurin N.A. Chitosan: structure and properties. Use in medicine. *Stomatologiya*. 2008;87(4):72–78. (In Russian)].
2. Быкова В., Немцов В.С. Сырьевые источники и способы получения хитина и хитозана. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихревой, В.П. Варламова. Москва. Изд. «Наука», 2006;7–23. [Bykova V., Nemtsov V.S. Raw sources and methods of obtaining chitin and chitosan. Chitin and chitosan. Receipt, properties and application. Edited by K.G. Scriabin, G.A. Vikhreva, V.P. Varlamov. Moscow. Publishing house «Nauka». 2006;7–23. (In Russian)].
3. Rodwell Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., Victor W. Harper's Biochemistry 25th ed. Stamford, 2000;927.
4. Grishin A.A., Zorina N.V., Lutsky V.I. Chitin and chitozan: chemistry, biological activity, application. *University Bulletin. Applied Chemistry and Biotechnology*. Irkutsk. 2014;7(1):29–34.
5. Mukatova M.D., Kirichko N.A., Romanenkova E.N. Qualitative characteristics of chitin and chitosan obtained from the shell of waste containing crayfish waste. *Vestnik MGTU. Murmansk*, 2015;18(4):641–646.
6. Kargin V.S., Pyatigorskaya N.V., Brkich G.E. Various properties of chitosan and the possibility of its use in the medical field. *Interuniversity Scientific Congress "Higher School: Scientific Research"*. Moscow. 2020:72–78.
7. Horst M.N., Walker A.N., Klar E. The pathway of crustacean chitin synthesis, the Crustacean Integument: Morphology and Biochemistry. Eds. Horst M.N., Freeman J.A. CRC: Boca Raton, USA. 1993:113–149.
8. Немцев С.В. Комплексная технология хитина и хитозана из панциря ракообразных. Москва: ВНИРО, 2006;134. [Nemtsev S.V. Complex technology of chitin and chitosan from the shell of crustaceans. Moscow: VNIRO, 2006;134. (In Russian)].
9. Немцев С.В., Зуева О.Ю., Хисматуллин М.Р., Албулов А.И., Варламов В.П. Получение хитина и хитозана из медоносных пчел. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2006;40:46–50. [Nemtsev S.V., Zuyeva O.Yu., Khismatullin M.R., Albulov A.I., Varlamov V.P. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya*. 2006;40:46–50. (In Russian)].
10. Tereshina, V.M., Memorskaya, A.S., Feofilova, E.P., Nemtsev, D.V., Kozlov, V.M. Isolation of polysaccharide complexes from mycelial fungi and determination of their deacetylation degree. *Microbiology*. 1997;66:84–89.
11. RuizHerrera J., GonzalezPrieto J.M., RuizMedrano R. Evolution and phylogenetic relationships of chitin synthases from yeasts and fungi. *FEMS Yeast Research*. 2002;1:247–256. DOI: 10.1111/j.1567-1364.2002.tb00042.x
12. Tsigos I., Nathalie Z., Aggeliki M., Alain D., Bouriotis V. Mode of action of chitin deacetylase from *Mucor rouxii* on N-acetylchito-oligosaccharides. *European Journal of Biochemistry*. 1999;261:1–9. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1999.00311.x
13. Феофилова Е.П. Ключевая роль хитина в образовании клеточной стенки грибов, Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. Скрябина К.Г., Вихревой Г.А., Варламова В.П. Москва. Наука. 2002;79–99. [Feofilova Ye.P. The key role

- of chitin in the formation of the cell wall of fungi. Chitin and chitosan. obtaining, properties and application. Skryabin K.G., Vikhoreva G.A., Varlamov V.P., editors. Moscow. Nauka. 2002;79–99. (In Russian)]
14. Феофилова Е.П. Хитин грибов: распространение, биосинтез, физикохимические свойства и перспектива использования. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. Скрябина К.Г., Вихоревой Г.А., Варламова В.П. М. Наука. 2002;100–111. [Feofilova Ye.P. Chitin of fungi: distribution, biosynthesis, physico-chemical properties and prospects of use. Chitin and chitosan. Obtaining, properties and application. Skryabin K.G., Vikhoreva G.A., Varlamov V.P., editors. Moscow. Nauka, 2002;100–111. (In Russian)].
 15. Mysyakina I.S., Bokareva D.A., Usov A.I., Feofilova E.P. Differences in the carbohydrate composition between the yeastlike and mycelial cells of *Mucor hiemalis*. *Microbiology*. 2012;81:405–408. DOI: 10.1134/S0026261712040133
 16. Karimi K., Zamani A. *Mucor indicus*: biology and industrial application perspectives: a review. *Biotechnology Advances*. 2013;31:466–481. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2013.01.009
 17. Варламов В.П. Хитин/хитозан и его производные: фундаментальные и прикладные аспекты. Под ред. В.П. Варламова, А.В. Ильина, Б.Ц. Шагдарова. Успехи биологической химии. Москва. 2020;60:317–368. [Varlamov V.P. Chitin/chitosan and its derivatives: fundamental and applied aspects. V.P. Varlamova, A.V. Il'ina, B.T.S. Shagdarova, editors. *Advances in biological chemistry*. Moscow. 2020;60:317–368. (In Russian)]
 18. Осовская И.И. Дополнительные главы технологии полимерных материалов. Физико-химические свойства хитина, хитозана и волокон на их основе: учеб. пособие. Под ред. И.И. Осовской. Санкт-Петербург. ВШТЭ СПбГУПТД; 2021:80. ISBN 987-5-91646-263-0. [Osovskaya I.I. Additional chapters of polymer materials technology. Physico-chemical properties of chitin, chitosan and fibers based on them: study manual. *Osovskaya I.I., editors*. Saint-Petersburg. VSHT-E SPBGUPTD. 2021:80. ISBN 987-5-91646-263-0 (In Russian)].
 19. Солдатова С.Ю. Разработка технологии получения хитозана из панцирьсодержащего сырья. Вестник Нижневартковского государственного университета. 2015;1:48–56. [Soldatova S.Y. Development of technology for obtaining chitosan from shell-containing raw materials. *Vestnik Nizhnevartovskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;1:48–56. (In Russian)].
 20. Быков В.П., Сныткин И.И., Быкова В.М., Кривошеина Л.И., Недосекова Т.М., Новиков А.В., Панов К.Н., Фурман Д.И. Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии, патентообладатели. Способ получения хитозана из ракообразных. Российская Федерация Патент RU 2116733. 10 июля 1998 г. [Bykov V.P., Snytkin I.I., Bykova V.M., Krivosheina L.I., Nedosekova T.M., Novikov A.V., Panov K.N., Furman D.I. All-Russian Scientific Research Institute of Fisheries and Oceanography, assignees. Russian Federation patent RU 2116733. 1998 Jul 10. (In Russian)].
 21. Федосов П.А. Хитозан как полимер будущего и перспективы его применения в медицине. Электронный научный журнал «Apriori». Серия: естественные и технические науки. Воронеж. 2014;4:1–7. [Fedosov P.A. Chitosan as a polymer of the future and prospects of its application in medicine. *“Electronic scientific journal «Apriori». Series: Natural and technical sciences”*. Voronezh. 2014;4:1–7 (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hitozan-kak-polimer-buduschegoi-perspektivy-ego-primeneniya-v-medicine/viewer> (accessed 17.10.2023).
 22. Козырева Е.В., Абрамов А.Ю., Шиповская А.Б. Особенности физикохимических свойств растворов хитозана. Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2011;11(2):25–31. [Kozyreva YE.V., Abramov A.Yu., Shipovskaya A.B. Features of physico-chemical properties of chitosan solution. *News of Saratov University. A new series. Series: Chemistry. Biology. Ecology*. 2011;11(2):25–31 (In Russian)].
 23. Никитенко П., Хрустичка Л. Хитозан — полимер будущего. Наука и инновация. 2013;9(127):14–17. [Nikitenko P., Khrustitskaya L. Chitosan — polymer of the future. *Nauka i innovatsiya*. 2013;9(127):14–17 (In Russian)].
 24. Сливкин Д.А., Лапенко В.Л., Сафонова О.А., Суслина С.Н., Беленова А.С. Хитозан для фармации и медицины. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2011;2:214–232. [Slivkin D., Lapenko V.L., Safonova O.A., Suslina S.N., Belenova A.S. Chitosan for pharmacy and medicine. *Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2011;2:214–232 (In Russian)].
 25. Албулов А.И., Фролова М.А., Буханцев А.В., Быкова В.М., Немцев С.В. Хитозансодержащие биологически активные добавки к пище в рационализации питания населения. Рыбпром: технологии и оборудование для переработки водных биоресурсов. 2010;2:25–28. [Albulov A.I., Frolova M.A., Buhantsev A.V., Bykova V.M., Nemtsev S.V. Chitosan-containing biologically active food additives in rationalizing the nutrition of the population. *Rybprom: technologies and equipment for processing aquatic biological resources*. 2010;2:25–28 (In Russian)].
 26. Гладышев Д.Ю. Строение и фракционный состав карбоксиметилового эфира хитозана. Высокомолекулярные соединения. 1990;32Б(7):503–505. [Gladyshev D.YU. Structure and fractional composition of chitosan carboxymethyl ether. *Vysokomolekulyarnyye soyedineniya*. 1990;32B(7):503–505 (In Russian)].
 27. Камская В.Е. Хитозан: структура, свойства и использование. Научное обозрение. Биологические науки. 2016;6:36–42. [Kamaskaya V.E. Chitosan: structure, properties and use // *Nauchnoye obozreniye. Biologicheskiye nauki*. 2016;6:36–42. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1020> (accessed: 11.10.2023).
 28. Большаков И.Н., Насибов С.М., Ку克林 Е.Ю. Использование хитозана и его продуктов при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. Москва. Изд. «Наука», 2006:7–23. [Bol'shakov I.N., Nasibov S.M., Kuklin E.Yu. The use of chitosan and its products in inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. Chitin and chitosan. Receipt, properties and application. Edited by K.G. Scriabin, G.A. Vikhrev, V.P. Varlamov. Moscow: Publishing House «Nauka». 2006:7–23 (In Russian)].
 29. Tarsi R., Muzzarelli R., Guzman C., Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans*. Adsorption of hydroxyapatite by low-molecular weight chitosans. *J. Dent. Research*. 1997;76(2):665–672. DOI: 10.1177/00220345970760020701
 30. Abilova G., Makhaeva D., Immukhametova, G., Khutoryanskiy, V. Chitosan based hydrogels and their use in medicine. *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. 2020;97(2):16–28. DOI: 10.15328/cb1100
 31. Tylliszczak B., Drabczyk A., Kudłacik-Kramarczyk S., Bialik-Was K., Kijowska R., Sobczak-Kupiec A. Preparation and cytotoxicity of chitosan-based hydrogels modified with silver nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;160:325–330. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.09.044
 32. Deepachitra R., Pujitha Lakshmi R., Sivaranjani K., Helan Chandra J., Sastry T.P. Nanoparticles embedded biomaterials in wound treatment: A review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2015;8(2):324–329.
 33. Горшенин Д.С., Жернов Ю.В., Кривцов Г.Г., Хаитов М.Р. Применение хитозана и его производных в иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммунология. 2020;41(5):470–478. [Gorshenin D.S., Zhernov Yu.V., Krivtsov G.G., Khaityov M.R. The use of chitosan and its derivatives in immunotherapy of malignant neoplasms. *Immunologiya*. 2020;41(5):470–478. (In Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-5-470-478
 34. Sun B., Yu S., Zhao D., Guo S., Wang X., Zhao K. Polysaccharides as vaccine adjuvants. *Vaccine*. 2018;36(35):5226–34. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.07.040
 35. Vasconcelos D.P., de Torre-Minguela C., Gomez A.I. 3D chitosan scaffolds impair NLRP3 inflammasome response in macrophages. *Acta Biomater*. 2019;91:123–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.04.035
 36. Fong D., Gregoire-Gelinas P., Cheng A.P. Lysosomal rupture induced by structurally distinct chitosans either promotes a type 1 IFN response or activates the inflammasome in macrophages. *Biomaterials*. 2017;129:127–38. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.022
 37. Pogorielov M. V., Sikora V.Z. Chitosan as a Hemostatic Agent: Current State. *European Journal of Medicine. Series B*. 2015;1(2):24–33. DOI: 10.13187/ejm.s.b.2015.2.24
 38. Huang Y., Feng L., Zhang Y., He L., Wang C., Xu J., Wu J., Kirk T.B., Guo R., Xue W. Hemostasis mechanism and applications of N-alkylated chitosan sponge. *Polymers for Advanced Technologies*. 2017;9(28):1107–1114. DOI: 10.3390/md16080273
 39. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. Российский медицинский биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019;27(2):274–285. [Budko Ye.V., Chernikova D.A.,

- Yampol'skiy L.M., Yatsyuk V.YA. Local hemostatic agents and ways to improve them. *Rossiyskiy medikobiologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(2):274–285 (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285
40. Фес'ков А.Э., Соколов А.С., Солошенко С.В. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана. Харьковская медицинская академия постдипломного образования. Медицина неотложных состояний. 2017;2(81):95–98. [Fes'kov A.E., Sokolov A.S., Soloshenko S.V. A new hemostatic bandage based on the natural biopolymer chitosan. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2017;2(81):95–98 (In Russian)].
 41. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Ляпин Г.Ю., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Агрегационные эффекты хитозана в крови. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021;61:13–16 [Lyapina L.A., Grigoryeva M.E., Lyapin G.Yu., Obergan T.Yu., Shubina T.A. Aggregation effects of chitosan in the blood. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021;61:13–16 (In Russian)].
 42. Липатов В.А., Бордунова М.А., Панов А.А., Денисов А.А. К вопросу классификации местных кровоостанавливающих средств. *Innova*. 2022;4(29):38–41. [Lipatov V.A., Bordunova M.A., Panov A.A., Denisov A.A. On the issue of classification of local hemostatic agents. *Innova*. 2022;4(29):38–41 (In Russian)].
 43. Sudheesh Kumar P.T., Lakshmanan V.K., Anilkumar T.V., Ramya C., Reshmi P. Flexible and microporous chitosan hydrogel/ nano ZnO composite bandages for wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2012;4(5):2618–2629. DOI: 10.1021/am300292v
 44. Hu Z., Zhang D.-Y., Lu S.-T., Li P.-W., Li S.-D. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Marine Drugs*. 2018;8(16):273. DOI: 10.3390/md16080273
 45. Kumar S.M.P. Local hemostatic agents in the management of bleeding in oral surgery. *Asian Journal Pharmaceutical and Medical Research*. 2016;9(3):35–41.
 46. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямпольский Л.М., Яцюк В.Я. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):274–285. [Budko E.V., Chernikova D.A., Yampolsky L.M., Yatsyuk V.Ya. Local hemostatic agents and ways of their improvement. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019;27(2): 274–285. (In Russian)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272274-285
 47. Li Q., Lu F., Zhou G., Yu K., Lu B., Xiao Y., Dai F., Wu D., Lan G. Silver Inlaid with Gold Nanoparticle/Chitosan Wound Dressing Enhances Antibacterial Activity and Porosity, and Promotes Wound Healing. *Biomacromolecules*. 2017;11(18):3766–3775. DOI: 10.1021/acs.biomac.7b01180
 48. Fan L., Yang H., Yang J., Peng M., Hu J. Preparation and characterization of chitosan/gelatin/PVA hydrogel for wound dressings. *Carbohydrate Polymers*. 2016;146:427–434. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.002
 49. Hu Z., Zhang D.-Y., Lu S.-T., Li P.-W., Li S.-D. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Marine Drugs*. 2018;8(16):273. DOI: 10.3390/md16080273
 50. Siemer S., Lahme S., Alziebler S., Machtens S., Strohmaier W., Wechsel H.-W., Goebell P., Schmeller N., Oberneder R., Stolzenburg J.-U., Becker H., Lüftenegger W., Tetens V., Poppel H. Efficacy and Safety of TachoSil® as Haemostatic Treatment versus Standard Suturing in Kidney Tumour Resection: A Randomised Prospective Study. *European Urology*. 2007;4(52):1156–1163. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.04.027
 51. Zhang J., Xue S., Zhu X., Zhao Y., Chen Y., Tong J., Shi X., Du Y., Zhong Z., Ye Q. Emerging chitin nanogels/rectorite nanocomposites for safe and effective hemorrhage control. *Journal of Materials Chemistry B*. 2019;33(7):5096–5103. DOI: 10.1039/c9tb01019j
 52. Sun X., Tang Z., Pan M., Wang Z., Yang H., Liu H. Chitosan/kaolin composite porous microspheres with high hemostatic efficacy. *Carbohydrate Polymers*. 2017;177:135–143. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.08.131
 53. Gudmund Skjåk-Braek, Thorleif Anthonsen, Paul Sandford. Chitin and chitosan. *Sources, chemistry, biochemistry, physical properties and applications*. London, New York, 1989:835.
 54. Xi Lu., Prudhommeaux F., Meunier A., Sedel L., Guillemain G. Effect of chitosan on rat knee cartilages. *Biomaterials*. 1999;20:1937–1944. DOI: 10.1016/s0142-9612(99)00097-6
 55. Suh I.K.F., Matthew H. Application of chitosan- based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: a review. *Biomaterials*. 2000;21:2589–2598. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00126-5
 56. Anisha B.S., Biswas R., Chennazhi K.P., Jayakumar R. Chitosan-hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2013;62:310–320. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.011
 57. Ishihara M., Ono K., Sato M., Nakanishi K., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Fujita M., Kikuchi M., Kurita A. Acceleration of wound contraction and healing with a photocrosslinkable chitosan hydrogel. *Wound Repair and Regeneration*. 2001;9(6):513–521. DOI: 10.1046/j.1524-475x.2001.00513.x
 58. Obara K., Ishihara M., Ishizuka T., Fujita M., Ozeki Y., Maehara T., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Kikuchi M., Kurita A. Photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2 stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *Biomaterials*. 2003;24(20):3437–3444. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00220-5
 59. Caló E., Barros J.M.S.D., Fernández-Gutiérrez M., San Román J., Ballamy L., Khutoryanskiy V. V. Antimicrobial hydrogels based on autoclaved poly (vinyl alcohol) and poly (methyl vinyl ether-alt-maleic anhydride) mixtures for wound care applications. *RSC Advances*. 2016;6(60):55211–55219. DOI: 10.1039/C6RA08234C
 60. Яхкин М.И., Таранцева К.Р. Наносистемы для доставки лекарств из носа в мозг. Известия ППТУ им. В.Г. Белинского. 2012;29:293–300. [Yakhkind M.I., Tarantseva K.R. Nanosystems for drug delivery from the nose to the brain. *Izvestiya PPGU im. V.G. Belinskogo*. 2012;29:293–300 (In Russian)].
 61. Muzzarelli R., Biagini G., Pugnali A., Filippini O., Baldassarre V., Castaldini C., Rizzoli C. Reconstruction of paradental tissue with chitosan. *Biomaterials*. 1989;10(11):598–603. DOI: 10.1016/0142-9612(89)90113-0
 62. Костеша Н.Я. Противолучевая активность препаратов хитозана с растительными экстрактами. Под ред. Н.Я. Костеша. Библиотека ВНИРО. 2006:1–3. [Kostesha N.Ya. Anti-radiation activity of chitosan preparations with plant extracts. *N.Ya. Kostasheva, editors*. Biblioteka VNIRO. 2006:1–3. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://hdl.handle.net/123456789/2461>
 63. Bumgardner J.D., Wiser R., Elder S.H., Jouett R. Contact angle, protein adsorption and osteoblast precursor cell attachment to chitosan coatings bonded to titanium. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2003;14:1401–1409. DOI: 10.1163/156856203322599734
 64. Bumgardner J.D., Wiser R., Gerard P.D., Bergin P., Chestnutt B., Marini M., Ramsey V., Elder St.H., Gilbert J.A. Chitosan: potential use as a bioactive coating for orthopaedic and craniofacial/dental implants. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2003;14:423–438. DOI: 10.1163/156856203766652048
 65. Wang J., de Boer J., de Groot K. Preparation and characterization of electrodeposited calcium phosphate/chitosan coating on Ti6Al4V plates. *J. Dent. Res.* 2004;83:296–301. DOI: 10.1177/154405910408300405
 66. Wang X., Ma J., Wang Y., He B. Bone repair in radii and tibias of rabbits with phosphorylated chitosan reinforced calcium phosphate cements. *Biomaterials*. 2002;23:4167–4176. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00153-9
 67. Muzzarelli R., Biagini G., Bellardini M., Simonelli L., Castaldini C. and Fratto G. Osteoconduction exerted by methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials*. 1993;14(1):39–43. DOI: 10.1016/0142-9612(93)90073-B
 68. Cho B.C., Park J.W., Baik B.S., Kwon I.Ch., Kim I.S. The role of hyaluronic acid, chitosan, and calcium sulfate and their combined effect on early bony consolidation in distraction osteogenesis of a canine model. *J. Craniofac. Surg.* 2002;13:783–793. DOI: 10.1097/00001665-200211000-00014
 69. Kim S.B., Kim Y.J., Yoon T.L., Park S.A. The characteristics of a hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement. *Biomaterials*. 2004;25:5715–23. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.022
 70. Kawakami T., Antoh M., Hasegawa H., Yamagishi T., Ito M., Eda S. Experimental study on osteoconductive properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite self-hardening paste. *Biomaterials*. 1992;13:759–763. DOI: 10.1016/0142-9612(92)90014-f
 71. Xu H.H., Quinn J.B., Takagi S., Chow L.C. Synergistic reinforcement of in situ hardening calcium phosphate composite scaffold for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2004;25:1029–1037. DOI: 10.1016/s0142-9612(03)00608-2
 72. Ito M. In vitro properties of a chitosan-bonded hydroxyapatite bone-filling paste. *Biomaterials*. 1991;12(1):41–45. DOI: 10.1016/0142-9612(91)90130-3

73. Murugan R., Ramakrishna R. Bioresorbable composite bone paste using polysaccharide based nanohydroxyapatite. *Biomaterials*. 2004;25:3829–3835. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.10.016
74. Tarsi R., Muzzarelli R. Guzman C., Pruzzo C. Inhibition of *Streptococcus mutans*. Adsorption of hydroxyapatite by low-molecular weight chitosans. *J. Dent. Research*. 1997;76(2):665–672. DOI: 10.1177/00220345970760020701
75. Anraku M., Fujii T., Furutani N., Kadowaki D., Maruyama T., Otagiri M., Gebicki J.M., Tomida H. Antioxidant effects of a dietary supplement: Reduction of indices of oxidative stress in normal subjects by watersoluble chitosan. *Food and Chemical Toxicology*. 2009;47:104–109. DOI: 10.1016/j.fct.2008.10.015
76. Chang S.H., Wu C.H., Tsai G.J. Effects of chitosan molecular weight on its antioxidant and antimutagenic properties. *Carbohydrate Polymers*. 2018;181:1026–1032. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.047
77. Tomida H., Fujii T., Furutani N., Michihara A., Yasufuku T., Akasaki K., Maruyama T., Otagiri M., Gebicki J.M., Anraku M. Antioxidant properties of some different molecular weight chitosans. *Carbohydrate Research*. 2009;344:1690–1696. DOI: 10.1016/j.carres.2009.05.006
78. Zou P., Yang X., Wang J., Li Y., Yu H., Zhang Y., Liu G. Advances in characterisation and biological activities of chitosan and chitosan oligosaccharides. *Food Chemistry*. 2016;190:1174–1181. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.06.076
79. Xia W., Liu P., Zhang J., Chen J. Biological activities of chitosan and chitooligosaccharides. *Food Hydrocolloids*. 2011;25:170–179. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2010.03.003
80. Liu H.T., Li W.M., Xu G., Li X.Y., Bai X.F., Wei P., Yu C., Du Y.G. Chitosan oligosaccharides attenuate hydrogen peroxide induced stress injury in human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacological Research*. 2009;59:167–175. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.12.001
81. Li K., Xing R., Liu S., Li R., Qin Y., Meng X., Li P. Separation of chitooligomers with several degrees of polymerization and study of their antioxidant activity. *Carbohydrate Polymers*. 2012;88:896–903. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.01.033
82. Hu Q., Luo Y. Polyphenolchitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications. *Carbohydrate Polymers*. 2016;151:624–639. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.05.109
83. Azuma K., Osaki T., Minami S., Okamoto Y. Anticancer and anti-inflammatory properties of chitin and chitosan oligosaccharides. *J. Funct. Biomater*. 2015; 6(1):33–49. DOI: 10.3390/jfb6010033
84. Huang R., Mendis E., Rajapakse N., Kim S.-K. Strong electronic charge as an important factor for anticancer activity of chitooligosaccharides (COS). *Life Sci*. 2006;78(20):2399–2408. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.039
85. Xu W., Jiang C., Kong X., Liang Y., Rong M., Liu W. Chitooligosaccharides and N-acetyl-D-glucosamine stimulate peripheral blood mononuclear cell-mediated antitumor immune responses. *Mol. Med. Rep*. 2012;6(2):385–390. DOI: 10.3892/mmr.2012.918
86. Janes K.A., Fresneau M.P., Marazuela A. Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *J. Control Released*. 2001;73(2–3):255–267. DOI: 10.1016/s0168-3659(01)00294-2
87. Shanmugsundaram N., Ravichandran P., Reddy P.N., Ramamurthy N., Pal S., Rao K.P. Collagen-chitosan polymeric scaffold for the in vitro culture of human epidermoid carcinoma cells. *Biomaterials*. 2001;2:1943–1951. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00220-9

Поступила 26.02.2024

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Коптева Любовь Андреевна — врач-ординатор-онколог ФГБОУ ВО «ТулГУ» МИ, <https://orcid.org/0000-0002-3446-5362>

Объедков Евгений Геннадьевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней №1, ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Мишина Екатерина Сергеевна — канд. мед. наук, зав. лабораторией морфологии и клеточных технологий НИИ Экспериментальной медицины, доцент кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Иванов Илья Сергеевич — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7540-5748>

Терентьев Андрей Константинович — врач-стоматолог-хирург Государственного учреждения здравоохранения «Тульская областная стоматологическая поликлиника», лечебно-профилактическое отделение №7 (ГУЗ «ТОСП», леч.-проф. отд. №7). <https://orcid.org/0009-0006-7408-5985>

Объедкова Наталья Юрьевна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>

Information about the authors

Lyubov A. Kopteva — resident oncologist of the Tula State University Medical Institute, <https://orcid.org/0000-0002-3446-5362>

Evgeny G. Obiedkov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-0566-1476>

Ekaterina S. Mishina — Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Morphology and Cell Technologies of the Research Institute of Experimental Medicine, Associate Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>

Ilya S. Ivanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7540-5748>

Andrey K. Terentyev — dentist-surgeon of the Tula Regional Dental Polyclinic, medical and preventive department No. 7, <https://orcid.org/0009-0006-7408-5985>

Natalia Y. Obiedkova — Assistant of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice of the Kursk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-2072-5511>

Халилулин Т.А.^{1,2}, Захаревич В.М.^{1,2}, Колоскова Н.Н.¹, Матвеева М.А.¹, Попцов В.Н.¹,
Поздняков О.А.^{1,2}, Бучнев А.С.¹, Шевченко А.О.^{1,2,3}, Готье С.В.^{1,2}

НОВЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

На протяжении многих десятилетий «золотым стандартом» лечения терминальной хронической сердечной недостаточности, резистентной к медикаментозной терапии, была и остается трансплантация сердца. Но существует значимая когорта пациентов с противопоказаниями к проведению ортотопической трансплантации сердца. Единственным эффективным методом лечения для таких пациентов может стать имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения. В статье представлена информация для практикующих врачей об эволюции развития систем длительной механической поддержки кровообращения, основные принципы отбора пациентов для имплантации систем и особенности их дальнейшего амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; система длительной механической поддержки кровообращения; левожелудочковый обход; среднее артериальное давление.

Для цитирования: Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Колоскова Н.Н., Матвеева М.А., Попцов В.Н., Поздняков О.А., Бучнев А.С., Шевченко А.О., Готье С.В. Новые хирургические методы лечения терминальной сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):610–615. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-610-615>

Для корреспонденции: Матвеева Мария Анатольевна — e-mail: drmariamatveeva@yandex.ru

Timur A. Khalilulin^{1,2}, Vyacheslav M. Zakharevich^{1,2}, Nadezhda N. Koloskova¹, Maria A. Matveeva¹, Vitaly N. Poptsov¹, Oleg A. Pozdnyakov^{1,2}, Alexander S. Buchnev¹, Alexey O. Shevchenko^{1,2,3}, Sergey V. Gauthier^{1,2}
NEW SURGICAL METHODS OF ADVANCED HEART FAILURE TREATMENT

¹V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantology and Artificial Organs

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

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

For many decades, heart transplantation has been the “gold standard” for terminal chronic heart failure resistant to medical therapy treatment. However, there is a significant number of patients with contraindications to orthotopic heart transplantation. The only effective treatment method for these patients may be the implantation of long-term mechanical circulatory support systems. This article provides information for practicing physicians on the evolution of long-term mechanical circulatory support systems, the main criteria for selecting patients for implantation, and the specifics of their subsequent outpatient monitoring.

Keywords: chronic heart failure; long-term mechanical circulatory support system; left ventricular bypass; mean arterial pressure.

For citation: Khalilulin T.A., Zakharevich V.M., Koloskova N.N., Matveeva M.A., Poptsov V.N., Pozdnyakov O.A., Buchnev A.S., Shevchenko A.O., Gauthier S.V. New surgical methods of treating advanced heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):610–615. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-610-615>

For correspondence: Maria A. Matveeva — e-mail: drmariamatveeva@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20.02.2024

Accepted 23.03.2024

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой исход многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Наиболее частой причиной, приводящей к систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД). Второй по частоте причиной сердечной недостаточности с низкой фрак-

цией выброса является дилатационная кардиомиопатия (генетически обусловленная, постмиокардитическая, токсическая, дисметаболическая и др.) [1].

За последние десятилетия кардинально поменялся подход к лечению ХСН. Прошла большой путь эволюции медикаментозная терапия, изменились принципы лечения ХСН. Но, несмотря на это, у миллионов людей во всем мире сердечная недостаточность прогрессирует.

Согласно исследованию ЭПОХА–ХСН, число пациентов с ХСН на 2017 г. составило 12 млн человек, а число пациентов с III–IV ФК, имеющих наиболее плохой прогноз жизни, — 4,5 млн человек [2].

Терминальная сердечная недостаточность является инвалидизирующим заболеванием, значительно снижающим качество жизни пациентов, приносящим значимый экономический ущерб стране.

На протяжении многих десятилетий «золотым стандартом» лечения терминальной ХСН, резистентной к медикаментозной терапии была и остается трансплантация сердца (ТС) [3]. Несмотря на бурное развитие трансплантологии в РФ, стремительное увеличение количества ТС в России, расширение критериев донорства [4], у многих пациентов, ввиду тяжести состояния, отсутствует время на ожидание донорского органа. Помимо этого, существует значимая когорта пациентов с противопоказаниями к проведению ортотопической трансплантации сердца (ОТТС) (высокая легочная гипертензия, сахарный диабет тяжелого течения, мультифокальный атеросклероз, ожирение, онкология, пожилой возраст и др.). Единственным эффективным методом лечения для таких пациентов может стать имплантация систем длительной механической поддержки кровообращения (ДМПК) [5].

Эволюция систем ДМПК

Истоки развития искусственного сердца берут начало в экспериментах В.П. Демихова. Именно его многочисленные работы послужили мощным толчком в развитии трансплантации сердца и неразрывно с ней связанной технологии искусственного сердца. В 1937 г. Владимир Демихов, на тот момент студент третьего курса МГУ, своими руками сконструировал первое в мире искусственное сердце и вживил его собаке [6]. Человеку искусственное сердце было имплантировано S. Crawford и D. Liotta в 1963 г. в Медицинском колледже Бэйлора. Пациент прожил 4 дня, оставаясь в коме, и умер [7]. В 1969 г. хирурги D. Cooley и D. Liotta провели первую имплантацию полного искусственного сердца (total artificial heart — TAH) с целью дальнейшей трансплантации сердца, так как не было возможности отключить пациента от аппарата искусственного кровообращения после операции на открытом сердце [8].

В период с 1975 по 1980 г. в Медицинском колледже Бэйлора у 22 пациентов использовалось вспомогательное устройство Abdominal left ventricular assist device (ALVAD), TECO Model VII (Thermo Electron Corp., Waltham, MA) в качестве «моста» для выздоровления после кардиохирургических вмешательств.

R. Jarvik разработал в Медицинском колледже Университета штата Юта Jarvik-7, который был впервые имплантирован в 1982 г. Пациент прожил 112 дней после имплантации, умер после тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности [9].

Технологии создания систем ДМПК изначально развивались с позиции разработки полного искусственного аналога собственного сердца, который мог бы с успехом заменить функции левого и правого желудочка в дли-

тельной перспективе. Несколько позже стало понятно, что технологический уровень развития не позволяет создать системы, полностью замещающие функции левого и правого желудочка, компактными, эффективными и безопасными. А именно эти критерии являются основополагающими для создания систем ДМПК. Основываясь на статистических данных о преимущественно левожелудочковой природе формирования терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, команды инженеров и хирургов пришли к выводу о возможной высокой эффективности систем устройств, направленных на поддержку левых отделов сердца.

До 1994 г. все имплантируемые системы левожелудочкового обхода (ЛЖО), относящиеся к **первому поколению**, были очень громоздкие, не обеспечивали пациентам приемлемого качества жизни вследствие достаточно больших размеров наружных приводов. Устройства подобного типа ограничивали мобильность пациентов, были технически сложны, имели ограниченный ресурс работы (до 2 лет) и невысокую надежность. Несмотря на это, в период с 1989 по 1992 г. данные системы не имели альтернативы и использовались в качестве «моста» к трансплантации сердца [10].

Результаты успешного использования систем механической поддержки кровообращения в начале 2000-х гг. стимулировали разработку **второго поколения** систем, которые основывались на создании насосов непульсирующего потока [11]. Впервые в истории они имели меньшие габариты, более высокую надежность и ресурс работы около 5 лет. Это был настоящий прорыв в подходах к механической поддержке кровообращения. К системам этого типа относятся HeartAssist (MicroMed Cardiovascular, Houston, TX) и Jarvik 2000 FlowMaker (Jarvik heart, Inc., New York, NY).

В системах механической поддержки кровообращения **третьего поколения** используется ротор под действием магнитных и гидродинамических сил, который располагался во взвешенном состоянии. К этим системам, прежде всего, относятся Incor (Berlin Heart AEG) [12] и HeartWare HVAD (HeartWare, Inc., Miami Lakes, FL) [13]. Последний имеет небольшой размер, благодаря чему стала возможна его бивентрикулярная имплантация (имплантация в оба желудочка сердца). Предполагаемый срок службы устройства составляет 10 лет. К последним разработкам относятся EvaHeart LVAS (Sun Medical Technology Research Corporation, Nagano, Japan), Terumo Dura-Heart (Terumo Heart Inc., Ann Arbor, MI) и, конечно же, новое поколение HeartMate III (Thoratec Inc., Pleasanton, CA) — самое популярное и часто имплантируемое устройство в мире.

Системы длительной механической поддержки кровообращения в настоящий момент чаще представляют собой насос, имплантируемый в левый желудочек сердца пациента (чаще всего посредством срединной стернотомии), который перекачивает кровь по принципу левый желудочек–аорта, управляющий кабель выводится через переднюю брюшную стенку наружу и соединяется с контроллером и аккумуляторами.

Разработка систем поддержки кровообращения в нашей стране началась в апреле 1966 г., когда в НИИ клинической и экспериментальной хирургии была создана лаборатория искусственного сердца и вспомогательного кровообращения под руководством проф. В.И. Шумакова. В 1975 г. была принята пятилетняя Государственная программа «Искусственное сердце». В данный период отечественные разработки вышли на мировой уровень, особенно это касалось разработки совершенной модели искусственного сердца (ИС) «Поиск-10М». В период с 1981 по 1984 г. в НИИ трансплантологии и искусственных органов (НИИТиО) было проведено 45 имплантаций ИС «Поиск-10М» телятам. Выживаемость составляла от 10 до 102 дней, в среднем — 43 дня. В период с 1987 по 1991 г. было проведено 17 имплантаций ИС «Поиск-10М» в клинике в качестве «моста» к трансплантации сердца [14]. В 90-х г. в России дальнейшие исследования, по экономическим причинам, были приостановлены. В 2009 г. стартовала программа разработки первого российского имплантируемого осевого насоса АВК-Н [15]. Были проведены успешные эксперименты на телятах по длительной имплантации насоса (от 60 до 120 дней), которые позволили приступить к программе клинической апробации аппарата в 2012 г. С 2012 г. в рамках клинической апробации имплантировано более 50 систем российского производства АВК-Н. Первая двухэтапная трансплантация сердца после АВК-Н была выполнена спустя 8 месяцев после первичной имплантации устройства пациенту с высокой легочной гипертензией. Сейчас в России применяется уже следующее поколение отечественного устройства ДМПК — СтримКардио, представляющее собой осевой насос с высокой производительностью и автономностью около 24 ч.

С 2021 г. в Российской Федерации начались имплантации передового устройства HeartMate III у взрослых и детей с малой массой тела. К началу 2024 г. было выполнено уже более 130 операций.

Эволюция систем ДМПК, уменьшение их размеров, увеличение срока службы позволили использовать системы на постоянной основе у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью, имеющих противопоказания к ТС. Отбор пациентов для имплантации систем механической поддержки основывается на наличии противопоказаний к трансплантации сердца, как обратимых, так и необратимых. Среди наиболее часто встречающихся обратимых противопоказаний к трансплантации сердца — почечная дисфункция (20%), высокий индекс массы тела (14%), легочная гипертензия (12%), некомпенсированный сахарный диабет (7%), крайне длительный стаж курения с развитием легочной недостаточности и высокой легочной гипертензии (7%). Среди необратимых — возраст пациента (38%), сосудистые заболевания (7%), болезни легких (7%), лейкозы/лейкемии в анамнезе (5%) и многие другие.

Впервые решение об имплантации устройств ДМПК на постоянной основе (Destination therapy) было принято в США в 2006 г. [16], а для устройства последнего поко-

ления, основанного на явлениях магнитной левитации — в 2019 г.

Отбор пациентов для имплантации систем ДМПК

В настоящее время, согласно обновленным рекомендациям Международного общества трансплантации сердца и легких (ISLHT) от 2023 г. [23] мы имеем две основные стратегии для имплантации систем ДМПК: это «мост» к трансплантации сердца и имплантация насоса на постоянной основе. Но так же возможна имплантация в качестве «моста к выздоровлению» для пациентов с ишемической кардиомиопатией. Однако, согласно регистру INTERMACS, лишь у 1–3% пациентов произведена экплантация (удаление) системы ДМПК.

По состоянию на 10 октября 2018 г. в регистр INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support), охватывающий 152 клиники США (93%) с 2006 по 2017 г. включено 25 тыс. пациентов, которым были имплантированы системы ДМПК, из них 18 тыс. — это системы с непрерывным потоком. До появления систем непрерывного потока в регистр включалось около 200 имплантаций в год, и лишь небольшая часть из них в качестве окончательного метода лечения. После появления и одобрения американским регулятором FDA устройств с непрерывным потоком количество имплантаций утроилось, увеличилось и количество имплантаций в качестве окончательного метода лечения, которое на сегодняшний момент составляет более 2/3 от всех имплантаций и неуклонно растет (2014 г. — 46%, 2020 г. — 73%, 2023 г. — более 81%) [17, 23].

Показанием к имплантации системы ДМПК является хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс NYHA), резистентная к оптимальной медикаментозной терапии ХСН, при наличии противопоказаний к трансплантации сердца либо «отсутствии времени» на ожидание донорского органа ввиду тяжелого состояния пациента.

Помимо классификации ХСН по NYHA для отбора пациентов используются профили INTERMACS (Шкала Межведомственного реестра механической поддержки кровообращения). Данная шкала разделяет пациентов с терминальной сердечной недостаточностью по профилям в зависимости от их гемодинамического статуса [18, 20]. С помощью профилей INTERMACS оценивается риск развития осложнений и смертности после имплантации систем ДМПК.

INTERMACS 1. Самый тяжелый профиль — «критический кардиогенный шок». Эти пациенты, как правило, находятся на быстро возрастающей инотропной и вазопрессорной поддержке, системах внутриаортальной баллонной контрапульсации (ВАБК) либо на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

INTERMACS 2. В эту группу попадают пациенты, зависимые от инотропной поддержки, с прогрессирующим течением заболевания, наличием почечной дисфункции, отеками и другими проявлениями декомпенсации основного заболевания, несмотря на продолжающееся активное лечение.

INTERMACS 3. К этой группе относят пациентов, находящихся в относительной клинической «стабильности» на умеренных дозах внутривенных инотропных препаратов (обычно ≤ 5 мкг/кг/мин добутина или допамина).

INTERMACS 4. В эту категорию включают пациентов с симптомами сердечной недостаточности в покое на фоне приема оптимальной пероральной медикаментозной терапии. Данные пациенты часто госпитализируются в стационар с симптомами декомпенсации сердечной недостаточности.

INTERMACS 5 и 6. В эти профили входят пациенты, не испытывающие проявлений сердечной недостаточности в покое. Они имеют значимые ограничения только при физической активности. В профиле 5 пациенты живут преимущественно внутри дома. В профиле 6 находятся пациенты, похожие на профиль 5, но, как правило, без каких-либо признаков перегрузки жидкостью и немного более активные, чем в предыдущем профиле. Большинство из этих пациентов смогут пройти в пределах квартала. У пациентов обеих групп следует внимательно следить за почечной функцией.

INTERMACS 7 — это начальная стадия, которая в конечном итоге будет расширяться в разные группы. Пациенты клинически стабильны, несмотря на низкую фракцию выброса и предыдущие декомпенсации (чаще всего степень сердечной недостаточности оценивается ФКЗ по NYHA). У пациентов на данном этапе стабильная функция почек (включая мочевины крови), нормальный уровень артериального давления без симптомов гипотонии. Выживаемость пациентов этой группы в течение первого года находится в диапазоне от 70 до 80% [19].

Ургентность пациентов определяется их профилем. Таким образом, в профиле 1 — имплантация показана в неотложном порядке, в течение нескольких часов, в профиле 2 — в течение нескольких дней, в профилях 3, 4 — в период от недели до нескольких месяцев, в профилях 5, 6 — зависит от нутритивного статуса, активности пациента, функции почек и печени, в профиле 7 — трансплантация или имплантация механического устройства вспомогательного кровообращения не показана. Оптимальными профилями для имплантации систем ДМПК, с наименьшими рисками осложнениями и наилучшей выживаемостью являются профили с 3-го по 5-й.

Противопоказаниями к имплантации ЛЖО являются значительное снижение функции правого желудочка, оцененная при помощи ЭхоКГ (в том числе тканевой доплерографии), выраженная аортальная регургитация при невозможности протезирования аортального клапана, наличие неустраняемых источников кровотечения (ввиду необходимости антиагрегантной и антикоагулянтной терапии после имплантации системы), необратимая полиорганная недостаточность, также при принятии решения учитываются общие риски кардиохирургических вмешательств. Немаловажным фактором является социальный статус пациента: абсолютным противопоказанием является наличие психических расстройств, помимо этого необходимо оценить возможность пациента само-

стоятельного обслуживания устройства, наличие связи пациента с кардиологом либо кардиохирургом, доступность неотложной медицинской помощи и наличие бесперебойной электроэнергии (для заряда батарей).

Амбулаторное ведение пациентов с имплантированными системами ДМПК

После имплантации устройства ДМПК пациент нуждается в постоянном амбулаторном наблюдении командой специалистов (Heart Team), в которую должны входить кардиолог, кардиохирург, специалист по обслуживанию устройства (инженер). Основной целью наблюдения является своевременное выявление осложнений, их профилактика и лечение.

Наиболее часто встречающимися осложнениями у пациентов с ЛЖО являются: ОНМК, геморрагические инсульты, кровотечения различной локализации, правожелудочковая недостаточность, инфекция кабеля, тромбоз насоса.

При амбулаторных визитах пациента, которые проводятся по необходимости, обязательно проводятся измерение артериального давления, забор анализов крови, ЭКГ, ЭхоКГ.

У пациентов с имплантированными устройствами измерение артериального давления имеет свои особенности, которые связаны с работой системы. Учитывая отсутствие пульсации при работе насоса, измерение АД механическими тонометрами невозможно, у большей части пациентов измерение проводится с помощью электронного тонометра, также возможно измерение АД посредством доплерографии (чаще всего детям). Ввиду особенностей нефизиологической гемодинамики у пациентов принято ориентироваться на среднее артериальное давление (срАД), рассчитанное по формуле: $\text{АДср.} = \text{АДдиаст.} + ((\text{АДсист.} - \text{АДдиаст.})/3)$.

Клиническими признаками повышения среднего АД могут быть одышка, отеки, слабость, утомляемость, что требует безотлагательного снижения АДср и коррекции гипотензивной терапией.

Оптимальным целевым АДср для обеспечения эффективной работы устройства является 70–80 мм рт. ст.

При проведении ЭхоКГ оцениваются размеры камер сердца, расположение канюли насоса, расположение межжелудочковой перегородки (смещение ее влево или вправо), работа клапанов сердца (прицельное внимание уделяется работе аортального клапана сердца), наличие либо отсутствие легочной гипертензии, функция желудочков. На основании параметров ЭхоКГ проводится корректировка параметров системы.

В анализах крови особое внимание уделяется параметрам свертывающей системы, уровню фибриногена, протромбинового индекса, агрегации тромбоцитов, степени волемии пациента, косвенным признаком которого может в частности являться показатель гематокрита.

Медикаментозная терапия пациентов с ЛЖО

Учитывая тот факт, что система ДМПК является механическим устройством, изменяющим нормальную фи-

зиологию кровообращения пациента, пациенты с ЛЖО имеют высокий риск тромбоза [21] и обязательным для них является прием антиагрегантов [22] (ацетилсалициловая кислота в дозе 75–325 мг либо другие при наличии противопоказаний к ее приему) и антикоагулянтов. На настоящий момент единственным одобренным и рекомендованным антикоагулянтом для данной когорты пациентов во всем мире является варфарин. Целевой уровень МНО определяется инструкцией к системе ДМПК, и чаще всего составляет от 2 до 3.

В связи с тем, что прием варфарина требует частого контроля МНО, в мире активно ведутся исследования по использованию НОАК у пациентов с ЛЖО.

Остается открытым вопрос, нужно ли пациентам с имплантированными насосами продолжать терапию хронической сердечной недостаточности. На сегодняшний день не проводилось ни одного рандомизированного исследования по этому поводу. Тем не менее пациенты продолжают получать терапию сердечной недостаточности с целью минимизации риска осложнений, которые могут возникнуть после имплантации устройств.

Для поддержания оптимального среднего АД рекомендован прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, при их неэффективности возможно назначение других групп антигипертензивных препаратов. При сохраняющихся отеках, наличии признаков развивающийся правожелудочковой недостаточности пациенты принимают петлевые и калийсберегающие диуретики. Бета-адреноблокаторы показаны при тахикардии и с кардиопротективной целью, однако следует учитывать их отрицательный инотропный эффект. Остальные группы препаратов, такие как статины, силденафил и др. — по показаниям.

Активно обсуждается вопрос назначения дапаглитозина пациентам с ЛЖО при отсутствии сахарного диабета, на сегодняшний день конкретных данных за либо против назначения данного препарата нет.

Заключение

В течение последнего десятилетия в РФ значительно увеличилось число пациентов с имплантированными системами ЛЖО и оно продолжает неуклонно расти с каждым годом. Пациенты нуждаются в постоянном амбулаторном мониторинге, но, к сожалению, на сегодняшний день, мало врачей имеют представление об особенностях ведения таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сердечная недостаточность. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ. 2022. [Heart failure. *National recommendations of the OSS, RKO and RNMOT*. 2022. (In Russian)].
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. ISSN 0022–9040. Кардиология. 2021;61(4). [Polyakov D.S., Fomin I.V.,

- Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemyeva E.G. et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed in 20 years of observation? The results of the EHPOKHA–ХСН study. ISSN 0022–9040. *Cardiology*. 2021;61(4). (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–374. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–374. (In Russian)].
- Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отторжение и отторжение трансплантата сердца. Клинические рекомендации. 2023–2024–2025 (16.03.2023). [Heart transplantation, the presence of a transplanted heart, death and rejection of a heart transplant. *Clinical recommendations*. 2023–2024–2025 (16.03.2023). (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/762_1.
- Kilic A., Conte J.V., Shah A.S., Yuh D.D. Orthotopic heart transplantation in patients with metabolic risk factors. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;93(3):718–724.
- Gautier S.V., Shevchenko A.O., Itkin G.P., Zakharevich V.M., Poptsov V.N., Drobyshev A.A., Telyshev D.V. Artificial Heart in Russia: past, present, and future Artificial Organs. 2020.
- Liotta D., Hall C.W., Henly W.S. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery. prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *Am. J. Cardiol.* 1963. № 12 P. 399–405.
- Cooley D.A., Liotta D., Hallman G.L. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. *Am. J. Cardiol.* 1969;24:723–30.
- DeVries W.C., Anderson J.L., Joyce L.D. Clinical use of the total artificial heart. *N. Engl. J. Med.* 1984;310(5):273–78.
- Kilic A., Weiss E.S., George T.J., Arnaoutakis G.J., Yuh D.D. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann. Thorac. Surg.* 2012;93(3):699–704.
- Portner P.M., Oyer P.E., Pennington D.G. Implantable electrical left ventricular assist system — bridge to transplantation and the future. *Ann. Thorac. Surg.* 1989;47(1):142–150.
- Pagani F.D., Miller L.W., Russell S.D., Aaronson K.D. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54(4):312–321.
- Rogers J.G., Aaronson K.D., Boyle A.J., Russell S.D. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(17):1826–1834.
- Иткин Г.П. Механическая поддержка кровообращения: проблемы, решения и новые технологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(3):76–84. [Itkin G.P. Mechanical support of blood circulation: problems, solutions and new technologies. *Bulletin of Transplantation and artificial organs*. 2014;16(3):76–84. (In Russian)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-76-84
- Готье С.В., Иткин Г.П., Шемакин С.Ю., Сайдгареев Р.Ш., Попцов В.Н., Захаревич В.М. и др. Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013;15(3):92–101. [Gauthier S.V., Itkin G.P., Shemakin S.Yu., Saitgarayev R.Sh., Poptsov V.N., Zakharevich V.M. et al. The first experience of clinical application of a domestic device auxiliary blood circulation based on an implantable axial pump for two-stage heart transplantation. *Bulletin of Transplantation and artificial organs*. 2013;15(3):92–101. (In Russian)].
- Long J.W., Kfoury A.G., Slaughter M.S., Sliver M., Milano C., Rogers J. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device — improved outcomes since the REMATCH Study Congest. *Heart Fail.* 2005;11(3):133–138.
- James K. Kirklin, MD The 2023 ISHLT guidelines for durable mechanical circulatory support: A must read for all advanced heart failure practitioners. *J. Heart Lung Transplant.*
- Stevenson L.W., Pagani F.D. INTERMACS profiles of advanced heart failure — the current picture. *J. Heart Lung Transplant.* 2009;28(6):535–41.
- Халилулин Т.А., Захаревич В.М., Попцов В.Н., Иткин Г.П., Шевченко А.О., Сайдгареев Р.Ш. и др. Особенности имплантации

- системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(1):13–22. [Khalilulin T.A., Zakharevich V.M., Poptsov V.N., Itkin G.P., Shevchenko A.O., Saitgareev R.S. et al. Features of implantation of the AVK-N pumping function support system as a “bridge” to heart transplantation. *Bulletin of Transplantation and artificial organs*. 2018;20(1):13–22. (In Russian)].
20. Stevenson L.W. Clinical use of inotropic therapy for heart failure. Looking backward or forward? Part II. Chronic inotropic therapy. *Circulation*. 2003;108(4):492–497.
21. Najjar S.S., Slaughter M.S., Pagani F.D., Starling R.C. An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare ADVANCE bridge to transplant and continued access protocol trial. *J. Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):23–24.
22. Jennings D.L., Jacob M., Chopra A., Nemerovski C.W. Safety of anticoagulation reversal in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices. *ASAIO J*. 2014;60(4):381–384.
23. Saeed et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10-Year Update. *J. Heart Lung Transplant*. 2023;42(7).

Поступила 20.02.2024

Принята в печать 23.03.2024

Информация об авторах

Халилулин Тимур Абдулнaimович — д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), сердечно-сосудистый хирург 3-го кардиохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Захаревич Вячеслав Мефодьевич — д-р мед. наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий 3-го кардиохирургическим отделением ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Колоскова Надежда Николаевна — д-р мед. наук, заведующая отделением кардиологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Матвеева Мария Анатольевна — врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Попцов Виталий Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Поздняков Олег Алексеевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), сердечно-сосудистый хирург 3-го кардиохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Бучнев Александр Сергеевич — канд. биол. наук, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России

Шевченко Алексей Олегович — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФГАОУ ВО «НМИЦ им. Н.И. Пирогова», руководитель Центра лечения крити-

ческих состояний и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Готье Сергей Владимирович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Information about the authors

Timur A. Khalilulin — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), cardiovascular surgeon of the 3rd Cardiac Surgery Department of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Vyacheslav M. Zakharevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the 3rd Cardiac Surgery Department of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Nadezhda N. Koloskova — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiology of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Maria A. Matveeva — cardiologist of the Consultative and Diagnostic Department of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Vitaly N. Poptsov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Oleg A. Pozdnyakov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), cardiovascular surgeon of the 3rd Cardiac Surgery Department of the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Alexander S. Buchnev — Candidate of Biological Sciences, researcher at the V.I. Shumakov National Research Medical Center of Transplantation and Artificial Organs

Alexey O. Shevchenko — Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of the Center for the Treatment of Critical Conditions and Translational Medicine of the V.I. Shumakov National Research Medical Center, Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs, Head of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Sergey V. Gauthier — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the V.I. Shumakov National Research Medical Center, Head of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the I.M. Sechenov First Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Оригинальные исследования

© ШЕВЧЕНКО Ю.Л., 2024

Шевченко Ю.Л.

ЗНАЧЕНИЕ ЯВЛЕНИЯ ПРЕВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ БАКТЕРИЕМИИ НАД ВЕНОЗНОЙ В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России», клиника грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Святого Георгия, Москва, Россия

В статье анализируются возможности повышения эффективности культурального бактериологического исследования у больных инфекционным эндокардитом путем посева артериальной и венозной крови. Представлены экспериментальные данные, на основании которых сформулирована концепция явления превышения артериальной бактериемии над венозной, а также результаты их клинического применения.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит; бактериемия; диагностика; гемокультура.

Для цитирования: Шевченко Ю.Л. Значение явления превышения артериальной бактериемии над венозной в этиологической диагностике внутрисердечной инфекции. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):616–623.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-616-623>

Для корреспонденции: Шевченко Юрий Леонидович — e-mail: glebcenter@mail.ru

Yury L. Shevchenko

THE SIGNIFICANCE OF THE PHENOMENON OF ARTERIAL BACTEREMIA EXCEEDING VENOUS BACTEREMIA IN THE ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF INTRACARDIAC INFECTION

National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

This article analyzes the potential for enhancing the effectiveness of cultural bacteriological testing in patients with infectious endocarditis through the cultivation of arterial and venous blood. Experimental data are presented, based on which the concept of the phenomenon of arterial bacteremia surpassing venous bacteremia is formulated, alongside the results of its clinical application.

Key words: infectious endocarditis; bacteremia; diagnosis; blood culture.

For citation: Shevchenko Yu.L. The significance of the phenomenon of arterial bacteremia exceeding venous bacteremia in the etiological diagnosis of intracardiac infection. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):616–623.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-616-623>

For correspondence: Yury L. Shevchenko — e-mail: glebcenter@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 09.04.2024

Accepted 23.04.2024

Подтвержденная бактериемия в сочетании с инструментальными критериями является одной из наиболее достоверных комбинаций в диагностике инфекционного эндокардита (ИЭ). Однако традиционно применяемые культуральные микробиологические методы выявления микроорганизмов при ИЭ в значительной степени оказываются неинформативными (как ложноположительными, так и ложноотрицательными) ввиду ряда факторов, включающих трудности культивирования, дефекты забора, особенности предполагаемых возбудителей или нерациональную тактику лечения больных на предшествующих бактериологическому исследованию этапах (ранняя и нерациональная антибиотикотерапия). Эти же факторы требуют сдержанной интерпретации полученных положительных результатов [1–4].

Бактериологическое исследование венозной крови является самым частым способом получения проб и диагностики бактериемии. Однако далеко не всегда удается получить положительные результаты бактериологических исследований даже при явной клинической картине с проявлениями генерализации инфекции и сепсиса. С целью компенсации этого недостатка в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях регламентируется не менее чем трехкратное получение образцов крови (а лучше — трехкратное получение положительной одинаковой гемокультуры). Однако сохраняется высокая частота (16–80%) неистинных (как отрицательных, так и ложноположительных результатов) традиционного микробиологического исследования [1, 5, 6]. Обусловлена она как наличием труднокультивируемых микроорга-



Рис. 1. Принципиальная схема механизма очищения крови, обуславливающего разницу между напряженностью артериальной (Ba) и венозной (Bv) бактериемией

Fig. 1. A schematic representation of the blood purification mechanism, illustrating the difference between arterial (Ba) and venous (Bv) bacteremia intensities

низмов, так и сложностью интерпретации полученных результатов [5, 7]. Совершенствование этиологической диагностики ИЭ за счет включения в диагностический поиск альтернативных методов (полимеразной цепной реакции, секвенирования) также не изменило кардинально ситуацию вследствие неоднозначности полученных результатов [5, 8–11], оставляя их на позиции дополнительных в отечественных и международных клинических рекомендациях [1, 12].

С целью увеличения вероятности получения положительных гемокультур и исходя из инфекционной природы, особенностей этиологии и патогенеза ИЭ мы стали проводить бактериологическое исследование не только венозной крови больных (как это общепринято), но и артериальной. Предпосылкой этому послужило предположение о том, что при ИЭ источник бактериемии, как правило, локализуется в левых камерах сердца (аортальный или (и) митральный клапаны, реже — пристеночные вегетации в левом предсердии или желудочке), откуда периодически бактерии, освобождаясь, поступают в артериальную часть большого круга кровообращения. Далее в секторе микроциркуляции на тканевом ультракапиллярном уровне происходит механическая и биологическая фильтрация крови, и в венозные коллекторы собирается кровь, в какой-то мере очищенная от микроорганизмов [2, 5, 13].

Таким образом, можно полагать, что напряженность артериальной бактериемии выше, чем венозной. Следовательно, вероятность высева бактерий из артериальной крови больше, чем из венозной (рис. 1).

Методология работы и результаты исследований.

С целью доказательства предположения, что при ИЭ напряженность артериальной бактериемии выше венозной, было предпринято специальное экспериментальное исследование (рис. 2).

Качественная оценка различий в напряженности артериальной и венозной бактериемии проведена в экспе-

риментах на 18 собаках. Животным под тиопеналовым наркозом через катетер, проведенный по сонной артерии в левый желудочек (ЛЖ), впрыскивали бактериальную суспензию. Одновременно брали кровь из бедренной артерии, а спустя 12–15 с забирали кровь из правого предсердия (ПП) через катетер, проведенный в него по яремной вене. Таким образом воспроизводилась модель транзитной бактериемии, источником которой, как и в большинстве случаев ИЭ, являются левые камеры сердца. Кровь в количестве 5 мл сеяли на 50 мл бульонной среды (рис. 3).

В результате бактериологического исследования проб крови положительные артериальные гемокульту-

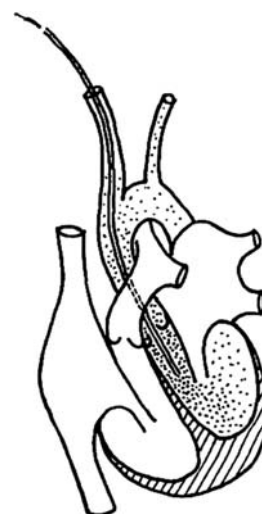


Рис. 2. Принципиальная схема опыта создания экспериментальной элиминации бактерий из левого желудочка в артериальную часть большого круга кровообращения

Fig. 2. A schematic diagram of the experiment for the experimental elimination of bacteria from the left ventricle into the arterial part of the systemic circulation

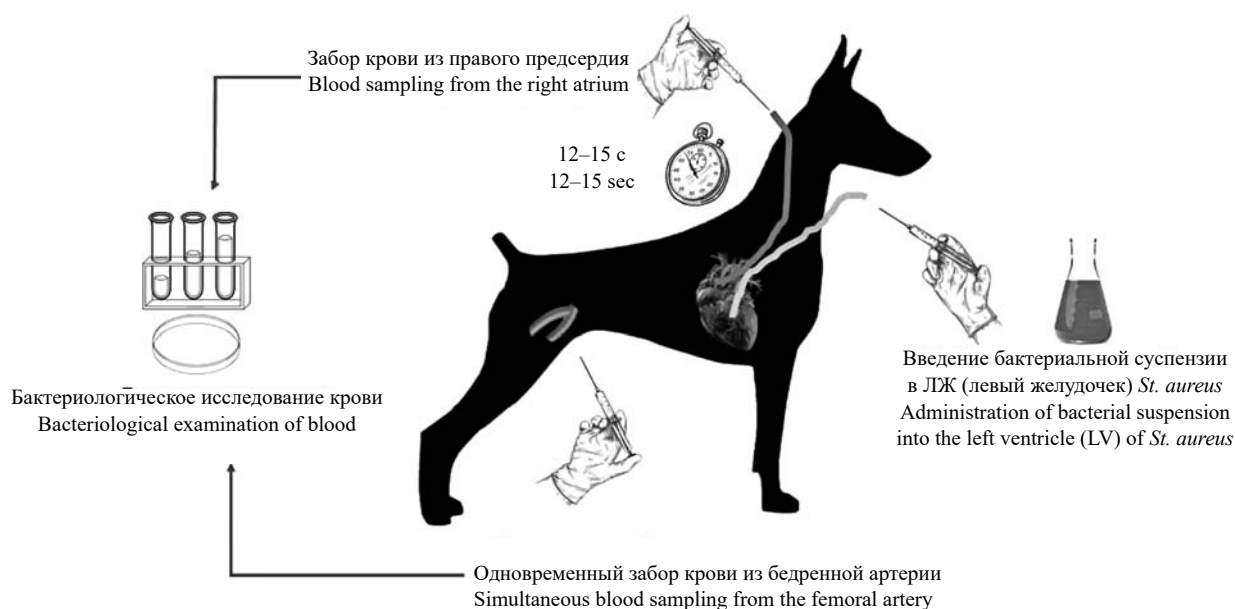


Рис. 3. Схема первой серии экспериментов (объяснение в тексте)

Fig. 3. Diagram of the first series of experiments (explanation is in the text)

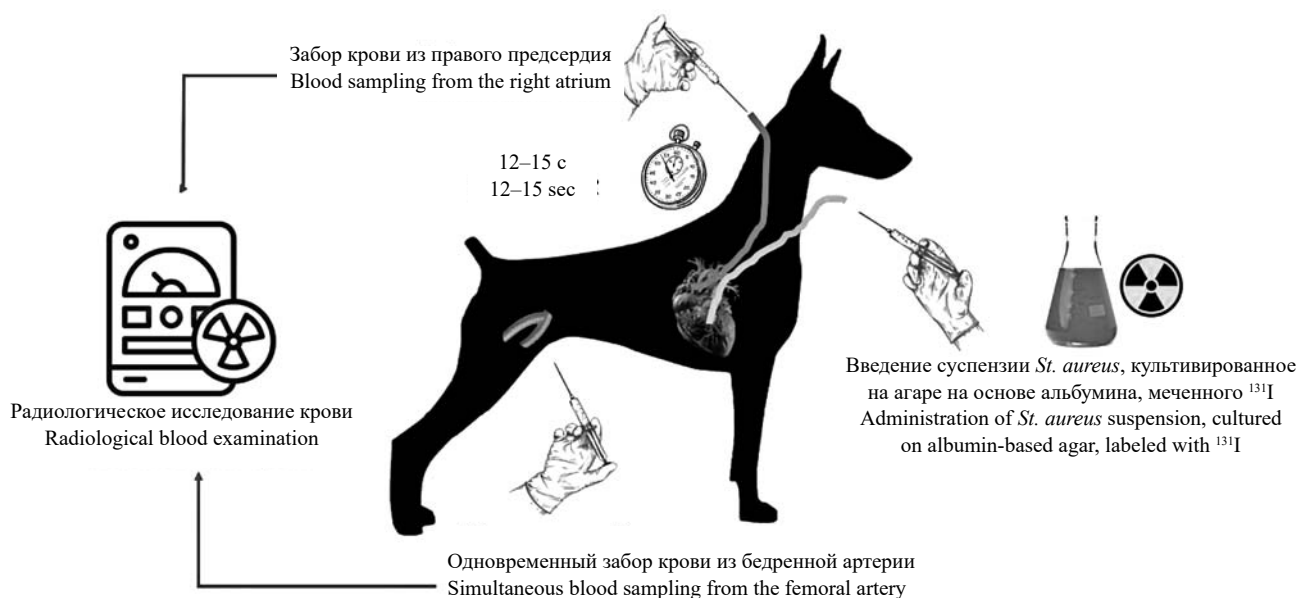


Рис. 4. Схема второй серии экспериментов (объяснение в тексте)

Fig. 4. Diagram of the second series of experiments (explanation is in the text)

ры получены во всех 18 опытах, положительные венозные — только в восьми (44,4%).

Во второй серии экспериментов изучена количественная характеристика градиента между напряженностью артериальной и венозной бактериемии. С этой целью использована радиоизотопная методика. Животным в ЛЖ впрыскивали бактериальную суспензию, приготовленную из *St. aureus*, культивированной на агаре, в состав которого вводился альбумин, меченный ^{131}I . Во взятых пробах артериальной и венозной крови в счетной камере коллоидного счетчика определялась относительная концентрация ^{131}I (число импульсов в мин от 1 мл крови) (рис. 4). Результаты этой серии опытов приведены в табл. 1.

Рассчитывали градиент напряженности артериальной бактериемии, который составил 3,81 : 1. Данный показатель напряженности артериальной бактериемии при локализации в левых отделах сердца является определяющим для развития ИЭ.

Для выявления роли механического компонента в общей фильтрации крови тканями в подобной серии опытов использованы ганглиоблокаторы (пентамин 5% — 2,0). Этим достигалось расширение периферического капиллярного русла, что, по предположению, должно увеличить проникновение бактериальных конгломератов в венозную часть сосудистого сектора и тем самым уменьшить градиент между напряженностью артериальной

Таблица 1. Результаты радиоизотопного измерения моделированной артериальной и венозной bacteriemии при локализации ее источника в левых камерах сердца

Table 1. Results of radioisotope measurement of simulated arterial and venous bacteremia with the source localized in the left chambers of the heart

Число опытов Number of experiments	Число импульсов в 1 мин ($M \pm m$) / Number of pulses per minute ($M \pm m$)		
	Рабочий стандарт Sample performance standard	Артериальная кровь Arterial blood	Венозная кровь Venous blood
10	2650 \pm 54,5	1764,3 \pm 43,5 $p < 0,05$	462,5 \pm 14,4 $p < 0,05$

и венозной bacteriemии (рис. 5). Результаты этого исследования, приведенные в табл. 2, показывают значительное уменьшение градиента напряженности артериальной и венозной bacteriemии.

В четвертой серии опытов предпринята попытка оценить фильтрующие свойства малого круга кровообращения, а также степень различия в напряженности артериальной и венозной bacteriemии при локализации источника bacteriemии в правых отделах сердца. Для этого меченную изотопом бактериальную суспензию вводили в периферическую вену передней конечности животного. Спустя 4–5 с через катетер, проведенный в правый желудочек по яремной вене, брали первую пробу крови непосредственно из правого желудочка и учитывали ее

как исходную концентрацию. Через 6–8 с после взятия крови из правого желудочка брали кровь из бедренной артерии. Еще через 12–15 с забирали венозную кровь из правого желудочка (рис. 6). Результаты этой серии опытов приведены в табл. 3.

Оценка фильтрующих свойств малого круга кровообращения, а также степень различия в напряженности артериальной и венозной bacteriemии при локализации источника bacteriemии в правых отделах сердца показали значения этого соотношения напряженности артериальной и венозной bacteriemии при ее источнике в правых отделах сердца 2,62 : 1, что является условием развития ИЭ.

Итак, экспериментальные исследования показали, что при локализации очага инфекции в сердце напряжен-

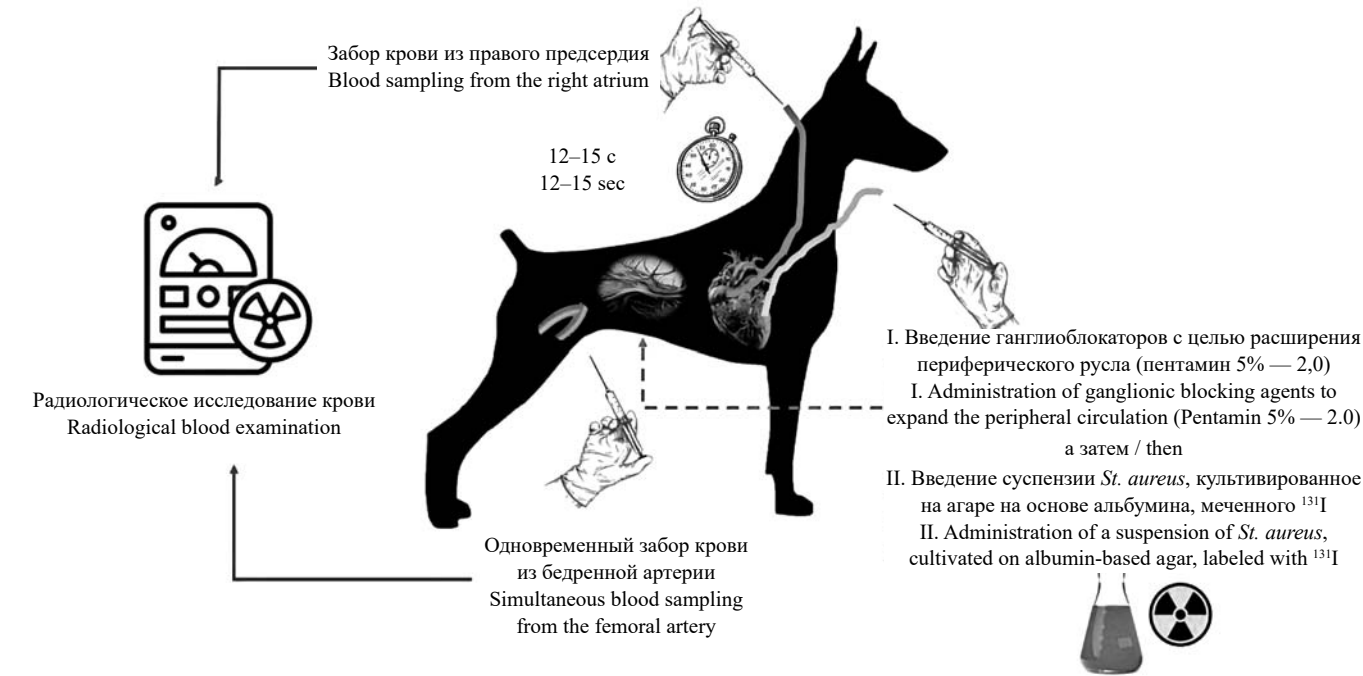


Рис. 5. Схема третьей серии экспериментов (объяснение в тексте)
Fig. 5. Diagram of the third series of experiments (explanation is in the text)

Таблица 2. Влияние ганглионарного блока на градиент между напряженностью артериальной и венозной bacteriemии

Число опытов Number of experiments	Число импульсов в 1 мин ($M \pm m$) / Number of pulses per minute ($M \pm m$)		
	Рабочий стандарт Sample performance standard	Артериальная кровь Arterial blood	Венозная кровь Venous blood
10	2724 \pm 49,6	1638,9 \pm 34,5 $p < 0,05$	789,4 \pm 19,9 $p < 0,05$

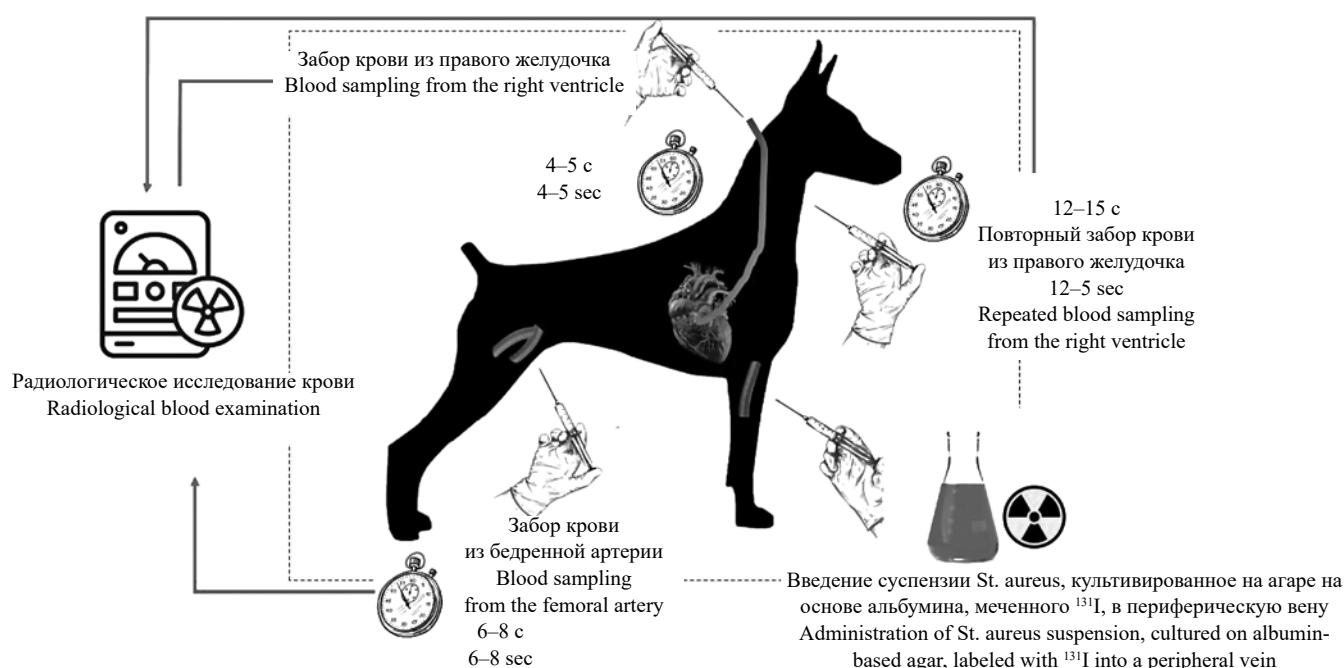


Рис. 6. Схема четвертой серии экспериментов (объяснение в тексте)

Fig. 6. Diagram of the fourth series of experiments (explanation is in the text)

Таблица 3. Результаты измерения напряженности артериальной и венозной bacteriemia при локализации ее источника в правых отделах сердца

Table 3. Results of measuring arterial and venous bacteremia intensity with localization of its source in the right sections of the heart

Число опытов Number of experiments	Число импульсов в 1 мин ($M \pm m$) / Number of pulses per minute ($M \pm m$)			
	Рабочий стандарт Sample performance standard	Кровь из правого желудочка Blood from the right ventricle	Артериальная кровь Arterial blood	Кровь из правого желудочка Blood from the right ventricle
10	$2840 \pm 55,4$	$1984,5 \pm 21,6$	$1015 \pm 16,2$ $p = 0,05$	$386,5 \pm 9,19$ $p < 0,05$

ность артериальной bacteriemia существенно выше, чем венозной. Об этом свидетельствует более частая высеваемость микроорганизмов из артериальной крови (100%), чем из венозной (44,4%) при экспериментальной транзитной массивной bacteriemia, моделированный источник которой локализовали в левых камерах сердца. Количественная оценка градиента между напряженностью артериальной и венозной bacteriemia в экспериментах с использованием меченных ^{131}I бактерий показала, что напряженность артериальной bacteriemia в 4,5–5 раз выше венозной. Кроме того, результаты серии опытов с использованием ганглиоблокатора доказывают значение прямой механической фильтрации крови тканями. Непосредственное влияние ганглиоблокаторов на фильтрующий сектор (расширение артериол и открытие артериовенозных анастомозов) способствует более свободному проникновению бактериальных конгломератов в венозную часть сосудистого русла, в связи с чем градиент между напряженностью артериальной и венозной bacteriemia достоверно уменьшается. Результаты экспериментов также свидетельствуют о том, что даже при

локализации септического очага в правых отделах сердца, несмотря на достаточно выраженные фильтрующие свойства малого круга кровообращения, напряженность артериальной bacteriemia выше венозной.

Результаты бактериологической диагностики ИЭ в клинике. На последующем этапе клинического подтверждения нашей гипотезы обследован 141 пациент с признаками внутрисердечной инфекции.

Параллельное бактериологическое исследование артериальной и венозной крови выполнено у всех оперированных больных. Кровь брали по принятым правилам: по 10 мл на 100 мл соответствующей среды. Венозную кровь забирали либо из локтевой вены, либо через катетер, установленный в подключичной или верхней полой вене. Артериальную кровь брали из бедренной артерии путем ее пункции по обычной методике.

С целью повышения механического воздействия на обсемененные клапаны, что способствует более обильной элиминации в кровоток бактерий, непосредственно перед взятием крови больному предлагали умеренную физическую нагрузку. Такое повышение функциональ-

ной нагрузки на сердце (при отсутствии гипертермии, тахикардии и с учетом тяжести состояния больного) достигалось пяти-, семикратным переходом больного из положения «лежа» в положение «сидя».

До операции бактериологическое исследование артериальной и венозной крови выполнено у каждого больного 3–7 раз. После операции кровь исследовали 8–10 раз. Кроме бактериологического исследования крови и операционного сердечного материала (иссеченные пораженные клапаны, папиллярные мышцы, вегетации — инфицированные тромботические массы) проводили и бактериологическое исследование тканей, взятых из операционной раны (подкожно-жировая клетчатка, мышцы), т.е. исследовался так называемый фильтрующий сектор.

Положительные артериальные гемокультуры до операции были получены у 120 человек от 3 до 6 раз. Соответствующие штаммы микроорганизмов высеяны из операционного материала этих больных. Положительные венозные гемокультуры были получены у 45 больных однократно.

В общей сложности возбудитель заболевания установлен у 141 больного. У 120 человек он высеян из артериальной крови, у 45 больных получены положительные венозные гемокультуры. У 21 человека при стойких отрицательных артериальных и венозных гемокультурах возбудители выделены из операционного сердечного материала. В клинику они поступили в среднем через 35 мес. от начала болезни, после интенсивной антибактериальной терапии с «залеченным» общим процессом, уже без клинических проявлений собственно сепсиса, но с тяжелыми изменениями клапанов, недостаточностью кровообращения и различными осложнениями во внутренних органах. У всех этих пациентов при гистологическом исследовании клапанов бактерии найдены в глубоких слоях детрита или кальциевого конгломерата, прикрытых массивными организованными тромбами или прочным слоем фибрина, откуда они, вероятно, не могли попасть в кровоток. 15 больных оперированы в ремиссии заболевания и у них не получен рост микроорганизмов ни из крови, ни с клапанов сердца.

У 5 больных с довольно характерной клинической картиной ИЭ и соответствующими операционными находками посевы крови и материала из сердца также были стерильными. Однако гистологическое исследование выявило во всех этих случаях наличие выраженной круглоклеточной гистиоцитарной инфильтрации в тканях разрушенных, рубцово измененных клапанов, что свидетельствует о длительном хроническом воспалительном процессе, вероятнее всего, инфекционного генеза.

Последующий опыт лечения больных с внутрисердечной инфекцией на протяжении многих лет полностью подтвердил открытую закономерность в преобладании напряженности артериальной бактериемии над венозной. Общие показатели бактериологического исследования крови и операционного материала больных в зависимости от степени клинических проявлений ИЭ приведены в табл. 4.

Следовательно, результаты бактериологического исследования крови больных ИЭ в сопоставлении с микробиологическим обследованием внутрисердечного очага инфекции свидетельствуют о высокой диагностической значимости посевов артериальной крови.

Обсуждение

Верификация возбудителя в эпоху развития таргетной антибактериальной терапии чрезвычайно важно и по существу определяет стратегию лечения, особенно в гнойно-септической кардиохирургии [2, 14, 15]. Эпидемиология современного ИЭ оказалась весьма изменчивой на протяжении последних десятилетий. С одной стороны, непрерывно расширяется спектр выявляемых возбудителей ИЭ, а их соотношение в различных когортах пациентов обусловлено особенностями как непосредственно больных (возраст, структура основной и сопутствующей патологии) [16], так и учреждений (с кардиохирургическими, аритмологическими, нефрологическими отделениями). С другой стороны — повышается число привередливых и агрессивных возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью, растет частота отрицательных результатов микробиологического исследования крови [1, 5, 7, 11].

Таблица 4. Результаты бактериологического исследования крови и операционного материала у больных ИЭ с различным его клиническим проявлением

Table 4. Results of bacteriological examination of blood and surgical material in patients with Infective endocarditis (IE) with various clinical manifestations

Степень клинических проявлений ИЭ Degree of clinical manifestations of IE	Положительные гемокультуры до операции Positive blood cultures before surgery		Высев бактерий из сердца (операционный материал) Bacterial growth from the heart (surgical material)
	Венозная Venous	Артериальная Arterial	
С развернутой клинической картиной With pronounced clinical manifestations	40%	94,5%	95%
Без ярких клинических проявлений Without pronounced clinical	15%	75%	98%
Без клинических проявлений Without clinical manifestations	—	—	25%

Примечание: ИЭ — инфекционный эндокардит.

Note: IE — infective endocarditis.

Расхождение в диагностической значимости бактериальных посевов крови имеет весьма значительный разброс — от 20 до 65% и выше [1, 7, 17] и причины этого — не только ранняя и агрессивная антибактериальная терапия и особенности возбудителя (редкие труднокультивируемые микроорганизмы, грибы и внутриклеточные бактерии), но и ограничение микробиологических методов исследования [5, 12].

Получить положительную венозную гемокультуру удается практически лишь у 45–50% стационарных больных с острой и у 15–25% — с подострой или вялотекущей формами ИЭ, и то при соответствующей ориентации и определенных возможностях бактериологической лаборатории лечебного учреждения [1, 5, 12, 13, 18]. Более того, вероятность выделения возбудителя из крови больного, как правило, приходится на клинически развернутую стадию заболевания, когда имеется генерализация инфекционного процесса и появляются грубые морфологические изменения во внутренних органах (порок сердца, диффузный гломерулонефрит, эмболии, септический менингит и пр.).

Основой диагностики ИЭ и сейчас является всесторонняя оценка больного: его анамнеза и клинических данных. Существенным подспорьем являются критерии Дюка, в определенной степени стандартизирующие подходы к распознаванию внутрисердечной инфекции и интегрирующие в единую программу весь процесс верификации ИЭ. Однако практика показывает, что применяются они далеко не всегда и преимущественно специалистами, занимающимися лечением ИЭ, а также ретроспективно, когда имеются уже достаточные сведения для постановки соответствующего диагноза. Это также обуславливает и низкую частоту использования бактериологических методов у пациентов с предполагаемым ИЭ. Данный факт является также немаловажной причиной повышения диагностической значимости бактериологической диагностики [2, 3, 17].

Спектр микробиологических исследований на современном этапе включает кроме визуализирующих (бактериоскопия) и культуральных методик и +/- масс-спектрометрию, молекулярно-биологические (MALDI-TOF MS, ПЦР, FISH), а также и иммунохимическое исследование сыворотки (антинуклеарные антитела, антифосфолипидные антитела, антитела к протеину свиньи, антитела к ксеноперикарду и др.). В случае выполнения вмешательства на пораженной внутрисердечной инфекцией структуре — обязательно изучение гистологической картины с использованием стандартных (по Граму) и специфических окрасок [2, 17, 19, 20].

Микробиологическое (культуральное) исследование крови обладает весьма значимыми преимуществами, к которым следует отнести высокую чувствительность (возможно выявление обсемененности от 10^2 м.к./мл) и специфичность, возможность определения антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности, относительно низкую стоимость. К недостаткам следует отнести высокую зависимость от используемых питательных сред и условий культивирования, большую

длительность проведения исследования (до 120 часов и более), высокие требования к взятию биологического материала, высокую частоту отрицательных результатов исследования [17].

У пациентов с отрицательными результатами бактериологического исследования весьма положительно зарекомендовал себя метод ПЦР-исследования крови (особенно на ранних этапах этиологической диагностики ИЭ) [17, 20]. По данным Е.О. Котовой и соавт. (2016) включение его в диагностический алгоритм позволило увеличить возможность прижизненной идентификации возбудителя в крови до 76,6% [12].

Матричная лазерная десорбционно/ионизационно-масс-спектрометрия (определение уникальных белковых спектров возбудителя) MALDI-TOF MS в настоящее время также внедряется в диагностику инфекции. Суть ее состоит в точной идентификации микроорганизмов на основании анализа их белковых спектров. Несомненным ее преимуществом является высокая аналитическая специфичность и чувствительность, наличие более 2700 видов микроорганизмов в актуальной референтной базе данных и низкая стоимость эксплуатационных расходов. Недостатки метода снижают его диагностическую значимость. В их перечень следует отнести: наличие возможных спектральных помех, невозможность дифференцировки сходных или близкородственных организмов (напр. *Escherichia coli* и *Shigella spp.*, различные виды грибов), а также значительные ограничения в идентификации полимикробной флоры (не более 2 микроорганизмов) и определении антибиотикочувствительности и антибиотикорезистентности. Необходимым этапом является получение положительных образцов гемокультуры (первичной или с плотных питательных сред) [6, 12, 17].

Несмотря на внедрение новых методов обнаружения микроорганизмов культуральное бактериологическое исследование остается основным методом идентификации возбудителя. Экспериментальные и клинические результаты показали более высокую высеваемость микробов из артериальной крови, чем из венозной. Полученные клинические данные позволяют считать, что бактериологическое исследование артериальной крови по своей диагностической значимости существенно выше, чем аналогичное изолированное исследование венозной гемокультуры. По-видимому, градиент между напряженностью артериальной и венозной бактериемии обусловлен, с одной стороны, биологической и механической фильтрацией крови тканями, с другой — возможно, что качество микроорганизмов, прошедших через тканевый фильтр и все же попавших в венозную часть большого круга кровообращения, в определенной степени изменяется, и таким образом вероятность их полноценного роста на искусственных питательных средах уменьшается [2, 5, 13].

Необходимо отметить, что более напряженная артериальная бактериемия может иметь место и при нагноительных заболеваниях легких, поскольку коллектором крови, оттекающей от них, являются левые камеры сердца, откуда кровь, обогащенная не только кислородом,

но и микроорганизмами, устремляется в артериальную часть большого круга кровообращения. Однако клинические и инструментальные возможности распознавания нагноительных заболеваний легких достаточно широки и без бактериологического исследования крови. Тем не менее разница между напряженностью артериальной и венозной бактериемии (или отсутствие такой разницы) как при ИЭ, так и при нагноительных заболеваниях легких может оказаться критерием качественного состояния макроорганизма, т.е. его общебиологических резервов, защитных сил, иммунитета и т.д. В связи с этим параллельное бактериологическое исследование венозной и артериальной крови приобретает более широкое значение.

Заключение

Таким образом, явление превышения артериальной бактериемии над венозной при локализации инфекционного очага в сердце, основанное на феномене микроциркуляторного бактериального тканевого фильтра, имеет весьма большое теоретическое и практическое значение. Во-первых, оно указывает на локализацию очага инфекции, а во-вторых, существенно повышает выявляемость возбудителя и его патогенных свойств, чувствительность к антибиотикам, и в итоге позволяет выработать конкретному больному наиболее рациональную программу медикаментозной и хирургической стратегии, значительно улучшить результаты лечения этого грозного заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. и соавт. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. [Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infective endocarditis and infection of intracardiac devices. Clinical recommendations 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5233
2. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии. Москва. Династия. 2020:424. [Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis and the basics of purulent-septic cardiac surgery. Moscow: Dynasty, 2020:424. (In Russian)].
3. Habib G., Erba P.A., Iung B. et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur. Heart J.* 2019;40(39):3222–3232. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620
4. Scully P.R., Woldman S., Prendergast B.D. Infective endocarditis: we could (and should) do better. *Heart*. 2021;107(2):96–98. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317671
5. Шевченко Ю. Л. Хирургия инфекционного эндокардита (40-летний опыт лечения). *Клиническая медицина*. 2020;98(8):600–605. [Shevchenko Yu. L. Surgery of infective endocarditis (40 years of treatment experience). *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(8):600–605. (In Russian)].
6. Abdelgawad H., Azab S., Abdel-Hay M. A., Almaghraby A. Clinical features and outcomes of infective endocarditis: a single-centre experience. *Cardiovasc. J. Afr.* 2022;33:1–7.
7. Данилов А. И., Алексеева И. В., Аснер Т. В. и соавт. Реальная практика терапии инфекционного эндокардита в РФ: промежуточные результаты исследования МАЭСТРО. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(2):18–19. [Danilov A. I., Alekseeva I. V., Asner T. V. et al. Real practice of treatment of infective endocarditis in the Russian Federation: interim results of the MAESTRO study. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(2):18–19. (In Russian)].
8. El-Kholy A., Gamal El-din ElRachidi, N., El-Enany M. et al. Impact of serology and molecular methods on improving the microbiologic diagnosis of infective endocarditis in Egypt. *Infection*. 2015;43(5):523–529.
9. Fournier P. E., Gouriet F., Casalta J.P. et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8392.
10. Li L., Mendis N., Trigui H. et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5:1–20.
11. Sadaka S.M., El Ghazzawy I.F., Hassanen M.M. et al. Molecular and serological techniques for the diagnosis of culture negative infective endocarditis in Alexandria Main University Hospital. *The Egyptian Heart Journal*. 2013;65:145–152.
12. Кобалава Ж.Д., Котова Е.О. Глобальные и национальные тренды эволюции инфекционного эндокардита. *Кардиология*. 2023;63(1):3–11. [Kobalava Zh.D., Kotova E.O. Global and national trends in the evolution of infective endocarditis. *Cardiology*. 2023;63(1):3–11. (In Russian)].
13. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб. Наука. 1995:230. [Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis. SPb. Science. 1995:230. (In Russian)].
14. Баранов А.А., Маянский А.Н., Чеботарев И.В., Маянский Н.А. Новая эпоха в медицинской микробиологии. *Вестник Российской академии наук*. 2015;85(11):1011–1018. [Baranov A.A., Mayansky A.N., Chebotarev I.V., Mayansky N.A. New era in medical microbiology. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 2015;85(11):1011–1018. (In Russian)]. DOI: 10.7868/S086958731511002X
15. Halavaara M., Martelius T., Jarvinen A. et al. Impact of pre-operative antimicrobial treatment on microbiological findings from endocardial specimens in infective endocarditis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.* 2019;(3):497–503.
16. Yang X., Chen H., Zhang D., Shen L., An G., Zhao S. Global magnitude and temporal trend of infective endocarditis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(8):1277–86. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab184
17. Котова Е.О., Писарюк А.С., Домонова Э.А. и др. Инфекционный эндокардит: этиология и роль современных методов в микробиологической диагностике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;25(2):28–31. [Kotova E.O., Pisaryuk A.S., Domonova E.A. et al. Infectious endocarditis: etiology and the role of modern methods in microbiological diagnostics. *Clinical pharmacology and therapy*. 2016;25(2):28–31. (In Russian)].
18. Данилов А.И., Осипенкова Т.А., Козлов Р.С. Современные особенности инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Лечащий врач*. 2018;11:54. [Danilov A.I., Osipenkova T.A., Kozlov R.S. Modern features of infective endocarditis in the Russian Federation. *Attending physician*. 2018;11:54. (In Russian)].
19. Schizas N., Michailidis T., Samiotis I., Patris V., Papakonstantinou K., Argiriou M. et al. Delayed Diagnosis and Treatment of a Critically Ill Patient with Infective Endocarditis Due to a False-Positive Molecular Diagnostic Test for SARS-CoV-2. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:e925931. DOI: 10.12659/AJCR.925931
20. Bosshard P.P., Kronenberg A., Zbinden R. et al. Etiologic Diagnosis of Infective Endocarditis by Broad-Range Polymerase Chain Reaction: A 3-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37:167–172.

Поступила 09.04.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторе

Шевченко Юрий Леонидович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент ФГБУ НМХЦ им Н.И. Пирогова Минздрава России

Information about the author

Yury L. Shevchenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, President of National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia

© ФЕДОТОВ В.Д., 2024

Федотов В.Д.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии»
Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей причиной смерти в мире, при этом более 30% этих пациентов умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель.** Изучить патогенетические связи между показателями эхокардиографии, спирометрии и воспалительными биомаркерами у пациентов с различными клиническими фенотипами ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ) с сердечно-сосудистой коморбидностью. **Материал и методы.** В исследование было включено 111 пациентов с ХОБЛ ПЭ и сердечно-сосудистой коморбидностью. Исходя из показателей спирометрии, пациенты были разделены на 4 группы (клинических фенотипа). Пациентам проводились общеклиническое исследование, эхокардиография, определение концентрации в сыворотке крови тропонина I, эндотелина-1 (Э-1), эндотелиальной синтазы (ЭС), гиалуроновой кислоты (ГК), миоглобина. **Результаты.** Концентрация тропонина I, миоглобина и Э-1 была в норме во всех группах. Концентрация ГК была повышена больше всего среди пациентов фенотипа «Е» ($p = 0,0008$). Концентрация ЭС в группе фенотипа «Е» была более, чем в 2,5 раза выше по сравнению с другими группами ($p = 0,0022$). Концентрация миоглобина прямо коррелировала с толщиной миокарда левого желудочка, ЭС, уровнем эозинофилов и ИБС ($p < 0,05$), а концентрация ЭС прямо коррелировала с АД. Концентрация ГК обратно коррелировала с показателями спирометрии, эхокардиографии и прямо коррелировала с содержанием эозинофилов и обострениями ($p < 0,05$). **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования для выявления биомаркеров, отражающих риск обострений сердечно-сосудистых коморбидов у больных ХОБЛ ПЭ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; минеральная пыль; кремнезем; профессиональные болезни; миоглобин; тропонин I; эндотелиальная синтаза; эндотелин-1; гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Федотов В.Д. Клинические фенотипы ХОБЛ профессиональной этиологии и сердечно-сосудистая коморбидность. Клиническая медицина. 2024;102(8):624–633. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-624-633>

Для корреспонденции: Федотов Василий Дмитриевич — e-mail: basil11@yandex.ru

Vasily D. Fedotov

FEATURES OF INFLAMMATORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH OCCUPATIONAL COPD AND CARDIOVASCULAR COMORBIDITY

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia
Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide, with over 30% of these patients dying from cardiovascular diseases. **Objective:** to study the pathophysiological links between echocardiography, spirometry indicators, and inflammatory biomarkers in patients with various clinical phenotypes of occupational COPD with cardiovascular comorbidity. **Material and methods.** The study included 111 patients with occupational COPD and cardiovascular comorbidity. Based on spirometry results, patients were divided into 4 groups (clinical phenotypes). Clinical examinations, echocardiography, and serum concentrations of troponin I, endothelin-1 (E-1), endothelial synthase (ES), hyaluronic acid (HA), and myoglobin were performed. **Results.** The concentrations of troponin I, myoglobin, and E-1 were normal in all groups. HA concentration was highest among phenotype “E” patients ($p = 0.0008$). ES concentration in phenotype “E” was more than 2.5 times higher compared to other groups ($p = 0.0022$). Myoglobin concentration positively correlated with left ventricular myocardium thickness, ES, eosinophil levels, and coronary heart disease ($p < 0.05$), while ES concentration correlated positively with hypertension. HA concentration negatively correlated with spirometry and echocardiography indicators and positively correlated with eosinophil levels and exacerbations ($p < 0.05$). **Conclusion.** Further research is needed to identify biomarkers reflecting the risk of exacerbations in cardiovascular comorbidities in patients with occupational COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; mineral dust; silica; occupational diseases; myoglobin; troponin I; endothelial synthase; endothelin-1; hyaluronic acid.

For citation: Fedotov V.D. Features of inflammatory biomarkers in patients with occupational COPD and cardiovascular comorbidity. Klinicheskaya meditsina. 2024;102(8):624–633. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-624-633>

For correspondence: Vasily D. Fedonov — e-mail: basil11@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 19.02.2024
Accepted 26.03.2024

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляется чрезвычайно значимым заболеванием, бремя которого не в полной мере поддается оценке. Занимая третью строчку среди причин смерти в мире, эта патология наносит значительный социально-экономический ущерб. Так, согласно 20-летнему прогнозу для США, прямые медицинские расходы, связанные с ХОБЛ, оцениваются в 800,9 млрд долларов, а 20-летнее число смертей, связанных с ХОБЛ, составит 9,42 млн человек [1]. Также стоит отметить, что среди первых пяти причин смерти больных ХОБЛ лидируют болезни системы кровообращения [2]. В нашей стране прогнозируемый ущерб от ХОБЛ только в 2022 г. составил 378,9 млрд руб. [3].

Главными причинами развития патологии являются табакокурение, наследственная предрасположенность и экспозиция промышленными аэрозолями (контакт с которыми вызывает новые случаи ХОБЛ ежегодно у 20% работающих) [1, 4].

Важной особенностью ХОБЛ является частое присоединение сопутствующих заболеваний (коморбидов), прежде всего, кардиоваскулярных, которые встречаются у более чем 50% больных ХОБЛ [5]. Этот феномен объясняется общими факторами риска для ХОБЛ и кардиоваскулярных заболеваний — курением, а также развитием системного воспаления, вовлекающего в процессы воспаления не только слизистую оболочку мелких бронхов, но и эндотелий сосудов [6]. Поэтому наряду с процессами ремоделирования дыхательных путей происходит развитие эндотелиальной дисфункции [7], повышение жесткости стенки сосудов и развитие сердечно-сосудистых коморбидов [8, 9].

Между тем, в контексте изучения патогенетических связей с кардиоваскулярными коморбидами особый интерес представляет изучение особенностей системного воспаления при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ) от воздействия минеральной пыли [10, 11]. В медицине труда принято выделять различные фенотипы ХОБЛ ПЭ в зависимости от особенностей этиологического фактора, его физико-химических свойств [12].

Поскольку минеральная, в частности, кремнеземсодержащая пыль способствует развитию воспаления, сопровождающегося активацией фиброзно-склеротических процессов в бронхах, интересно исследовать параллельно протекающие при этом патологические процессы, приводящие к развитию кардиоваскулярных коморбидов. Для этого важно исследовать комплекс биомаркеров и изучить их патогенетические связи с показателями функционального состояния бронхов, миокарда и обострений ХОБЛ ПЭ. Рассмотрим некоторые из них ниже.

Одним из наиболее изученных и клинически значимых биомаркеров у больных ХОБЛ являются эозинофилы. Необходимо отметить, что за последнее столетие взгляды на роль этих клеток в воспалении пересматривались не менее четырех раз. В итоге от представлений об эозинофилах как конечных эффекторных клетках врожденного иммунитета, обладающих мощным деструктивным потенциалом, и участниках дизрегулятор-

ного аллергического ответа подошли к концепции эозинофилов как важного компонента местного тканевого гомеостаза — регулятора локальных иммунных реакций, а также процессов ремоделирования и репарации в норме и патологии [13]. Несмотря на то что при воспалении при ХОБЛ преобладают клеточные элементы и механизмы Т1 иммунного ответа, у многих больных ХОБЛ число эозинофилов в микролитре крови составляет 150 клеток и более [14], что позволяет ряду авторов говорить о «эозинофильном (Т2) воспалении» у некоторых больных ХОБЛ [15]. Но эффективные препараты против интерлейкина 5 при Т2 иммунном ответе оказались бесполезны для предотвращения обострений у пациентов с ХОБЛ [16]. Поэтому эозинофилия крови или мокроты в настоящее время рассматривается в контексте предиктора эффективности применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) у этих больных [17].

Гиалуриновая кислота (ГК). Данное вещество матрикса соединительной ткани в зависимости от своей молекулярной массы обладает как про- так и противовоспалительным потенциалом. В наших собственных исследованиях была показана обратная взаимосвязь между концентрацией ГК в сыворотке крови и параметрами спирометрии при ХОБЛ ПЭ и сделан вывод о том, что ГК играет важную роль не только в развитии фиброзно-склеротических процессов в стенке бронха [18], но и является фактором риска обострений заболевания [12].

Эндотелин-1 (Э-1). Данная молекула синтезируется сосудистым эндотелием и играет важную роль как в развитии кардиоваскулярных заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, синдрома Такоубо, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии). Э-1 активно стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, фибротические процессы и ремоделирование сосудов [19, 20]. Э-1 повышается в крови у больных ХОБЛ с легочной гипертензией [21].

Эндотелиальная синтаза (ЭС). Данный фермент эндотелия играет разнообразные роли в процессах регуляции сосудистого тонуса и воспаления. Недавние исследования показали, что концентрация оксида азота (NO) и активность ЭС снижается у больных ХОБЛ вне обострения, но при обострении возрастает [22]. При развитии эмфиземы и утраты капиллярного русла развивается эндотелиальная дисфункция, что проявляется падением активности ЭС и снижением концентрации NO [23].

Миоглобин. Миоглобин в контексте ХОБЛ изучен мало. Известно, что он в большом количестве содержится в скелетной мускулатуре, миокарде и гладкомышечных клетках. Данный белок играет важную роль в регуляции активности NO: оксимиоглобин способен окислять NO в нитрат, что позволяет регулировать концентрацию оксида азота в миоцитах скелетной мускулатуры, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках [24].

Тропонин. Тропоныны содержатся в миокарде и скелетных мышцах, тропонины Т и I являются биомаркерами инфаркта миокарда. Недавно было установлено, что повышенный уровень тропонина I > 6 нг/л у больных

со стабильной ХОБЛ является предиктором смертности у этих пациентов [25]. Этот феномен связывают с наличием кардиоваскулярной коморбидности, дисфункцией левого желудочка, а также активностью системного воспаления у некоторых больных ХОБЛ [26].

Таким образом, была сформулирована цель исследования: изучить патогенетические связи между показателями эхокардиографии, функцией внешнего дыхания и биомаркерами системного воспаления у больных ХОБЛ ПЭ с кардиоваскулярной коморбидностью.

Материал и методы

Исследование соответствовало общепризнанным этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000). Работа была выполнена с информированного согласия пациентов на участие в нем и одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора.

В соответствии с целью исследования объектом изучения были пациенты с хронической бронхолегочной патологией профессионального генеза (от воздействия минеральной пыли): ХОБЛ ПЭ, хроническим простым бронхитом профессиональной этиологии (ХПБ ПЭ) и имеющие коморбидность в виде ишемической болезни сердца (ИБС) и/или эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), всего 111 человек (табл. 1). Данные пациенты являлись в прошлом работниками литейного производства машиностроительного предприятия (Горьковский автомобильный завод, г. Нижний Новгород) и пребывали под динамическим наблюдением в клинике ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора с момента диагностики профессионального заболевания. Необходимо отметить, что пациенты находились в постконтактном периоде, имели длительную экспозицию кремнеземсодержащей промышленной пыли в концентрациях, превышающих предельно допустимые на рабочем месте, имели большой стаж работы во вредных и опасных условиях труда.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ и Клинических рекомендаций Российского респираторного общества [27; 28].

Диагноз ХПБ устанавливался на основании критериев ВОЗ [29].

Профессиональная этиология заболевания устанавливалась врачебной комиссией ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора в соответствии с нормативно-правовой базой Российской Федерации на момент диагностики заболевания [30]. Надо отметить, что подробно изучался профессиональный маршрут пациента (в соответствии с информацией, полученной из трудовой книжки обследуемого), комплексно оценивались условия труда и воздействие этиологического фактора (химический состав промышленного аэрозоля, его среднесменная концентрация на рабочем месте и т.д. согласно санитарно-гигиенической характеристике условий труда), рассчитывался стаж работы во вредных и опасных условиях труда, изучалась первичная медицинская документация,

анализировались выписки из амбулаторной карты с места жительства и данные периодических медицинских осмотров [30].

В исследование не включались пациенты в фазе обострения ХОБЛ ПЭ и ХПБ ПЭ, а также больные со значимыми сопутствующими заболеваниями (хронической сердечной недостаточностью, постинфарктным кардиосклерозом, дилатационной кардиомиопатией, постоянной фибрилляцией предсердий), нозологиями, сопровождающимися патологией гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), болезнями соединительной ткани и злокачественными новообразованиями.

Диагнозы «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) и «эссенциальная артериальная гипертензия» (АГ) устанавливались на основании сведений, полученных из амбулаторной карты пациента.

В соответствии с целью работы пациенты были разделены на 4 группы (клинических фенотипа), исходя из параметров спирометрии и частоты обострений:

- группа 1 (фенотип «В₁») — больные ХОБЛ ПЭ I–II стадии по GOLD с редкими обострениями;
- группа 2 (фенотип «В₂») — больные ХОБЛ ПЭ GOLD III–IV стадии с редкими обострениями;
- группа 3 (фенотип «Е») — больные ХОБЛ ПЭ GOLD III–IV стадии с частыми обострениями;
- группа 4 (фенотип «А») — больные ХПБ ПЭ.

Подробные клинико-функциональные особенности полученных групп представлены в табл. 1.

Базисная терапия ХОБЛ ПЭ соответствовала Клиническим рекомендациям Российского респираторного общества и актуальным рекомендациям GOLD [27, 28].

Частоту обострений устанавливали на основании критериев GOLD (частые обострения фиксировались при наличии либо одного эпизода госпитализации в стационар по поводу обострения, либо при регистрации двух и более среднетяжелых обострений в течение года на основании анамнеза).

Всем пациентам было проведено стандартное общеклиническое обследование в соответствии с порядками оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях. Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра Spirolab III OXY (Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %^{должн.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %^{должн.}) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁/ФЖЕЛ, %) — модифицированный индекс Тиффно–Вотчала. Постбронходилатационный тест выполнялся с использованием дозированного аэрозольного ингалятора сальбутамола 100 мкг, 4 ингаляции (400 мкг).

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) с доплеркардиографией датчиком 3,5 МГц в положении лежа на левом боку по стандартной методике на ультразвуковом аппарате HITACHI ALOCA F 37 (Япония). Изучали показатели, характеризующие морфо-функциональные параметры левого и правого желудочков, размеры камер и толщину стенок сердца, рассчитывали среднее диастоличе-

ское давление в легочной артерии (СДЛА) по формуле А. Kitabatake [31].

Количество ГК определяли при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА)

с использованием коммерческого набора реагентов HYALURONIK ACID (HA) TEST KIT фирмы Corgenix, Inc (США). За нормальные значения ГК принимали $30,6 \pm 14,0$ нг/мл [32]. Концентрацию Э-1 определяли

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц, метод Краскела–Уоллиса, Me [Lq; Uq]

Table 1. Clinical and functional characteristics of the examined persons, the Kruskal–Wallis test, Me [Lq; Uq]

Показатель Indicator	Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II), <i>n</i> = 26, фенотип «B1» Group 1, COPD OE (GOLD II), <i>n</i> = 26, «B1» phenotype	Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), <i>n</i> = 16, фенотип «B2» Group 2, COPD OE (GOLD III–IV), <i>n</i> = 16, «B2» phenotype	Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), <i>n</i> = 30, фенотип «Е» Group 3, COPD OE (GOLD III–IV), <i>n</i> = 30, «Е» phenotype	Группа 4, ХПБ ПЭ <i>n</i> = 39 Фенотип «А» Group 4, COPD OE (GOLD II), <i>n</i> = 39, «А» phenotype	<i>p</i>
Пол/Sex, <i>n</i> : мужчины/men женщины/women	20 6	10 6	21 9	19 20	1
Возраст, годы Age, years	68 [65;77]	69 [67;71]	71 [66;79]	68 [62;73]	0,65
Индекс массы тела, кг/м ² BMI, kg/m ²	31,1 [26,9;33,8]	29,5 [26,3;36,2]	25,8 [23,4;32,4]	29,5 [26,5;33,3]	0,29
Стаж работы во вредных условиях, годы Work experience in harm- ful conditions, years	24 [23;29]	23,5 [19;28,5]	23 [18,75;26,5]	26 [18;31,5]	0,23
Документированная длительность заболевания, годы Documented duration of the disease, years	15,5 [6,2;19,7]	15 [8;23]	15 [12;21]	10 [4;16]	0,05
Факт курения, <i>n</i> (Статус курения: курящие + бывшие курильщики) The fact of smoking, <i>n</i> (Smoking status: smokers + former smokers)	9	7	13	3	0,04
Число обострений в год The number of exacerba- tions per year	≤ 1	≤ 1	≥ 2	≤ 1	-
Шкала mMRC, баллы mMRC scale, score	≥ 2	≥ 2	≥ 2	< 2	-
Шкала CAT CAT scale	≥ 10	≥ 10	≥ 10	< 10	-
ОФВ ₁ , % _{допжн} FEV ₁ , %	57 [58,2;63]	42 [36;47]	42 [31;52]	67 [57;70]	10 ⁻⁴
Эозинофилы (число клеток в мкл) Eosinophils (number of cells in µl)	184 [145;239]	201 [138;263]	234 [181;323]	169[114;220]	0,026
ССЗ/CVD, %: АГ/АН ИБС/CHD	100 32	100 53	100 44	100 23	0,17
Проводимая терапия Ongoing therapy	ДДАХ + ДДБА LAACH + LABA	ДДАХ + ДДБА LAACH + LABA	ДДАХ + ДДБА + иГКС LAACH + LABA + ICS	Нет No	-

Примечание: ХОБЛ ПЭ — хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии; ОФВ₁, %_{допжн} — объем форсированного выдоха за 1 с; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — эссенциальная артериальная гипертензия; ДДАХ — длительно действующие антихолинергетики; ДДБА — длительно действующие бета-2 агонисты; иГКС — ингаляционный кортикостероид, *p** — достоверность различий между группами 1, 2, 3, 4.

Note: COPD OE — chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology; FEV₁, % — forced expiratory volume in 1 s; CVD — cardiovascular disease; CHD — coronary heart disease; AH — essential arterial hypertension; LAACH — long-acting anticholinergic; LABA — long-acting beta-2 agonist; ICS — inhaled corticosteroid, *p** — the reliability of differences between groups 1, 2, 3, 4.

методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи наборов реагентов Endotelin (1–21) фирмы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co K» (Австрия). Содержание ЭС определяли методом твердофазного ИФА при помощи наборов реагентов NOS3 ELISAKit фирмы Uscsen Life Science Inc. Концентрации миоглобина и тропонина-I определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов фирмы ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Образцы крови отбирали у пациентов утром натощак посредством венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Из крови посредством стандартного метода получали сыворотку, разделяли ее на аликвоты объемом по 0,5 мл, которые хранились до исследования при температуре минус 80 °С.

Число эозинофилов в крови определяли по унифицированному методу морфологического исследования форменных элементов крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы, в работе использовали медианное значение числа эозинофилов в крови за 5 лет наблюдения, вне периода обострения заболевания.

У всех пациентов оценивался индекс массы тела (ИМТ) по Кетле.

Статистический анализ данных проводился посредством программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc, США). Поскольку распределение признаков не соответствовало закону нормального распределения согласно критерию Шапиро–Уилка, для анализа применялись непараметрические методы статистики. Количественные данные представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного расстояния (25%; 75%) — Me [Lq; Uq]. Значимость различий полученных результатов оценивали по непараметрическому критерию Краскела–Уоллиса. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R) по шкале Чеддока. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$).

Результаты

В табл. 1 представлена клинико-функциональная характеристика обследованных лиц.

Таблица 2. Сравнительные параметры эхокардиографии в группах, метод Краскела Уоллиса, Me[Lq; Uq]

Table 2. Comparative parameters of echocardiography in groups, the Kruskal–Wallis test, Me[Lq; Uq]

Группа Group	Параметры ЭхоКГ/ Echocardiography (ECHO) parameters										
	ФВ, LVEF %	МЖП, мм SWTd, mm	ЗСЛЖ, мм LVPWd, mm	ЛП1, мм LAmin1, mm	ЛП2, мм LAmax2, mm	ПП1, мм RAmin1, mm	ПП2, мм RAmax2, mm	ПЗР ПЖ, мм APRV, mm	СДЛА, мм рт.ст. APAPs, Mm Hg	АТ/ЕТ	КДР, мм
Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II) Group 1, COPD OE (GOLD II)	64 [58; 64]	12 [12;13]	12 [11;12]	41 [39;44]	49 [49;55]	38 [37;39]	49 [47;52]	30 [28;30]	26 [24;29]	0,35 [0,34;0,4]	50 [47;52]
Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV) Group 2, COPD OE (GOLD III–IV)	63 [60;65]	12 [12;13]	12 [11;12]	41 [39;43]	49 [49;51]	38 [38;39]	49 [47;51]	29 [29;30]	26 [22;26]	0,35 [0,35;0,385]	50 [48;53,5]
Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV) Group 3, COPD OE (GOLD III–IV)	62 [62;60]	12 [11,5;11]	12 [10,5;11]	37 [39;41]	44 [45;48]	36 [39;34]	47 [49;50]	26 [28;29]	26,3 [26,3;32]	0,35 [0,35;0,32]	48 [48;38]
Группа 4, ХПБ ПЭ Group 4, COPD OE	63 [60;65]	12 [11;13]	11 [10;13]	40 [38;43]	49 [47;54]	38 [36;40]	48 [45;50]	27 [26;29]	23 [21;26]	0,37 [0,35;0,38]	50 [44;52]
<i>p</i>	0,218	0,404	0,14	0,42	0,26	0,04	0,83	0,03	0,013	0,0005	0,7

Примечание: p^* — достоверность различий между группами 1, 2, 3, 4; ФВ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастолу; ЛП1 — наименьший размер левого предсердия; ЛП2 — наибольший размер левого предсердия; ПП1 — наименьший размер правого предсердия; ПП2 — наибольший размер правого предсердия; ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка; СДЛА — среднее систолическое давление в легочной артерии; АТ/ЕТ — отношение времени выброса ПЖ (ЕТ), к интервалу от начала потока изгнания пика его скорости (АТ); КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка.

Note: p^* — the reliability of differences between groups 1, 2, 3, 4; LVEF — Simpson's left ventricular ejection fraction; SWTd — thickness of the interventricular septum during diastole; LVPWd — left ventricular posterior wall during diastole; LAmin1 — minimum left atrial dimension, LAmax2 — maximum left atrial dimension, RAmin1 — minimum right atrial dimension, RAmax2 — maximum right atrial size; APRV — antero-posterior right ventricular dimension; APAPs — average pulmonary artery systolic pressure; AT/ET — ratio of ejection time (ET) of pancreas to interval from beginning of peak velocity (AT) ejection flow; LVId — left ventricular internal dimension at end diastole.

Как следует из табл. 1, пациенты группы 4 отличались по половому составу, в ней не было преобладания лиц мужского пола в отличие от других групп. Также пациенты группы 4 отличались длительностью заболевания. Кроме того, они не получали терапию и среди них было мало курящих или куривших в прошлом лиц. Группы отличались по числу эозинофилов, а также в группе 3 были пациенты с частыми обострениями, которые получали «тройную терапию». Группы 2 и 3 не отличались по ОФВ₁.

В табл. 2 представлены показатели ультразвукового исследования сердца.

Как видно из табл. 2, пациенты различались размерами правого желудочка, СДЛА и соотношением АТ/ЕТ.

В табл. 3 представлены результаты уровней исследованных биомаркеров.

Как видно из результатов табл. 3, концентрации в сыворотке крови тропонина I не достигали показателя 0,006 нг/мл и между группами не различались, также не было различий в группах по показателям миоглобина и ЭТ-1, которые не превышали норму. Статистически значимые различия между группами были получены только по концентрации ЭС и ГК. При этом уровень ГК превышал норму во всех группах (в группе 4 более, чем втрое), а в группе 3 был наибольшим. Для ЭС нормальные значения не установлены,

но в группе 3 концентрация ЭС была больше в 2,5 раза, чем в группах 1 и 4.

Для дальнейшего анализа данных и изучения патогенетических связей между исследуемыми показателями был проведен корреляционный анализ Спирмена, что отражено в табл. 4.

Как следует из таблицы, были обнаружены статистически значимые множественные коррелятивные связи разной силы между показателями. Для интерпретации полученных корреляционных связей представим данные в виде схемы (см. рисунок на 3-й полосе обложки). На ней мы видим выявленные прямые и обратные корреляционные связи между исследованными показателями, представленные в табл. 4. Итак, ОФВ₁ обратно коррелировал с ГК, обострениями, ФВ ЛЖ и ЭС. ГК прямо коррелировала с обострениями, содержанием эозинофилов, ФВ ЛЖ и обратно с АТ/ЕТ. ЭС прямо коррелировала с АГ, миоглобином и эозинофилами. Миоглобин имел прямые корреляции с ИБС, ЭС, эозинофилами и толщиной миокарда ЛЖ. СДЛА имела корреляцию с обострениями и ИБС.

Обсуждение

В контексте данного исследования наиболее интересными являются корреляционные связи между обострениями ХОБЛ ПЭ, лабораторными показателями и сердечно-сосудистыми коморбидами. Интерес также

Таблица 3. Исследованные биомаркеры в группах, метод Краскела Уоллиса, Me [Lq; Uq]

Table 3. Studied biomarkers in groups, the Kruskal–Wallis test , Me [Lq; Uq]

Группа Group	Тропонин I, норма до 0,2 нг/мл Troponin I, the norm is up to 0.2 ng/ml	Миоглобин, норма до 100 нг/мл Myoglobin, the norm is up to 100 ng/ml	Гиалуриновая кислота, норма до 30 нг/мл Hyaluronic acid, the norm is up to 30 ng/ml	Эндотелиальная синтаза, пг/мл норма не определена Endothelial synthase, pg/ml the norm has not been determined	Эндотелин 1, норма 0,1–1,0 фмоль/мл Endothelin 1, the norm is 0.1–1.0 fmol/ml
Группа 1, ХОБЛ ПЭ (GOLD II), n = 26 Group 1, COPD OE (GOLD II)	0,002 [0; 0,005]	38,8 [26,45; 54,6]	168,4 [113,6; 216,9]	30,6 [17,5; 57,9]	0,4 [0,15; 0,695]
Группа 2, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), n = 16 Group 2, COPD OE (GOLD III–IV)	0,002 [0; 0,002]	41,8 [36; 43,1]	180 [159,3; 216,9]	57,9 [25; 125,4]	0,465 [0,19; 1,345]
Группа 3, ХОБЛ ПЭ (GOLD III–IV), n = 30 Group 3, COPD OE (GOLD III–IV)	0,002 [0,001; 0,0075]	25,8 [21,25; 35,47]	204,55 [150,9; 278,87]	77,9 [39,3; 135]	0,39 [0,23; 0,8]
Группа 4, ХПБ ПЭ, n = 39 Group 4, COPD OE	0,002 [0;0,0075]	24,55 [20; 29,12]	118,9 [84,2; 163,5]	15 [7,5; 37,1]	0,27 [0,15; 0,55]
p	0,9567	0,239	0,0018	0,0031	0,4398

Примечание: p* — достоверность различий между группами 1, 2, 3.

Note : p* is the reliability of the differences between groups 1, 2, 3.

Таблица 4. Коррелятивные связи между исследованными показателями (коэффициент корреляции Спирмена, r)
Table 4. Correlations between the studied indicators (Spearman rank-order correlation coefficient, r)

Параметр Parameter	ФВ LVEF	МЖП SWTd	ЗСЛЖ LVPWd	СДЛА APAPs	АТ/ЕТ	ЭОЗ EOS	Миоглобин Myoglobin	ГК HA	ЭС ES	ОФВ ₁	Обострение Exacer- bation	АГ AH	ИБС CHD
ФВ/LVEF	1,00	-0,06	0,04	-0,26*	0,36*	0,03	-0,27	-0,36*	0,02	0,17	-0,08	0,08	-0,14
МЖП SWTd	-0,06	1,00	0,73*	-0,05	0,04	0,14	0,51*	-0,04	0,20	-0,06	-0,02	0,18	0,10
ЗСЛЖ LVPWd	0,04	0,73*	1,00	0,11	-0,15	0,08	0,56*	-0,05	-0,05	-0,03	0,02	0,15	0,14
СДЛА APAPs	-0,26*	-0,05	0,11	1,00	-0,81*	0,05	0,22	0,18	-0,04	-0,26*	0,32*	-0,16	0,31*
АТ/ЕТ	0,36*	0,04	-0,15	-0,81*	1,00	0,01	-0,10	-0,29*	-0,09	0,30*	-0,26*	0,03	-0,15
ЭОЗ EOS	0,03	0,14	0,08	0,05	0,01	1,00	0,32*	0,16	0,25*	-0,09	0,21*	-0,19	0,22*
Миоглобин Myoglobin	-0,27	0,51*	0,56*	0,22	-0,10	0,32*	1,00	0,29	0,57*	-0,01	0,14	0,14	0,42*
ГК HA	-0,36*	-0,04	-0,05	0,18	-0,29*	0,16	0,29	1,00	0,22	-0,27*	0,27*	0,00	0,06
ЭС ES	0,02	0,20	-0,05	-0,04	-0,09	0,25*	0,57*	0,22	1,00	-0,17	0,18	0,27*	0,15
ОФВ ₁ FEV ₁	0,17	-0,06	-0,03	-0,26*	0,30*	-0,09	-0,01	-0,27*	-0,17	1,00	-0,30*	0,18	-0,15
Обострения Exacerba- tions	-0,08	-0,02	0,02	0,32*	-0,26*	0,21*	0,14	0,27*	0,18	-0,30*	1,00	0,10	0,33*
АГ AH	0,08	0,18	0,15	-0,16	0,03	-0,19	0,14	0,00	0,27*	0,18	0,10	1,00	-0,09
ИБС CHD	-0,14	0,10	0,14	0,31*	-0,15	0,22*	0,42*	0,06	0,15	-0,15	0,33*	-0,09	1,00

Примечание: * — $p < 0,05$; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФВ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону; МЖП — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка в диастолу; СДЛА — среднее систолическое давление в легочной артерии; АТ/ЕТ — отношение времени выброса ПЖ (ЕТ), к интервалу от начала потока изгнания пика его скорости (АТ); ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду.

Note: * — $p < 0,05$; AH — arterial hypertension; CHD — chronic heart disease; LVEF — Simpson's left ventricular ejection fraction; SWTd — thickness of the interventricular septum during diastole; LVPWd — left ventricular posterior wall during diastole; APAPs — average pulmonary artery systolic pressure; АТ/ЕТ — ratio of ejection time (ЕТ) of pancreas to interval from beginning of peak velocity (АТ) ejection flow; FEV₁, % — forced expiratory volume in 1 s.

представляют взаимосвязи между уровнями эозинофилов, ГК и другими показателями, отражающие процессы воспаления и патогенеза заболевания.

Одними из наиболее ценных биомаркеров для клинической практики при ХОБЛ являются эозинофилы. Заметим лишь, что само по себе повышение уровня эозинофилов без истории обострений не имеет предиктивной значимости [17]. В нашей работе было показано, что число эозинофилов коррелирует с обострениями, хотя медианное значение этих клеток не превысило порог 300 кл в мкл даже у больных с частыми обострениями. В этом ключе интересна выявленная связь эозинофилов с ЭС, миоглобином и ГК. Это позволяет объяснить центральную роль эозинофилов как клеток-регуляторов местных иммунных реакций, процессов ремоделирования и репарации. Обнаруженная связь эозинофилов с ГК отражает вовлечение соединительной ткани в воспалительный процесс: ГК вырабатывается фибробластами в ответ на стимулы со стороны респираторного эпителия и альвеолоцитов и усиливает адгезию к эндотелию сосудов активированных лимфоцитов и эозинофилов и их

миграцию в охваченную воспалением ткань [33]. Более того, не будем забывать об особенности этиологического фактора — кремнеземсодержащей пыли, которая индуцирует фиброзно-склеротические процессы в легочной ткани, перибронхитический пневмосклероз и, как следствие, выработку факторов фиброза, в том числе ГК [34]. В рамках оценки важности биомаркеров соединительной ткани можно вспомнить исследование, в котором было показано, что коллаген 4-го типа был статистически значимо ассоциирован с летальностью больных ХОБЛ [35].

Тесные взаимодействия эозинофилов с эндотелием сосудов были подтверждены выявленными корреляциями между эозинофилами, ЭС и миоглобином. Известно, что системное воспаление при ХОБЛ приводит к дисфункции эндотелия, происходит повышение активности ЭС (хотя содержание ЭС в сыворотке не отражает степень ее активности и может служить лишь косвенным маркером активности ее гена) и, как следствие, продукции NO [36]. Обнаруженная корреляция миоглобина с ЭС и эозинофилами в свою очередь косвенно указывает на увеличение именно продукции NO, поскольку

миоглобин, как известно, содержится в мышечной ткани (в данной работе получена прямая корреляционная связь между миоглобином с толщиной стенок левого желудочка) и способен связывать избытки NO путем превращения его в нитрат, регулируя таким образом его активность. Как уже говорилось, вовлечение эндотелия в воспалительный процесс приводит к его дисфункции, и мы в этой работе наблюдаем трехкратное повышение концентрации ЭС в группе фенотипа «Е» над фенотипом «А», видим корреляционные связи между ЭС, миоглобином с параметрами эхокардиографии. И хотя в этом исследовании не было зарегистрировано значимой легочной гипертензии у больных ХОБЛ ПЭ, были выявлены значимые коррелятивные связи между ОФВ₁, СДЛА, АТ/ЕТ и обострениями. Более того, были обнаружены интересные взаимосвязи между сердечно-сосудистыми коморбидами, миоглобином, ЭС и толщиной стенок левого желудочка, что соответствует данным литературы [5, 37]. Интересна также обнаруженная связь между ГК и фракцией выброса левого желудочка, что, вероятно, отражает процессы мелкоочагового фиброза миокарда у обследованных больных с ХОБЛ ПЭ. Важно отметить, что по данным литературы у больных ХОБЛ сопутствующая кардиоваскулярная патология не просто часто встречается, но и часто декомпенсируется, у этих больных имеется высокий риск развития тяжелых осложнений и смерти на фоне обострений [38]. При этом в настоящем исследовании была обнаружена корреляционная связь между ИБС и обострениями ХОБЛ.

Интересно, что не было обнаружено ни корреляций, ни различий между группами по тропонину I, по видимому, это связано с тем, что обследование пациентов проводилось вне периода обострения заболевания.

Заключение

В заключение можно подтвердить значимость эозинофилов как важнейшего клинического биомаркера при ХОБЛ ПЭ. Миоглобин, при всем обилии обнаруженных корреляций, отражающих системность изменений в организме больного ХОБЛ ПЭ и вовлечения сердечно-сосудистой системы в этот процесс, является неспецифическим показателем и поэтому, вероятно, непригоден в клинической практике для оценки рисков. Большой интерес представляет ГК, которая значимо повышена у больных ХОБЛ ПЭ, пациентов с ХПБ ПЭ и отражает процессы ремоделирования мелких бронхов и коррелирует с риском обострений. Но ГК, как маркер фиброзно-склеротических процессов, оказалась также связана с морфо-функциональными характеристиками миокарда, в том числе с фракцией выброса левого желудочка. Перспективными являются дальнейшие исследования для выявления биомаркеров, отражающих риск развития острой декомпенсации кардиоваскулярных коморбидов у больных ХОБЛ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zafari Z., Li S., Eakin M.N., Bellanger M., Reed R.M. Projecting long-term health and economic burden of COPD in the United States. *Chest*. 2021;159(4):1400–1410. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.255. PMID: 33011203.
2. Lisspers K., Larsson K., Janson C., Ställberg B., Tsiligianni I., Gutzwiller F.S. et al. Gender differences among Swedish COPD patients: results from the ARCTIC, a real-world retrospective cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2019;29(1):45. DOI: 10.1038/s41533-019-0157-3
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Муканеева Д.К., Смирнова М.И., Анциферова А.А., Лукьянов М.М. и др. Прогноз социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2022 году. *Пульмонология*. 2022;32(4):507–516. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Mukaneeva D.K., Smirnova M.I., Antsiferova A.A., Lukyanov M.M. et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507–516. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516
4. Паначева Л.А., Шпагина Л.А. Хроническая обструктивная болезнь легких у работающих в условиях воздействия промышленных аэрозолей: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал*. 2020;37(6):61–70. [Panacheva L.A., Shpagina L.A. Chronic obstructive pulmonary disease among workers exposed to industrial aerosols: literature review. *Perm Medical Journal*. 2020;37(6):61–70. (In Russian)]. DOI: 10.17816/pmj37661-70
5. Shen E., Lee J.S., Mularski R.A., Crawford P., Go A.S., Sung S.H. et al. COPD Comorbidity Profiles and 2-Year Trajectory of Acute and Postacute Care Use. *Chest*. 2021;159(6):2233–2243. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.020
6. Долбин С.С., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Маливин А.Г., Ли В.В., Высоцкая Н.В., Задонченко В.С. Стратификация сердечно-сосудистого риска у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапия*. 2020;6(5):69–77. [Dolbin S.S., Adasheva T.V., Samorukova E.I., Malyavin A.G., Li V.V., Vysotskaya N.V., Zadionchenko V.S. Stratification of cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapy*. 2020;6(5):69–77. (In Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.69-77
7. Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Федотов В.Д. Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;4(37):46–53. [Umnyagina I.A., Blinova T.V., Strahova L.A., Troshin V.V., Fedotov V.D. Oxidized low-density lipoproteins as indicators of the development of chronic cardiovascular insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;4(37):46–53 (In Russian)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005
8. Милутина М.Ю., Макарова Е.В., Федотов В.Д., Меньков Н.В., Пластинина С.С., Любавина Н.А. Показатели жесткости сосудистой стенки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиническая медицина*. 2019;97(10):692–697. [Milutina M.Y., Fedotov V.D., Makarova E.V., Menkov N.V., Platinina S.S., Lyubavina N.A. Indicators of vascular wall stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension. *Klinicheskaya meditsina*. 2019;97(10):692–697. (In Russian)]. DOI: 10.34651/0023-2149-2019-97-10-692-697
9. Makarova E., Milutina M., Fedotov V., Menkov N., Lyubavina N., Platinina S. Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2020;56:2983; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.2983
10. Федотова О.О., Федотов В.Д. Особенности системной воспалительной реакции у пациентов с хронической патологией органов дыхания профессиональной этиологии. В сборнике: гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов. Под редакцией В.Ф. Спирина. 2017:229–233. [Fedotova O.O., Fedotov V.D. Features of the systemic inflammatory response in patients with chronic respiratory pathology of professional etiology. In the collection: hygiene, ecology and health risks in modern conditions. Proceedings of the interregional scientific and practical conference of young scientists and specialists. Ed. by V.F. Spirina. 2017:229–233. (In Russian)].

11. Федотов В.Д., Лавренюк Н.А., Добротина И.С., Туличев А.А., Соловьянова Е.Н., Туличева Н.А., Худякова Е.М. Клинико-лабораторные особенности фенотипов больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2023;16(1):69–79. [Fedotov V.D., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. et al. Clinical and laboratory phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2023;16(1):69–79. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).69-79.
12. Федотов В.Д., Хлыстов А.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как предиктор обострений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2022;32(6):862–868. [Fedotov V.D., Khlystov A.S., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a predictor of exacerbation of occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(6):862–868. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-862-868
13. Furuta G.T., Atkins F.D., Lee N.A., Lee J.J. Changing roles of eosinophils in health and disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(1):3–8. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.04.002
14. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E., Locantore N., Agusti A., Tal-Singer R. ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir. J.* 2014;44(6):1697–700. DOI: 10.1183/09031936.00162414. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25323230.
15. 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
16. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019;74(7):1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760
17. Хамитов Р.Ф., Визель А.А., Жестков А.В., Богданова Ю.В., Галушина И.А., Зверева Е.В. и др. Ингаляционные глюкокортикостероиды и хроническая обструктивная болезнь легких: пересмотр концепции. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(3):58–63. [Khamitov R.F., Vizel A.A., Zhestkov A.V., Bogdanova Ju.V., Galushina I.A., Zvereva E.V. et al. Inhaled corticosteroids and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the concept. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(3):58–63. (In Russian)]. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(3).58-63
18. Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019;29(6):679–684. [Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Pulmonologiya*. 2019;29(6):679–684. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684
19. Самолук М.О., Григорьева Н.Ю., Конторщикова К.Н., Шахова К.А. Особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский альманах*. 2020;4(65):38–46. [Samolyuk M.O., Grigorieva N.Yu., Kontorschikova K.N., Shakhova K.A. Features of oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical almanac*. 2020;4(65):38–46. (In Russian)].
20. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232–1265. DOI: 10.1161/HYPERTENSION.119.12105
21. Yan F., Pidayi M., Xia Y., et al. The prognosis value of C-reactive protein and endothelin-1 in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary artery pressure. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019;32(4):1697–1701.
22. Csoma B., Bikov A., Nagy L., Tóth B., Tábi T., Szűcs G., Komlósi Z.I., Müller V., Losonczy G., Lázár Z. Dysregulation of the endothelial nitric oxide pathway is associated with airway inflammation in COPD. *Respir. Res.* 2019;20(1):156. DOI: 10.1186/s12931-019-1133-8
23. Polverino F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2018;8(1):204–589. DOI: 10.1177/2045894018758528
24. Witting P.K., Douglas D.J., Mauk A.G. Reaction of human myoglobin and nitric oxide. Heme iron or protein sulfhydryl (s) nitrosation dependence on the absence or presence of oxygen. *J. Biol. Chem.* 2001;276(6):3991–8. DOI: 10.1074/jbc.M005758200
25. Waschki B., Alter P., Zeller T., Magnussen C., Neumann J.T., Twerenbold R., Sinning C., Herr C., Kahnert K., Fähndrich S., Blankenberg S., Rabe K.F., Welte T., Jörres R.A., Vogelmeier C.F., Bals R., Watz H; German COSYCONET Cohort. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur. Respir. J.* 2020;55(2):1901314. DOI: 10.1183/13993003.01314-2019
26. Nilsson U., Vanfleteren LEGW. Troponin as a biomarker for mortality in stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2020;55(2):1902447. DOI: 10.1183/13993003.02447-2019
27. GOLD. Global strategy for prevention, diagnostic and management of COPD: 2023 Report. [Electronic resource]. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023.WMV.pdf>. Accessed January 2024.
28. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):356–392. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. (In Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392
29. Федотов В.Д., Милутина М.Ю. Особенности клинического течения профессионального хронического необструктивного бронхита. Медицина труда и промышленная экология. 2019;59(9):790–791. [Fedotov V.D., Milutina M.J. Clinical features of occupational chronic obstructive bronchitis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;(9):790–791. (In Russian)]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-9-790-791
30. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. Москва. «ГЕОТАР-Медиа». 2015:792. [Occupational respiratory diseases. National guidelines. Ed. By N.F. Izmerova, A.G. Chuchalina. Moskva. «GEOTAR-Media». 2015:792. (in Russian)].
31. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. *Клиническая медицина*. 2006;84(10):16–23. [Baksheev V.I., Kolomoec N.M., Tursunova G.F. Clinical significance of echocardiographic examination methods of the right heart. *Klinicheskaya medicina*. 2006;84(10):16–23. (In Russian)].
32. Способ определения направленности течения хронического профессионального бронхита. Федотов В.Д., Умнягина И.А., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Трошин В.В., Белоуско Н.И., Курникова А.А., Ошевский Л.В. Патент на изобретение 2733866 C1, 07.10.2020. Заявка № 2020105085 от 03.02.2020. [Method for determining the direction of the course of chronic occupational bronchitis. Fedotov V.D., Umyagina I.A., Blinova T.V., Strakhova L.A., Troshin V.V., Belousko N.I., Kournikova A.A., Oshevsky L.V. Patent for invention 2733866 C1, 07.10.2020. Application № 2020105085 от 03.02.2020. In Russian].
33. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016;310(9):L785–95. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015
34. Tornling G., Eklund A., Engström-Laurent A. et al. Hyaluronic acid in bronchoalveolar lavage in rats exposed to quartz. *Br. J. Ind. Med.* 1987;44(7):443–445. DOI: 10.1136/oem.44.7.443
35. Rønnow S.R., Sand J.M.B., Langholm L.L., Manon-Jensen T., Karsdal M.A., Tal-Singer R., Miller B.E., Vestbo J., Leeming D.J. Type IV collagen turnover is predictive of mortality in COPD: a comparison to fibrinogen in a prospective analysis of the ECLIPSE cohort. *Respir. Res.* 2019;20(1):63. DOI: 10.1186/s12931-019-1026-x
36. Блинова Т.В., Страхова Л.А. Эндотелиальная синтаза сыворотки крови при профессиональной бронхолегочной патологии и ее связь с метаболитами оксида азота. Проблемы гигиенической безопасности и управления факторами риска для здоровья населения: Научные труды. Нижний Новгород. Типография ООО «Стимул-СТ». 2015:65–68. [Blinova T. V. Strakhova L.A. Serum endothelial synthase in professional bronchopulmonary pathology and its relationship with nitric oxide metabolites. Problems of hygienic safety and management of risk factors for public health:

- Scientific works. Nizhny Novgorod. Printing house OOO Stimul-ST. 2015:65–68. (In Russian)].
37. Frolov A., Pochinka I.G., Fedotov V., Korotkikh A.V., Borodin E.A. Influence of COPD on hospital outcomes of PCI in patients with ACS. *Respirology*. 2023;28(S1). DOI: 10.1111/resp.14433
38. Федотов В.Д., Фролов А.А., Коузова Г.Н., Протасова Н.В., Замотина Т.С., Мусаев Э.С. и др. Распространенность хронической бронхолегочной патологии у пациентов с острым коронарным синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2021;4. [Fedotov V.D., Frolov A.A., Kouzova G.N., Protasova N.V., Zamotina T.S., Musaev E.S. et al. Prevalence of chronic airways diseases in patients with acute coronary syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;4. (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30983>

Поступила 19.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторе

Федотов Василий Дмитриевич — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской области, старший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора, <http://orcid.org/0000-0003-4307-9321>; SPIN-код: 6335-6935; AuthorID: 678642

Information about the author

Vasily D. Fedotov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region, senior researcher of the clinical department of the Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology

Мензулин Р.С., Иванов А.Д., Кузнецов Д.В.

ВЛИЯНИЕ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ МАТРАСОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И КАЧЕСТВО СНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕГУЛЯРНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В ПОЯСНИЦЕ

ООО «Первый клинический медицинский центр», Ковров, Россия

В настоящий момент исследований по вопросу оптимальной поверхности для сна, улучшающей его качество и уменьшающей боль в поясничном отделе позвоночника, недостаточно. Изучение ортопедических матрасов в этом контексте может быть перспективным направлением. **Цель работы.** Оценить влияние ортопедических матрасов на выраженность болевого синдрома и качество сна. **Материал и методы.** В сентябре–декабре 2023 г. мы провели рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие добровольцы с хронической болью в пояснице. Участники были рандомизированы в 4 группы: 3 — использующие ортопедические матрасы разной степени жесткости (твердый, средний и мягкий) и 1 — контрольную (с неортопедическим матрасом). Наблюдение проводилось 4 нед. путем оценки участниками выраженности боли и качества сна по визуальной аналоговой шкале и анкете качества сна. **Результаты.** По результатам скрининга 117 добровольцев 86 человек были включены в исследование и рандомизированы. Впоследствии 5 человек отказались от участия, 81 участник завершил наблюдение: 21 — в группе с твердым матрасом, 20 — в группе со средним, 20 — в группе с мягким и 20 — в контрольной группе. Группы не различались по характеристикам участников. По окончании наблюдения статистически значимое снижение интенсивности боли отмечалось в каждой группе ($p < 0,001$), а значительное улучшение качества сна наблюдалось в 3 экспериментальных ($p < 0,001$), но не в контрольной группе ($p = 0,101$). **Заключение.** Использование ортопедических матрасов в течение 4 недель достоверно снизило боль в пояснице и улучшило качество сна.

Ключевые слова: боль в спине; боль в пояснице; болевой синдром; матрас; ортопедический матрас; сон; качество сна.

Для цитирования: Мензулин Р.С., Иванов А.Д., Кузнецов Д.В. Влияние ортопедических матрасов на интенсивность болевого синдрома и качество сна у пациентов с регулярной неспецифической болью в пояснице. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):634–640. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-634-640>

Для корреспонденции: Мензулин Руслан Сергеевич — email: ruslan.menzulin@gmail.com

Ruslan S. Menzulin, Alexey D. Ivanov, Dmitry V. Kuznetsov**THE IMPACT OF ORTHOPEDIC MATTRESSES ON THE SEVERITY OF PAIN AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC LOW BACK PAIN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

First Clinical Medical Center, Kovrov, Russia

Currently, there is insufficient research on the optimal sleep surface to improve sleep quality and reduce lower back pain. Studying orthopedic mattresses in this context could be a promising direction. **Objective:** To assess the impact of orthopedic mattresses on pain severity and sleep quality. **Materials and Methods:** From September to December 2023, we conducted a randomized controlled trial involving volunteers with chronic lower back pain. Participants were randomized into 4 groups: 3 using orthopedic mattresses of varying firmness (firm, medium, and soft) and 1 control group (with a non-orthopedic mattress). Observations were made over 4 weeks, assessing pain intensity and sleep quality through a visual analog scale and sleep quality questionnaire. **Results:** Out of 117 screened volunteers, 86 were included, and 5 withdrew, leaving 81 participants: 21 in the firm group, 20 in the medium, 20 in the soft, and 20 in the control group. No differences were found in participant characteristics. Significant pain reduction was noted in all groups ($p < 0.001$), with considerable sleep quality improvement in the 3 experimental groups ($p < 0.001$) but not in the control ($p = 0.101$). **Conclusion:** Using orthopedic mattresses for 4 weeks significantly reduced lower back pain and improved sleep quality.

Key words: back pain; lower back pain; pain syndrome; mattress; orthopedic mattress; sleep; sleep quality.

For citation: Menzulin R.S., Ivanov A.D., Kuznetsov D.V. The impact of orthopedic mattresses on the severity of pain and sleep quality in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomized controlled trial. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):634–640. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-634-640>

For correspondence: Ruslan S. Menzulin — email: ruslan.menzulin@gmail.com

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

Acknowledgments. The study was carried out with the financial support of the Askona Life Group (Kovrov, Vladimir Region, Russian Federation), the scope of which consisted of providing mattresses for the study. The sponsor did not participate in determining the study design, screening of participants, randomization, data analysis and interpretation of the results obtained.

Received 02.02.2024

Accepted 26.03.2024

Сон является неотъемлемой частью жизни. Нарушение сна влияет на различные ее аспекты, включая качество жизни, настроение и социальные взаимодействия. Одной из проблем, негативно воздействующих на че-

ловеческий сон, является боль, в частности боль в спине и пояснице, на которую влияет ряд факторов. Даже у здоровых людей различные характеристики матрасов могут вызывать боль, особенно по утрам [1]. В то же вре-

мя люди, страдающие хронической болью в пояснице, по всей видимости, более чувствительны к жесткости матрасов, чем здоровые [2].

Несмотря на то, что многочисленные исследования доказали важность поверхности для качества сна, по-прежнему имеются разногласия по поводу оптимального дизайна поверхности для облегчения боли в пояснице. Что касается матрасов, то некоторые исследователи говорят о том, что конструкции постельных принадлежностей из пенопласта действительно могут вызывать боль; другие авторы утверждают, что матрасы средней жесткости могут уменьшить болевой синдром [3]. В одном из наиболее крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 313 участниками, страдавшими хронической болью в пояснице, Kovacs и соавт. обнаружили, что матрас средней жесткости незначительно уменьшал болевой синдром по сравнению с более твердым матрасом [4].

Важно отметить, что работ, в том числе РКИ, изучающих вопрос наиболее эффективной поверхности для сна с целью снижения боли в пояснице и улучшения качества сна, недостаточно. При этом применение ортопедических матрасов может быть перспективным методом для снижения интенсивности болевого синдрома и улучшения качества сна в целом. По этой причине мы решили провести исследование, чтобы оценить влияние ортопедических матрасов на выраженность неспецифического болевого синдрома в пояснице и качество сна.

Материал и методы

Дизайн исследования и условия проведения. С целью получения наиболее объективных данных было решено выполнить РКИ. Скрининг, включение и рандомизация участников проходили на базе Первого клинического медицинского центра (г. Ковров, Владимирская область, Россия). Продолжительность всей работы с момента начала скрининга до окончания наблюдения последнего участника заняло 4 мес. — с сентября по декабрь 2023 г.

Таблица 1. Характеристики участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Переменная Variable	Ortho Hard (n = 21)	Ortho Medium (n = 20)	Ortho Soft (n = 20)	Comfort Plus (n = 20)	p value
Возраст, годы, медиана (МКР) Age, years, median (IQR)	32 (27–36)	35 (32–38)	32 (27–40)	36 (27–43)	0,790
Пол Gender					
мужской, n (%) male	7 (33,3)	6 (30,0)	5 (25,0)	10 (50,0)	0,374
женский, n (%) female	14 (66,7)	14 (70,0)	15 (75,0)	10 (50,0)	
ИМТ, кг/м ² , медиана (МКР) BMI, kg/m ² , median (IQR)	23,8 (22,6–26,7)	24,3 (22,7–25,8)	24,3 (21,1–28,6)	26,1 (22,6–28,4)	0,600
Тип спального места: Sleeping place type:					
кровать, n (%) bed, n (%)	18 (85,7)	18 (90,0)	18 (90,0)	18 (90,0)	0,763
диван, n (%) sofa, n (%)	3 (14,3)	2 (10,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; МКР — межквартильный размах.

Note: BMI — body mass index; IQR — interquartile range.

Соблюдение прав участников исследования. Все добровольцы, желающие принять участие в исследовании, были информированы о плане исследования, имели возможность задать любые вопросы и давали согласие на участие в письменном виде перед началом скрининга. Их участие было добровольным и бесплатным, и все участники имели возможность выйти из исследования в любой момент без объяснения причин и применения каких-либо санкций со стороны исследователей. Во избежание искажения оценки интенсивности боли и качества сна участниками после скрининга им было сообщено, что по окончании исследования матрас останется у них. Протокол исследования был заранее одобрен локальным этическим комитетом учреждения (№2 от 23.08.2023), а его проведение соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренным вариантам [5].

Участники. На скрининг перед включением в исследование приглашались все добровольцы, испытывающие боль в пояснице в горизонтальном положении в кровати или при подъеме с нее. В рамках скрининга каждый потенциальный участник был осмотрен и проконсультирован неврологом и травматологом-ортопедом, ему была выполнена рентгенография пояснично-крестцового отдела позвоночника. При наличии показаний выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 55 лет включительно;
- наличие регулярно возникающей скелетно-мышечной боли в пояснице в течение не менее 3 мес. до скрининга, не связанной с травмой, опухолевыми, воспалительными, инфекционными и/или неврологическими заболеваниями;
- выраженность боли в пояснице от 3 до 7 баллов включительно по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на момент скрининга.
- наличие боли в горизонтальном положении в кровати и/или в течение 30 мин после подъема с кровати;

- подписанное добровольное информированное согласие;

Критерии не включения:

- участие в других клинических исследованиях на момент скрининга;
- постоянная, усиливающаяся, четко не связанная с движениями боль;
- боль необычной локализации (в животе, промежности, прямой кишке или влагалище);
- усиление боли в горизонтальном положении и ее ослабление в вертикальном;
- связь боли с приемом пищи, дефекацией или мочеиспусканием;
- прием НПВС, миорелаксантов, обезболивающих или снотворных средств перед сном по любой причине в течение 30 дней до скрининга;
- сон не в своей обычной постели две и более ночей в неделю;
- серьезная травма позвоночника в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем и/или наркотическими препаратами на момент скрининга или в прошлом;
- наличие в анамнезе и на момент скрининга любого существенного, по мнению исследователя, острого или хронического заболевания либо состояния, препятствующего включению добровольца в исследование;
- текущая беременность;
- участие супруга/партнера в исследовании;
- наличие противопоказаний к проведению МРТ;
- использование аналогичных ортопедических матрасов в прошлом.

Каждый участник, прошедший скрининг и включенный в исследование, оценивал интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (Приложение 1) в пределах 30 мин после пробуждения от 0 баллов (отсутствие боли) до 10 баллов (нестерпимая боль). Качество сна оценивалось по анкете, включающей 6 различных характеристик сна, где 19 баллов и меньше означало нарушение сна, 19–21 балл — пограничные значения, а 22 балла и более — нормальный качественный сон (Приложение 2). Полученные оценки вносились в протокол скрининга и впоследствии использовались как исходный уровень (0-я неделя) боли и качества сна, соответственно.

Рандомизация и вмешательство. Участники были рандомизированы в 4 группы: 3 экспериментальных и 1 контрольную. Рандомизация выполнялась со стратификацией по полу (мужской и женский) и возрасту участников (до 35 лет включительно и более 35 лет) с помощью программного обеспечения Sealed Envelope исследователем, не участвовавшим в скрининге и последующем анализе полученных данных [6]. После этого обезличенные данные отправлялись на производство, где для участников изготавливались матрасы в соответствии с ранее указанными параметрами спального места.

Для экспериментальных групп были выбраны 3 типа ортопедических матрасов разной степени жесткости: твердый (Ortho Hard), средний (Ortho Medium) и мягкий (Ortho Soft). В качестве матраса контрольной группы ис-

пользовался неортопедический анатомический матрас Comfort Plus. Все матрасы были изготовлены Группой компаний Askona Life Group (г. Ковров, Владимирская область, Россия). Участники не знали группу, в которую они были рандомизированы, а необходимый матрас был доставлен им домой без каких-либо маркировок.

Наблюдение. Мы оценивали влияние ортопедических матрасов на интенсивность боли и качество сна путем еженедельного анкетирования участников на протяжении 4 нед. после доставки матраса. Интенсивность боли и качество сна оценивались участниками с помощью таких же ВАШ и анкеты качества сна, которые использовались на этапе скрининга. Оценки участников собирались в конце 1, 2, 3 и 4-й недели и вносились в протокол наблюдения в ходе их опроса по телефону. Исследователь, ответственный за наблюдение, не знал, какой тип матраса был у каждого участника.

Первичная и вторичные конечные точки. Первичной конечной точкой являлась интенсивность боли по ВАШ к концу 4-й недели использования матраса в сравнении с исходным уровнем боли. Вторичными конечными точками были выбраны интенсивность боли по ВАШ к концу 2-й и 3-й недели в сравнении с исходным уровнем боли, а также качество сна к концу 4-й недели использования матраса относительно его исходного уровня.

Статистический анализ. Размер необходимой выборки был рассчитан с помощью статистического калькулятора GIGA Calculator [7]. Исходя из данных предыдущих исследований, ожидаемая разница между интенсивностью боли по ВАШ на 0-й и 4-й неделе была оценена в 3 балла, стандартное отклонение — 3,5 балла [8, 9]. Значение ошибки первого рода (α ошибки) было принято за 5%, уровень мощности — 90%, граница превосходства — 0. С учетом потенциального выбывания до 5% участников полученный размер выборки составил 84 участника. Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics software for Windows (Version 23.0; Armonk, NY: IBM Corporation). Количественные данные были представлены в виде медиан с межквартильным Q1–Q3 размахом (МКР), а категориальные — в виде пропорций. Статистический анализ данных был выполнен с использованием критерия Уилкоксона для зависимых данных в рамках каждой группы исследования и критериев χ^2 и Крускала–Уоллиса для независимых групп. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследователь, проводивший анализ полученных данных, не знал тип матраса, присвоенный каждой группе.

Результаты

Скрининг был проведен у 117 добровольцев, и 31 человек были исключены ввиду несоответствия критериям включения либо наличия критериев не включения. Таким образом, 86 человек (53 женщины и 23 мужчины) были включены в исследование и рандомизированы. Сразу после рандомизации 4 добровольца отказались от участия, а 1 вышел из исследования на второй день 1-й недели наблюдения, сообщив о невозможности

Оригинальные исследования

спать на предоставленном матрасе. Всего 81 участник завершил наблюдение: 21 в экспериментальной группе Ortho Hard, 20 в группе Ortho Medium, 20 в группе Ortho Soft и 20 в контрольной группе Comfort Plus (табл. 1). По таким характеристикам, как пол, возраст, индекс массы тела участников и тип их спального места, группы не различались.

Медиана исходного уровня боли в пояснице на 0-й неделе не различалась в группах исследования: она составила 5 (МКР: 4–6) баллов в каждой из экспериментальных групп и 5 (МКР: 4–5) баллов в контрольной группе ($p = 0,517$) (см. табл. 2). По окончании 4-й недели наблюдения положительная динамика в виде статистически значимого снижения интенсивности боли отмечалась в каждой группе (рис. 1). При этом к концу 4-й недели наблюдения эффект от использования матрасов был сравним во всех группах, включая контрольную, что выражалось в отсутствии статистически значимой

разницы между медианами уровня боли ($p = 0,070$) (табл. 2).

При оценке вторичных конечных точек было установлено, что к концу 2-й и 3-й недели наблюдения значимое снижение уровня боли в пояснице отмечалось во всех группах (рис. 1). При этом динамика этого снижения в группах отличалась — от более выраженной в группах Ortho Hard и Ortho Soft к менее выраженной в группах Ortho Medium и Comfort Plus — к концу как 2-й ($p = 0,030$), так и 3-й недели ($p = 0,032$) (табл. 2).

Качество сна участников в начале исследования значимо не различалось между группами ($p = 0,075$) (см. табл. 2), в течение наблюдения было отмечено его значительное улучшение во всех трех экспериментальных группах ($p < 0,001$) (рис. 2). В контрольной группе Comfort Plus разница между медианами оценки качества сна на 0-й и 4-й неделях статистически не различалась: 20 (МКР: 18–22) и 22 (МКР: 18–24) баллов ($p = 0,101$).

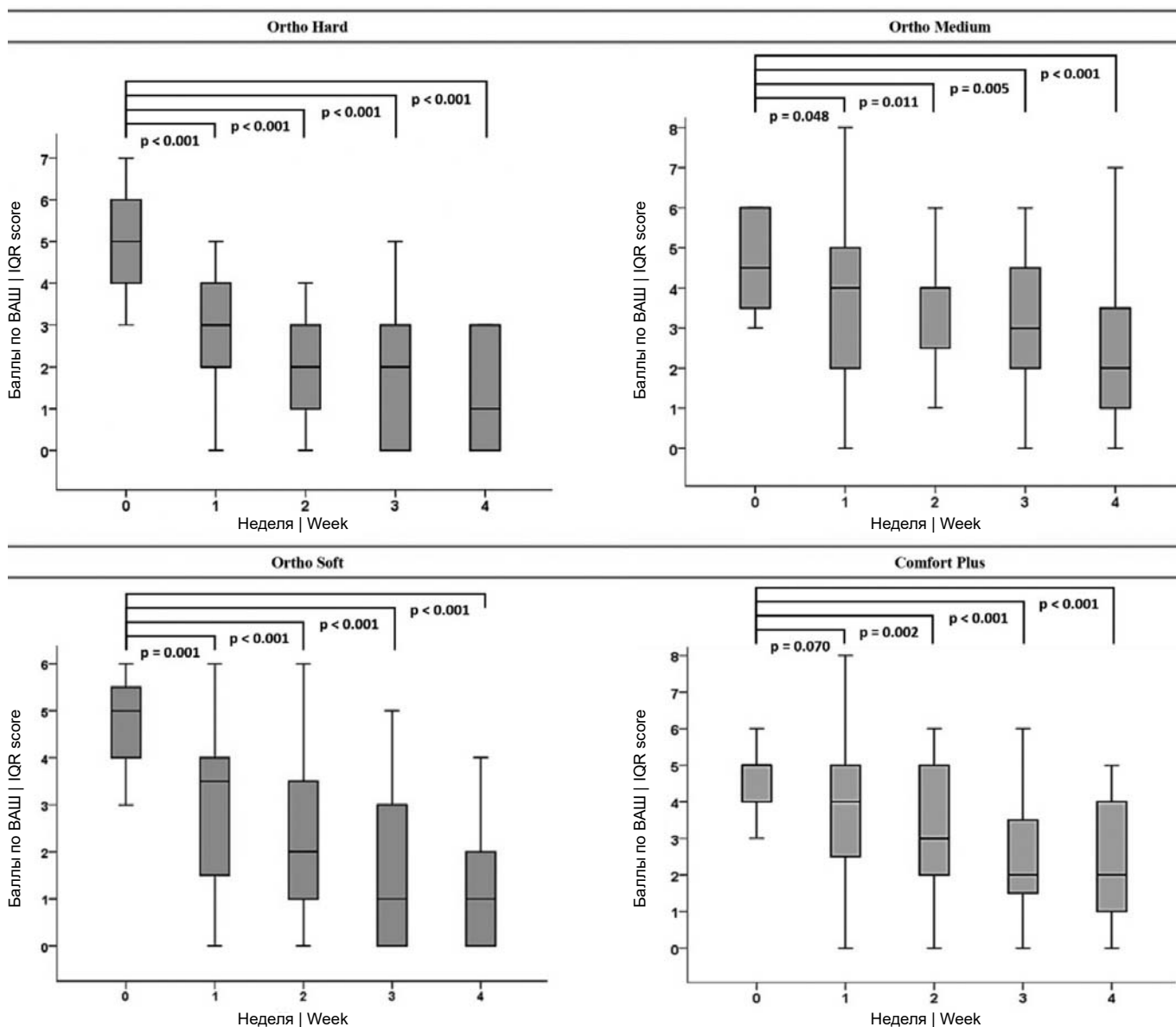


Рис. 1. Динамика интенсивности боли
Fig. 1. Dynamics of pain intensity

Таблица 2. Динамика интенсивности боли и качества сна

Table 2. Dynamics of pain intensity and sleep quality

Неделя Week	Оценка Grade	Ortho Hard (n = 21)	Ortho Medium (n = 20)	Ortho Soft (n = 20)	Comfort Plus (n = 20)	p value
0	Боль, баллы, медиана (МКР) Pain, score, median (IQR)	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–6)	5 (4–5)	0,517
	Качество сна, баллы, медиана (МКР) Sleep quality, score, median (IQR)	18 (16–19)	18 (16–21)	19 (16–22)	20 (18–22)	0,075
1-я	Боль, баллы, медиана (МКР) Pain, score, median (IQR)	3 (2–4)	4 (2–5)	4 (2–4)	4 (3–5)	0,177
	Качество сна, баллы, медиана (МКР) Sleep quality, score, median (IQR)	21 (19–23)	19 (17–21)	22 (19–25)	20 (18–23)	0,004
2-я	Боль, баллы, медиана (МКР) Pain, score, median (IQR)	2 (1–3)	4 (2–4)	2 (1–4)	3 (2–5)	0,030
	Качество сна, баллы, медиана (МКР) Sleep quality, score, median (IQR)	22 (20–24)	20 (18–22)	23 (21–25)	22 (20–22)	0,013
3-я	Боль, баллы, медиана (МКР) Pain, score, median (IQR)	2 (0–3)	3 (2–5)	1 (0–3)	2 (2–4)	0,032
	Качество сна, баллы, медиана (МКР) Sleep quality, score, median (IQR)	23 (21–24)	21 (19–22)	24 (22–26)	22 (21–23)	0,002
4-я	Боль, баллы, медиана (МКР) Pain, score, median (IQR)	1 (0–3)	2 (1–4)	1 (0–2)	2 (1–4)	0,070
	Качество сна, баллы, медиана (МКР) Sleep quality, score, median (IQR)	23 (22–24)	22 (21–24)	24 (23–27)	22 (18–24)	0,013

Примечание: МКР — межквартильный размах.

Note: IQR – interquartile range.

Согласно полученным данным, наиболее высокие показатели качества сна имели место в группе Ortho Soft — медиана 24 (МКР: 23–27) баллов ($p = 0,013$) (см. табл. 2).

Нежелательных явлений, связанных с участием в исследовании, за время наблюдения не отмечалось. Один участник вышел из исследования на второй день 1-й недели наблюдения, сообщив о невозможности спать на предоставленном матрасе, и его данные не были включены в финальный анализ.

Обсуждение

У людей с хронической болью в пояснице важным фактором, влияющим на интенсивность боли, может являться матрас. По данным проведенных ранее исследований замена старых матрасов на более современные с разной степенью жесткости была связана с изменениями в выраженности болевого синдрома [10]. В частности, Kovacs и соавт. продемонстрировали положительную корреляцию при использовании матрасов со средней степенью жесткости и снижением интенсивности боли [4]. Аналогичные результаты были получены в ходе изучения влияния матрасов на качество сна. Так, Jacobson и соавт. в своей работе показали, что матрасы со средней степенью жесткости обеспечивают более качественный сон [11].

По результатам нашего РКИ использование ортопедических матрасов любой степени жесткости в течение 4 нед. было ассоциировано с достоверно значимым снижением интенсивности боли в пояснице. При этом значимый эффект в этих группах наблюдался уже к концу 1-й недели наблюдения. Наша работа также

продемонстрировала, что даже использование неортопедического, но качественного анатомического матраса в течение 4 нед., способно приводить к значимой положительной динамике болевого синдрома. Любопытно, что в двух группах ортопедических матрасов — Ortho Hard и Ortho Soft — динамика снижения болевого синдрома была более выраженной по сравнению с группами Ortho Medium и Comfort Plus.

Согласно результатам нашей работы, применение ортопедических матрасов любой степени жесткости в течение 4 нед. также значительно повышает качество сна. Данные контрольной группы однако такого повышения не продемонстрировали, что может быть связано как с относительно высоким исходным уровнем качества сна в этой группе, так и с ограниченным периодом наблюдения.

Потенциальным недостатком данного РКИ являются субъективные методы оценки всех конечных точек самими участниками с помощью их анкетирования. Мы постарались снизить влияние этого фактора путем предоставления участникам права выхода из исследования в любой момент наблюдения без потери матраса и каких-либо санкций, однако в будущих исследованиях мы рекомендуем добавление объективных методов, таких как электромиография, полисомнография и др. Также более длительное наблюдение может позволить оценить долгосрочный эффект использования матрасов на выраженность болевого синдрома и качество сна.

Заключение

Использование ортопедических матрасов любой степени жесткости в течение 4-х недель достоверно снижает

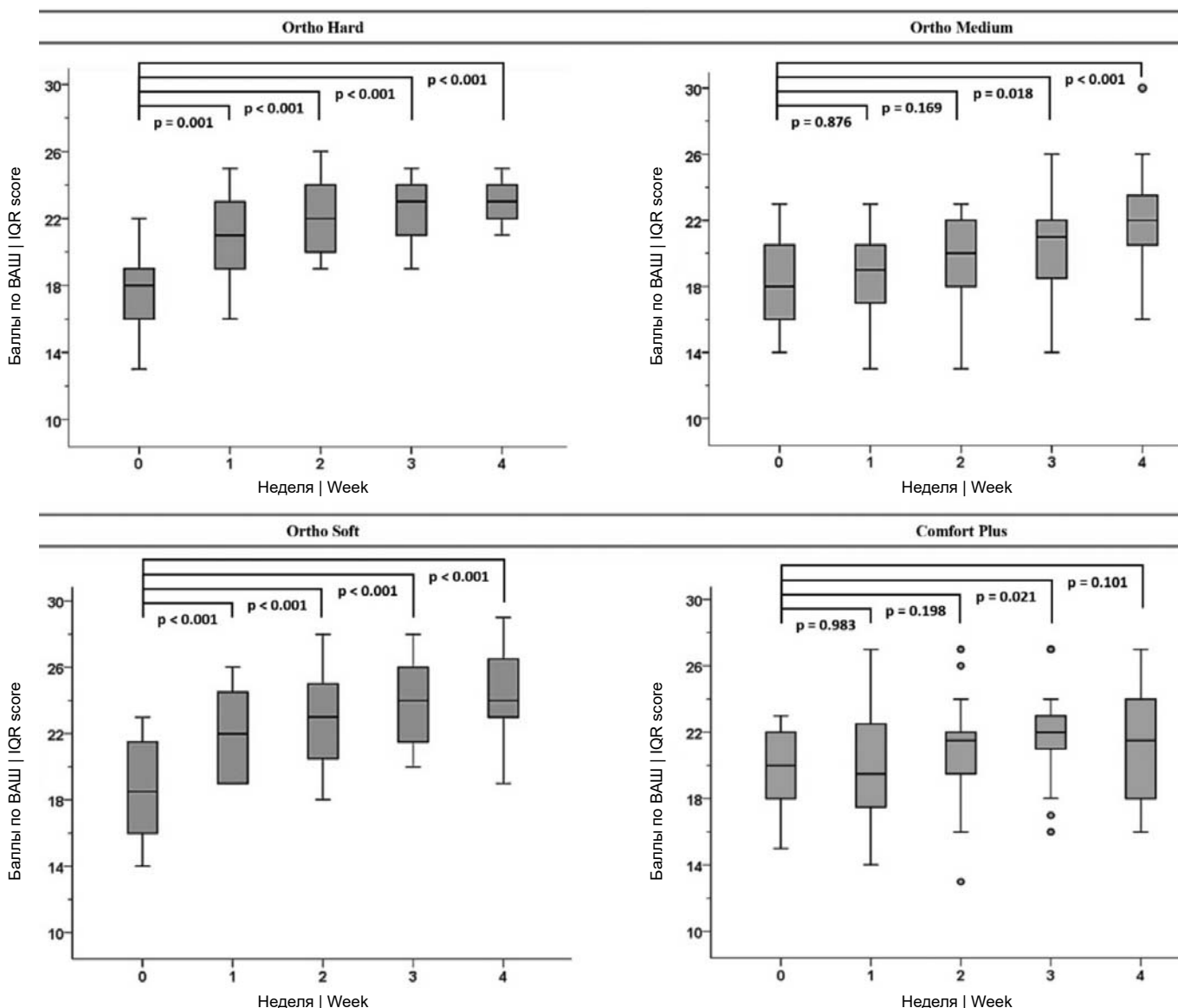


Рис. 2. Динамика качества сна
Fig. 2. Dynamics of sleep quality

интенсивность боли в пояснице и значительно улучшает качество сна.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке группы компаний Askona Life Group (г. Ковров, Владимирская область, Россия), объем которой заключался в предоставлении матрасов для проведения исследования. В определении дизайна исследования, скрининге участников, рандомизации, анализе данных и интерпретации полученных результатов спонсор участия не принимал.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Исследователи выражают благодарность всем участникам данного исследования, Первому клиническому медицинскому центру и лично Лисину Александру Ивановичу, Группе компаний Askona Life Group, и лично Ры-

жиковой Елене Станиславовне, Кутыгиной Дарье Александровне за помощь в проведении скрининга и наблюдения, а также Емельяненко Владимиру Михайловичу и Яковлевой Наталье Дмитриевне за помощь в проведении заседания локального этического комитета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koul P.A., Bhat M.H., Lone A.A., Koul A.N., Wahid A. The foam mattress-back syndrome. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2000;48(9):901–902.
2. Enck P., Walten T., Traue H.C. [Associations between back pain, quality of sleep and quality of mattresses. Double-blind pilot study with hotel guests]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 1999;13(3):205–207.
3. Jacobson B.H., Boolani A., Dunklee G., Shepardson A., Acharya H. Effect of prescribed sleep surfaces on back pain and sleep quality in patients diagnosed with low back and shoulder pain. *Applied ergonomics*. 2010;42(1):91–97.
4. Kovacs F.M., Abaira V., Peña A. et al. Effect of firmness of mattress on chronic non-specific low-back pain: randomised, double-blind, controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9396):1599–1604.

5. Shrestha B., Dunn L. The Declaration of Helsinki on Medical Research involving Human Subjects: A Review of Seventh Revision. *Journal of Nepal Health Research Council*. 2020;17(4):548–552.

6. Sealed Envelope L. Simple randomisation service. [Online]. 2022. [Electronic resource]. URL: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/>

7. Georgiev G.Z. Sample Size Calculator. [Online]. 2024. [Electronic resource]. URL: <https://www.gigacalculator.com/calculators/power-sample-size-calculator.php>

8. Ancuelle V., Zamudio R., Mendiola A. et al. Effects of an adapted mattress in musculoskeletal pain and sleep quality in institutionalized elders. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*. 2015;8(3):115–120.

9. Jacobson B.H., Gemmell H.A., Hayes B.M., Altena T.S. Effectiveness of a selected bedding system on quality of sleep, low back pain, shoulder pain, and spine stiffness. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2002;25(2):88–92.

10. van Tulder M.W., Koes B.W., Bouter L.M. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain. A systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine*. 1997;22(18):2128–2156.

11. Jacobson B.H., Wallace T.J., Smith D.B., Kolb T. Grouped comparisons of sleep quality for new and personal bedding systems. *Applied ergonomics*. 2008;39(2):247–254.

Поступила 02.02.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Руслан Сергеевич Мензулин — хирург-онколог Первого клинического медицинского центра, г. Ковров, <http://orcid.org/0000-0003-3924-3053>
Иванов Алексей Дмитриевич — врач акушер-гинеколог, заведующий гинекологическим отделением ПКМЦ
Кузнецов Дмитрий Валерьевич — врач хирург-онколог, главный врач ПКМЦ

Information about the authors

Ruslan S. Menzulin — Oncologist surgeon of the First Clinical Medical Center, Kovrov, <http://orcid.org/0000-0003-3924-3053>
Alexey D. Ivanov — obstetrician-gynecologist, Head of the gynecological department of the First Clinical Medical Center
Dmitry V. Kuznetsov — Oncologist surgeon, Chief physician of the First Clinical Medical Center

Приложение 1. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) оценки интенсивности боли



Каждый участник исследования отвечает на два вопроса:

1. Пожалуйста, укажите, в какой точке этой шкалы вы испытываете боль в спине, когда спите в постели.
2. Укажите, пожалуйста, в какой точке этой шкалы вы испытываете боль в спине, когда встаете с постели.

В протокол скрининга или наблюдения вносится наибольшая оценка.

Приложение 2. Анкета качества сна

Критерий оценки	Варианты оценки	Балл
Время засыпания	а) мгновенно	5
	б) недолго	4
	в) средне	3
	г) долго	2
	д) очень долго	1
Продолжительность сна	а) очень долгий	5
	б) долгий	4
	в) средний	3
	г) короткий	2
	д) очень короткий	1
Ночные пробуждения	а) нет	5
	б) редко	4
	в) не часто	3
	г) часто	2
	д) очень часто	1
Сновидения	а) нет	5
	б) временами	4
	в) умеренно	3
	г) множественные	2
	д) множественные и тревожные	1
Качество сна	а) отлично	5
	б) хорошо	4
	в) средне	3
	г) плохо	2
	д) очень плохо	1
Качество пробуждения	а) отлично	5
	б) хорошо	4
	в) средне	3
	г) плохо	2
	д) очень плохо	1

Сумма присвоенных участником баллов оценивается следующим образом:

- более 21 балла — нормальный сон;
- 19–21 балл — пограничные значения;
- менее 19 баллов — нарушение сна.

Полученная сумма баллов вносится в протокол скрининга или наблюдения.

Суковатых Б.С.¹, Вишневский В.И.⁴, Боломатов Н.В.², Середицкий А.В.^{3,4}, Альянов А.Л.^{3,4},
Карасев А.Ю.^{3,4}, Сидоров Д.В.^{2,3,4}

ВЛИЯНИЕ СТАНДАРТНОЙ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ВИДА СТЕНТА НА ТЕЧЕНИЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

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

²ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск, Россия

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

⁴ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», медицинский институт, Орел, Россия

Цель. Изучить влияние стандартной гиполипидемической терапии и вида стента на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом. **Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 100 пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом. Пациенты были разделены на 2 равные группы. В 1-ю группу вошли пациенты, которым был имплантирован голометаллический стент, во 2-ю группу включены больные, которым установлен стент с лекарственным покрытием. Для снижения риска рестеноза и нормализации липидного спектра всем пациентам была назначена стандартная гиполипидемическая терапия. В ближайшем послеоперационном периоде оценивались эффективность восстановления коронарного кровотока и частота неблагоприятных событий, а в отдаленном — динамика показателей липидограммы и частота рестеноза коронарного стента. **Результаты.** Коронарный кровоток удалось восстановить у 98%, а неблагоприятные события развились у 8% больных — поровну в обеих группах. Гиполипидемическая терапия позволила нормализовать показатели липидограммы через 1 мес. у одной трети, через 3 мес. — у половины и через 6 мес. — у двух третей пациентов. Через 6 мес. в 1-й группе рестеноз стента обнаружен у 45,2 %, а во 2-й группе — у 21,2%, а через 12 мес. соответственно у 84,6 и 48% пациентов. Повторная имплантация стента с лекарственным покрытием произведена 14% в 1-й и 8% пациентов во 2-й группе. **Заключение.** Стандартная гиполипидемическая терапия не позволяет быстро и качественно нормализовать показатели липидограммы, имплантация стента с лекарственным покрытием помогает в 2 раза снизить вероятность его рестеноза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром; наследственная гиперхолестеринемия; голометаллический стент; стент с лекарственным покрытием; рестеноз; дислипидемия; стандартная гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Суковатых Б.С., Вишневский В.И., Боломатов Н.В., Середицкий А.В., Альянов А.Л., Карасев А.Ю., Сидоров Д.В. Влияние стандартной гиполипидемической терапии и вида стента на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):641–646. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-641-646>

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

Boris S. Sukovatykh¹, Valery I. Vishnevsky⁴, Nikolay V. Bolomatov², Alexey V. Sereditsky^{3,4},
Alexander L. Alyanov^{3,4}, Anton Yu. Karasev^{3,4}, Dmitry V. Sidorov^{2,3,4}

THE EFFECT OF STANDARD LIPID-LOWERING THERAPY AND THE TYPE OF STENT ON THE COURSE OF THE ATHEROSCLEROTIC PROCESS IN THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH HEREDITARY HYPERCHOLESTEROLEMIA AND ACUTE CORONARY SYNDROME

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

²Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kursk, Russia

³Oryol Regional Clinical Hospital, Oryol, Russia

⁴Oryol State University named after I.S. Turgenev, Medical Institute, Oryol, Russia

Objective. To study the impact of standard hypolipidemic therapy and stent type on the progression of atherosclerosis in coronary arteries in patients with familial hypercholesterolemia and acute coronary syndrome. **Material and methods.** Analyzed treatment results of 100 patients with familial hypercholesterolemia and acute coronary syndrome, divided into two equal groups. Group 1 received bare-metal stents, while Group 2 received drug-eluting stents. All patients were prescribed standard hypolipidemic therapy to reduce restenosis risk and normalize lipid profiles. Immediate postoperative outcomes included coronary flow restoration and adverse event rates, with long-term assessments focused on lipid profile dynamics and restenosis rates. **Results.** Coronary flow was restored in 98%, with adverse events occurring in 8% equally across both groups. Hypolipidemic therapy normalized lipid profiles in one-third of patients after 1 month, half after 3 months, and two-thirds after 6 months. Restenosis rates at 6 months were 45.2% in Group 1 and 21.2% in Group 2, escalating to 84.6% and 48% at 12 months. Repeat stent implantation occurred in 14% of Group 1 and 8% of Group 2. **Conclusion.** Standard hypolipidemic therapy is insufficient for rapid lipid normalization, while drug-eluting stents significantly reduce restenosis risk.

Key words: acute coronary syndrome, familial hypercholesterolemia, bare-metal stent, drug-eluting stent, restenosis, dyslipidemia, standard hypolipidemic therapy.

For citation: Sukovatykh B.S., Vishnevsky V.I., Bolomatov N.V., Sereditskiy A.V., Aljanov A.L., Karasev A.Y., Sidorov D.V. The effect of standard lipid-lowering therapy and the type of stent on the course of the atherosclerotic process in the coronary arteries in patients

with hereditary hypercholesterolemia and acute coronary syndrome. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):641–646.
DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-641-646>

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

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.04.2024

Accepted 21.05.2024

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается лидирующей причиной инвалидизации и смертности среди взрослого населения как в Российской Федерации, так и во всем мире. При этом основным виновником сердечно-сосудистых катастроф является острый коронарный синдром (ОКС). Именно поэтому выявление и лечение лиц с высоким риском развития ИБС является одним из приоритетных направлений современной кардиологии [1].

Основные факторы риска развития ИБС были выявлены в исследованиях The Framingham Heart Study и The Seven Countries Study: это модифицируемые факторы риска — дислипидемия, повышенное артериальное давление, курение; а также немодифицируемые — мужской пол, возраст и отягощенная наследственность [2].

Одним из факторов, значительно увеличивающим риск развития ОКС, является наследственная (семейная) гиперхолестеринемия (СГХС) — наследственное аутосомно-доминантное нарушение метаболизма липопротеинов (ЛП), характеризующееся высоким содержанием в плазме крови ЛП низкой плотности (ЛПНП), ранним атеросклеротическим поражением сосудов и сердечно-сосудистыми событиями в молодом возрасте. По данным ряда наблюдений, проведенных на моно- и дизиготных близнецах и в семьях пациентов с ИБС, роль наследственной предрасположенности к развитию ИБС варьирует от 30 до 80%. Заболевание, как правило, возникает вследствие мутации нескольких генов: гена рецептора к ЛПНП — LDLR, гена аполипопротеина В-100, гена PCSK9, кодирующего конвертазу. Изменения в этих генах имеют доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС, а изменения в гене LDLRAP1 имеют рецессивный тип наследования и клинически проявляются только как гомозиготная форма СГХС [3]. По последним данным в целом распространенность СГХС в мире составляет 1 на 220 человек, в Западной Сибири — еще выше — 1 на 108 человек [4].

К огромному сожалению, даже те пациенты, кто знает о своей болезни, часто не принимают рекомендованные лекарственные препараты, в связи с чем уровень холестерина у них значительно превышает установленные нормы. По данным крупного европейского мета-анализа, куда входили результаты исследований, проведенных в 2006–2017 гг. (в общей сложности 303 534 пациента высокого и очень высокого риска), где, в том числе, анализировались результаты лечения пациентов с СГХС (суммарно 41 594 пациента), лишь 35% получали гиполипидемическую терапию, и только в среднем около 15% (показатели варьировали в диапазоне

от 9 до 22%) пациентов достигали необходимого уровня ЛПНП < 1,4 ммоль/л [5].

Достижения современной кардиологии и кардиохирургии, в частности внедрение и широкое применение различных методов коронарной реваскуляризации, позволили значительно снизить процент летальных исходов, улучшили прогноз и качество жизни пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями венечных артерий. Однако необходимо помнить, что, несмотря на все преимущества, методики реваскуляризации обладают и рядом недостатков. По данным многих авторов, одной из наиболее распространенных проблем, возникающих после имплантации стента, является рестеноз, который случается у 10% пациентов в первые 4–6 мес. после ЧКВ [6].

В целом патогенез рестеноза выглядит следующим образом: в результате пролиферации гладкомышечных клеток и их миграции в просвет сосуда возникает гиперплазия интимы. Сам стент выполняет роль своего рода каркаса и препятствует сужению коронарной артерии. В то же время он является инородным телом в толще артерии, что в свою очередь приводит к развитию местного воспалительного процесса: активации факторов воспаления, провоспалительных цитокинов [7]. В дальнейшем воспалительный процесс приобретает характер хронического, что способствует прогрессированию гиперплазии интимы и формированию рестеноза [8].

В настоящее время устранение стеноза в коронарных артериях проводится двумя видами стентов: голометаллическими и с антипролиферативным покрытием [9]. Однако до настоящего времени остается не изученным влияние вида стента на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом.

Цель исследования. Изучить влияние стандартной гиполипидемической терапии и вида стента на течение атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией и острым коронарным синдромом.

Материал и методы

Проведен анализ хирургического лечения и послеоперационного наблюдения 100 пациентов с острым коронарным синдромом и наследственной гиперхолестеринемией, которым в период с 2015 по 2021 г. были выполнены коронароангиография (КАГ), баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечение в Орловской областной клинической больнице. Все пациенты отмечали в семьях по мужской или

Оригинальные исследования

женской линии неблагоприятные коронарные или церебральные события у ближайших родственников. У всех пациентов клинические симптомы ИБС появились в молодом возрасте до 45 лет. Все пациенты были рандомизированно разделены на 2 равные группы по 50 человек в каждой. В 1-ю группу вошли пациенты, которым в симптом-зависимую артерию (СЗА) были имплантированы голометаллические стенты, а во 2-ю группу — пациенты, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием «сирозолимус».

Основные характеристики и наличие сопутствующих заболеваний в обеих группах пациентов представлены в табл. 1.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были курящие мужчины среднего возраста, половина из которых злоупотребляла алкоголем. До поступления в клинику около 20% пациентов перенесли инфаркт миокарда. Фоновым заболеванием у половины больных

был сахарный диабет. Ни один больной не получал антикоагулянтную терапию. На догоспитальном этапе в единичных случаях проводилась тромболитическая терапия. Пациенты поступали в операционную в стабильном состоянии. Предшествующие вмешательства на коронарных артериях выполнялись в редких случаях. Количество имплантированных стентов варьировало от 1 до 4, при средней длине от 30 до 40 мм. У всех больных были резко нарушены параметры липидограммы.

Для коррекции нарушений липидного обмена всем больным назначали фиксированную комбинацию препарата розувастатин 20 мг и эзетимиб 10 мг в сутки.

Скорость кровотока в реваскуляризированной артерии определялась согласно методике оценки количества кадров (TFC — TIMI frame count, или «количество временных кадров»). Ее суть заключается в подсчете количества ангиографических кадров, где происходит «тугое» заполнение венечной артерии. Нормальные показате-

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

Параметр Parameter	1-я группа (n = 50) Group 1	2-я группа (n = 50) Group 2
Средний возраст, годы Mean age, years	54,6 ± 6,4	55,3 ± 7,7
Возраст менее 50 лет, n (%) Younger than 50 years old, n (%)	39 (78)	41 (82)
Мужчины, n (%) Men, n (%)	35 (70)	32 (64)
Курение, n (%) Smoking, n (%)	36 (72)	39 (78)
Злоупотребление алкоголем, n (%) Alcohol abuse, n (%)	26 (52)	23 (46)
Предшествующий инфаркт миокарда, n (%) Previous myocardial infarction, n (%)	9 (18)	7 (16)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	24 (48%)	26 (52%)
Прием антикоагулянтных препаратов Anticoagulant drugs intake	0	0
Тромболитическая терапия на догоспитальном этапе, n (%) Thrombolytic therapy at the prehospital stage, n (%)	3 (6)	2 (4)
Средние показатели фракции выброса левого желудочка, % Average values of the left ventricular ejection fraction, %	52,1 ± 4,3	54,8 ± 2,1
Средние показатели систолического артериального давления, мм. рт. ст. Average systolic blood pressure, mm Hg	146 ± 5,4	127 ± 3,5
Аортокоронарное шунтирование/чрезкожное коронарное вмешательство в анамнезе, n (%) Coronary artery bypass grafting/percutaneous coronary intervention in the anamnesis, n (%)	3 (6)	4 (8)
Среднее количество имплантируемых стентов одному пациенту, шт. The average number of implantable stents per patient, pcs.	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,3
Средняя длина стентированного сегмента артерии, мм The average length of the stented artery segment, mm	31,2 ± 3,2	32,5 ± 3,3
Бифуркационное поражение инфаркт-зависимой артерии, n (%) Bifurcation lesion of the infarct-dependent artery, n (%)	23 (46)	26 (52)
Средние показатели общего холестерина, ммоль/л Total cholesterol average value, mmol/l	7,7 ± 2,6	7,2 ± 2,1
Средние показатели липопротеинов низкой плотности, ммоль/л Average values of low-density lipoproteins, mmol/l	4.6 ± 0,3	4,9 ± 0,4
Средние показатели триглицеридов, ммоль/л Average triglycerides values, mmol/l	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,1

тели для TFC — менее 20 кадров (т.е. в норме артерия полностью заполняется контрастным веществом к 20-му кадру по данным КАГ), замедленный кровоток — от 20-го до 40-го кадра, а в случае возникновения синдрома невосстановленного кровотока (no-reflow) — TFC более 40 кадров [10]. За время пребывания в стационаре регистрировалась частота неблагоприятных событий: летальный исход, повторный инфаркт миокарда, повторное экстренное вмешательство. Через 1, 3 и 6 мес. анализировали показатели липидограммы. Через 6 и 12 мес. при согласии больного выполняли коронарографию для определения наличия рестеноза и его степени.

Статистическую обработку материала проводили с использованием методов однофакторного дисперсного и корреляционного анализа. Вычисляли средние величины количественных показателей, стандартные ошибки и критерий согласия Пирсона (χ^2). Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Существенность различий средних величин оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Интенсивность коронарного кровотока представлена в табл. 2.

В обеих группах полностью восстановить коронарный кровоток удалось у 78 (78%), частично у — 21 (21%) пациента. Лишь у одного больного кровоток не удалось восстановить. Статистически достоверных различий влияния вида стента на интенсивность кровотока после ЧКВ не обнаружено.

Частота неблагоприятных событий в остром периоде инфаркта миокарда представлена в табл. 3.

После операции умерло 3 (3%) больных: в 1-й группе умер 1 (2%) пациент; во 2-й группе — 2 (4%) больных. В обеих группах летальность связана с наличием у пациентов кардиогенного шока. Повторный инфаркт миокарда зафиксирован в одном случае во 2-й группе: он возник в смежном бассейне коронарного русла, реваскуляризованная ранее артерия оставалась интактной. Была выполнена реваскуляризация с положительной динамикой. Повторное экстренное вмешательство было выполнено у 3 пациентов: у 2 больных в 1-й группе, и у 1 пациента во 2-й. Во всех случаях причиной этому послужили вновь возникшие признаки ишемии миокарда по данным ЭКГ. У 2 пациентов (по 1 пациенту из каждой группы) подтвердился острый тромбоз стентированного сегмента, была выполнена реваскуляризация с положительной динамикой у обоих. Необходимо отметить, что во всех случаях пациенты имели диффузное поражение инфаркт-зависимой артерии, в том числе и в терминальном ее отделе (диаметр терминального отдела — менее 2 мм), что, по всей вероятности, затрудняло кровоток и привело к тромбозу стентированного участка. В одном случае при контрольной ангиографии стентированный сегмент артерии был полностью проходим.

Проконтролировать эффективность гиполипидемической терапии, к сожалению, удалось не у всех боль-

ных. По независящим от нас причинам когорта наблюдаемых пациентов продолжила неуклонно снижаться. Через 1 мес. после интервенции в 1-й группе удалось анализировать результаты липидограммы из 50 пациентов у 48 (96%), через 3 мес. — у 43 (86%) и через 6 мес. — у 36 (76%), а во 2-й группе соответственно у 47 (94%), у 45 (90%) и 36 (72%) пациентов. Через 6 мес. после начала наблюдения мы потеряли связь с 26 (26%) больными.

Целевого показателя ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л удалось достичь в 1-й группе через 1 мес. у 17 (35,4%), во 2-й группе — у 15 (31,9%), через 3 мес. — у 20 (46,5%) и у 22 (48,8%) соответственно, а через 6 мес. — у 27 (71%) и 20 (69,4%) больных. Через 12 мес. у 74 % больных в обеих группах показатели липидограммы нормализовались. Статистически достоверных различий в динамике показателей липидограммы между группами больных не обнаружено.

Через 6 мес. после проведенного ЧКВ 64 (64%) пациентам была выполнена диагностическая КАГ: с 26 пациентами была потеряна связь, еще 10 пациентов от выполнения вмешательства отказались.

Частота рестеноза стента коронарной артерии через 6 мес. после первичного вмешательства представлена в табл. 4.

Через 6 мес. в обеих группах из 64 (100%) обследованных пациентов рестеноз стента отсутствовал у 43 (67,2%). После имплантации голометаллического стента рестеноз был обнаружен у 14 (45,2%) больных, а после имплантации стента с лекарственным покрытием — у 7 (21,2%) ($p < 0,05$). У 8 (25,8%) 1-й и у 4 (12,1%) 2-й группы пациентов был выявлен гемодинамически незначимый рестеноз. На момент проведения контрольной коронаро-

Таблица 2. Интенсивность коронарного кровотока

Table 2. Intensity of coronary blood flow

Темп кровотока Blood flow rate	1-я группа Group 1 (n = 50)	2-я группа Group 2 (n = 50)
Быстрый/Fast, n (%)	40 (80)	38 (76)
Замедленный/Slow, n (%)	9 (18)	12 (24)
Медленный невосстановленный, n (%) Slow, no-reflow, n	1 (2)	0

Таблица 3. Частота неблагоприятных событий в остром периоде инфаркта миокарда

Table 3. Frequency of adverse events in the acute period of myocardial infarction

Событие Event	1-я группа Group 1 (n = 50)	2-я группа Group 2 (n = 50)
Летальный исход, n (%) Fatal outcome, n (%)	1 (2)	2 (4)
Повторный инфаркт миокарда, n (%) Recurrent myocardial infarction, n (%)	0	1 (2)
Повторное экстренное вмешательство, n (%) Repeated emergency intervention, n (%)	2 (4)	1 (2)

Таблица 4. Частота рестеноза стента через 6 мес. после проведенного чрескожного коронарного вмешательства
Table 4. Restenosis rate of stent at 6 months after percutaneous coronary intervention

Рестеноз стента Restenosis of stent	1-я группа Group 1 (n = 50)	2-я группа Group 2 (n = 50)
Отсутствует, n (%) Absent, n (%)	17 (34)	26 (52)
До 50%, n (%) Up to 50%, n (%)	8 (16)	4 (8)
От 50 до 70%, n (%) From 50 to 70%, n (%)	4 (8)	3 (6)
70% и более, n (%) More than 70%, n (%)	2 (4)	0

Таблица 5. Частота рестеноза стента через 12 мес. после проведенного чрескожного коронарного вмешательства
Table 5. Restenosis rate of stent at 12 months after percutaneous coronary intervention

Параметр Parameter	1-я группа Group 1 (n = 50)	2-я группа Group 2 (n = 50)
Отсутствует, n (%) Absent, n (%)	4 (8)	13 (26)
До 50%, n (%) Up to 50%, n (%)	14 (28)	7 (14)
От 50 до 70%, n (%) From 50 to 70%, n (%)	5 (10)	3 (6)
70% и более, n (%) More than 70%, n (%)	3 (6)	2 (4)

графии показаний для реваскуляризации у этих больных не было. У 9 пациентов (6 пациентов в 1-й группе и 3 пациента во 2-й) был выявлен гемодинамически значимый рестеноз. Пациентам была выполнена повторная реваскуляризация. Во всех случаях в область рестеноза были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Стоит отметить, что у всех пациентов с рестенозом коронарных артерий не были достигнуты целевые показатели липидограммы, в связи с чем всем больным была проведена корректировка получаемой антилипидной терапии. Показанием для повторного вмешательства у больных со стенозом от 50 до 70% являлся рецидив стенокардии. При рестенозе свыше 70% показанием к повторному вмешательству кроме рецидива стенокардии являлось вероятное развитие тромбоза стента.

Окончательные результаты исследования были сделаны через 12 мес. после начала наблюдения. Всего удалось проанализировать на этом сроке результаты лечения у 51 пациента. За период наблюдения связь была потеряна с 49 больными, что говорит о низкой приверженности пациентов к лечению.

Частота рестеноза стента коронарной артерии через 12 мес. после первичного вмешательства представлена в табл. 5.

Через 12 мес. в обеих группах из 51 (100%) обследованных пациентов рестеноз стента отсутствовал

у 17 (33,3%). После имплантации голометаллического стента был обнаружен рестеноз у 22 (84,6%) больных, а после имплантации стента с лекарственным покрытием — у 12 (48%) ($p < 0,05$). У 14 (53,8%) 1-й и у 7 (28%) 2-й группы пациентов был выявлен гемодинамически незначимый рестеноз. Показаний для реваскуляризации у этих больных не было. У 13 пациентов (8 пациентов в 1-й группе и 5 пациентов во 2-й) был выявлен гемодинамически значимый рестеноз. Пациентам была выполнена повторная реваскуляризация. Во всех случаях в область рестеноза были имплантированы стенты с лекарственным покрытием.

Обсуждение

Анализ результатов нашего исследования показал, что стандартная гиполипидемическая терапия у пациентов с семейной гиперхолестеринемией не позволяет быстро нормализовать показатели липидограммы, с чем связано прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Через 1 мес. лишь у одной трети, через 3 мес. у половины и через 6 мес. у двух третей больных были достигнуты целевые показатели.

Перспективным является применение ингибиторов PCSK9 в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и с семейной гиперхолестеринемией [11].

Вид стента не оказывал статистически достоверных различий как на интенсивность коронарного кровотока после выполнения ЧКВ, так и на частоту неблагоприятных событий в ближайшем послеоперационном периоде. Различия по влиянию на течение атеросклеротического процесса возникали через 6 мес. после имплантации стента и выражались в степени его рестеноза. На этом сроке имело место двукратное увеличение как гемодинамически незначимого, так и гемодинамически значимого рестеноза после имплантации голометаллического стента. Такая же тенденция сохранялась через год после вмешательства. В течении первого года после выполнения ЧКВ повторно имплантировать стент потребовалось у 22% больных: в первой группе у 14%, а во второй — у 8% больных. Результаты исследования совпадают с литературными данными о частоте гемодинамически значимого рестеноза голометаллического стента в пределах 20–40%, а стентов с лекарственным покрытием — от 5 до 10% [12].

Результаты нашего исследования показывают, что стенты с лекарственным покрытием демонстрируют лучшие отдельные результаты по сравнению с голометаллическими стентами у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией.

Выводы

У пациентов с наследственной гиперхолестеринемией стандартная гиполипидемическая терапия позволяет нормализовать показатели липидограммы через 1 мес. у одной трети, через 3 мес. у половины, через 6 мес. у двух третей больных после выполнения ЧКВ.

Имплантация стента с лекарственным покрытием позволяет в течение года уменьшить в 2 раза частоту

его рестеноза и необходимость повторного проведения реваскуляризирующей операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Клименков А.В., Ивашкин В.Т. Роль статинов в лечении атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;2:23. [Drapkina O.M., Klimenkov A.V., Ivashkin V.T. Role of statins in the treatment of atherosclerosis. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2016;2:23. (In Russian)].
2. Mayer B., Erdmann J., Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. *Clin. Res. Cardiol.* 2007;96(1):1–7.
3. Кухарчук В.В., Малышев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;49(1):76–83. [Kukharchuk V.V., Malyshev P.P., Meshkov A.N. Semeinaia giperkholesterinemiia: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii. *Kardiologiya*. 2009;49(1):76–83. (In Russian)].
4. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S. et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):1–10. DOI: 10.1371/journal.pone.0181148
5. Bruckert E., Parhofer K.G., Gonzalez-Juanatey J.R. et al. Proportion of high-risk/very highrisk patients in europe with low-density lipoprotein cholesterol at target according to european guidelines: a systematic review. *Adv. Ther.* 2020;37(5):1724–36. DOI: 10.1007/s12325-020-01285-2
6. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015;36(47):3320–3331. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv511
7. Buccheri D., Piraino D., Andolina G., Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(10):1150–1162. DOI: 10.21037/jtd.2016.10.93
8. Costa M.A., Simon D.I. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation*. 2005;111(17):2257–2273. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7
9. Cortese B., Berti S., Biondi-Zoccai G., Colombo A., Limbruno U., Bedogni F., Cremonesi A., Silva P.L., Sgueglia G.A. Italian Society of Interventional Cardiology. Drug-coated balloon treatment of coronary artery disease: a position paper of the Italian Society of Interventional Cardiology. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2014;83(3):427–435. DOI: 10.1002/ccd.25149
10. Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;1:51–55. [Gerasimov A.M., Tereshchenko A.S., Merkulov E.V., Samko A.N. The phenomenon of non-restored coronary blood flow (no-reflow) in the practice of an endovascular surgeon. *Bulletin of Radiology and Radiology*. 2014;1:51–55. (In Russian)].
11. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Москва. 2020:61. [Clinical recommendations of the Eurasian Association of Cardiologists, the National Society for the Study of Atherosclerosis. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis Moscow. 2020:61. (In Russian)].

12. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40(2):87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy289

Поступила 25.04.2024

Принята в печать 21.05.2024

Информация об авторах

Суковатых Борис Семенович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Вишневский Валерий Иванович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», <https://orcid.org/0000-0002-3004-9687>

Боломатов Николай Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>

Серединский Алексей Викторович — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», <https://orcid.org/0000-0003-3303-1308>

Альянов Александр Леонидович — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», <https://orcid.org/0000-0003-3242-4740>

Карасев Антон Юрьевич — врач-кардиолог БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», главный внештатный кардиолог Орловской области, <https://orcid.org/0000-0002-8334-0988>

Сидоров Дмитрий Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева», <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>

Information about the authors

Boris S. Sukovatykh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2197-8756>

Valery I. Vishnevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases of the Oryol State University named after I.S. Turgenev, <https://orcid.org/0000-0002-3004-9687>

Nikolay V. Bolomатов — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, <https://orcid.org/0000-0003-0590-2225>

Alexey V. Sereditsky — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery of the Oryol State University named after I.S. Turgenev, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Oryol Regional Clinical Hospital, <https://orcid.org/0000-0003-3303-1308>

Alexander L. Alyanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery of the Oryol State University named after I.S. Turgenev, <https://orcid.org/0000-0003-3242-4740>

Anton Yu. Karasev — cardiologist of the Oryol Regional Clinical Hospital, chief freelance cardiologist of the Oryol region, <https://orcid.org/0000-0002-8334-0988>

Dmitry V. Sidorov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Oryol State University named after I.S. Turgenev, <https://orcid.org/0000-0001-8964-5937>

В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Малкова А.А., Габдрахимова И.Д., Гараева А.Э., Назмутдинов Д.В.

ОСТРЫЙ ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

В статье представлено описание клинического наблюдения острого рассеянного энцефаломиелита у 45-летней пациентки. Проявление заболевания началось с нарушения речи, изменения голоса, слабости в правой ноге, а также периодических подергиваний в правой руке. При проведении магнитно-резонансной томографии были обнаружены очаги в белом веществе головного мозга. Осложнением заболевания стал окклюзирующий тромбоз верхней яремной вены, нижней яремной вены, подключичной вены слева. Случай показывает значимость информированности врачей-терапевтов, неврологов о редких заболеваниях, таких как острый рассеянный энцефаломиелит, его проявлениях в ранней стадии и возможных осложнениях в отдаленные сроки, а также современных подходах к лечению.

Ключевые слова: рассеянный энцефаломиелит; аутоиммунное заболевание; демиелинизирующее заболевание.

Для цитирования: Малкова А.А., Габдрахимова И.Д., Гараева А.Э., Назмутдинов Д.В. Острый диссеминированный рассеянный энцефаломиелит. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):647–651.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-647-651>

Для корреспонденции: Малкова Алла Аркадьевна — e-mail: nevrologia2020@yandex.ru

Alla A. Malkova, Irina D. Gabdrakhimova, Alina E. Garaeva, Dmitry V. Nazmutdinov

ACUTE DISSEMINATED MULTIPLE ENCEPHALOMYELITIS

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

The article presents a clinical observation of acute disseminated encephalomyelitis in a 45-year-old female patient. The onset of the disease began with speech disturbances, changes in voice, weakness in the right leg, and periodic twitching in the right arm. Magnetic resonance imaging revealed lesions in the white matter of the brain. A complication of the disease was occlusive thrombosis of the left internal jugular vein, the lower jugular vein, and the subclavian vein. This case highlights the importance of physicians' awareness—specifically general practitioners and neurologists—about rare diseases such as acute disseminated encephalomyelitis, its early manifestations, potential long-term complications, and modern treatment approaches.

Key words: disseminated encephalomyelitis; autoimmune pathology; demyelinating disease.

For citation: Malkova A.A., Gabdrakhimova I.D., Garaeva A.E., Nazmutdinov D.V. Acute disseminated multiple encephalomyelitis.

Klinicheskaya meditsina. 2024;102(8):647–651. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-647-651>

For correspondence: Alla A. Malkova — e-mail: nevrologia2020@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.04.2024
Accepted 23.04.2024

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) (острый рассеянный энцефаломиелит) — это заболевание, характеризующееся диффузным поражением нервной системы вследствие монофазной иммунной реакции, обусловленной реакцией гиперчувствительности Т-клеток. ОДЭМ встречается в любом возрасте. Известны случаи заболевания среди пациентов в возрасте старше 80 лет, но чаще ОДЭМ встречается у детей и взрослых до 40 лет. Около 80% детских случаев ОДЭМ приходится на пациентов в возрасте до 10 лет с пиком заболеваемости в 5–8 лет, 20% случаев ОДЭМ наблюдаются у пациентов во втором десятилетии жизни [1]. Заболеваемость в зрелом возрасте составляет менее 3% всех зарегистрированных случаев ОДЭМ [2].

Этиология и патогенез ОДЭМ

Заболевание развивается на фоне респираторной инфекции или гнойных синуситов, после вакцинаций, очень редко — у здоровых.

Начальные события цепи патогенеза разворачиваются не в ЦНС, а на периферии, где происходит специфическое распознавание внешних антигенов (вирусов) Т/В-лимфоцитами и дифференциация в эффекторные Т- и В-клетки [3].

На сегодняшний день известно несколько специфических механизмов первичной активации реактивных Т-лимфоцитов: молекулярная мимикрия, участие суперантигенов, двойная экспрессия Т-клеточного рецептора.

Общие антигенные детерминанты обнаружены у вирусов кори, краснухи, Эпштейна–Барр, герпеса, цитомегаловируса и аутоантигенов (ААГ) миелина, такие как основной белок миелина (ОБМ), протеолипидный белок миелина и миелин-олигодендроцитарный белок [4]. Антивирусные антитела или клеточно-опосредованный ответ на патоген перекрестно реагирует на ААГ миелина, что приводит к развитию воспаления.

После презентации лимфоциту макрофагом или другой антигенпрезентирующей клеткой предполагаемо-

го ААГ (например, ОБМ) запускается воспалительный процесс, затем активированные Т-клетки мигрируют в ЦНС в периваскулярное пространство. В пространстве Вирхова–Робина Т-лимфоциты сталкиваются со своим родственным антигеном в контексте молекул человеческого лейкоцитарного антигена II класса (HLA), экспрессированных дендритными клетками [5], что позволяет Т-клеткам мигрировать через пограничную глиальную мембрану и проникать в паренхиму мозга. В дальнейшем Т-клетки взаимодействуют с антигенпрезентирующей клеткой. ААГ в ЦНС являются белки миелина: ОБМ, протеолипидного белка, миелин-олигодендроцитарного гликопротеида (МОГ). Вид антигена определяет и топографию поражения. Антигены, представленные в компактном миелине – ОБМ и протеолипидного белка, вызывают повреждение в зонах с плотными миелиновыми оболочками (спинной мозг и ствол мозга) [6].

Клинические проявления и течение ОДЭМ

Клинические проявления при ОДЭМ чаще всего развиваются через 4–5 нед. после вакцинации или острой инфекции. Начало острое, в некоторых случаях встречается короткий продромальный период в течение 1–3 дней. Для ОДЭМ характерны: головная боль, лихорадка, сонливость, рвота, светобоязнь, парциальные и генерализованные судороги, расстройство сознания, психические расстройства и признаки многоочагового поражения ЦНС, включающие двигательные, координаторные нарушения, признаки поражения ствола и черепных нервов, эпилептические приступы, нарушения высших корковых функций и другие симптомы. Заболевание, как правило, быстро прогрессирует [7].

При исследовании структур головного мозга у пациентов с ОДЭМ выявляются множественные двусторонние асимметричные, часто сливные очаги демиелинизации, локализованные в субкортикальном и центральном белом веществе полушарий, стволе мозга (53%), мозжечке (50%), а также спинном мозге (33%). Воспаление также может распространяться в глубинное серое вещество (таламус, базальные ганглии). Характерный признак — отсутствие диссеминации патологического процесса во времени по данным нейровизуализации (отсутствие гипоинтенсивных очагов в режиме Т1-ВИ, одновременное накопление контрастного вещества всеми очагами) [8]. Воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) наблюдаются при ОДЭМ в 50–80% случаев и представлены умеренным плеоцитозом, преимущественно лимфоцитарным, и/или небольшим увеличением уровня белка. Примерно у 1/3 пациентов с ОРЭМ обнаруживается интратекальный синтез олигоклональных антител [9].

В настоящее время формы ОРЭМ классифицируют в зависимости от локализации зон поражения: 1) энцефалитическую, 2) миелитическую, 3) энцефаломиелитическую, 4) миелополирадикулоневритическую, 5) энцефаломиелополирадикулоневритическую, и течения болезни: 1) монофазное, 2) возвратное (возникновение повторного эпизода острой демиелинизации с локализа-

цией очагов, аналогичной предшествующему), 3) мультифазное (признаки диссеминации патологических очагов в пространстве и времени) [10].

Проявления ОДЭМ полисимптомны и разнообразны, потому что клиническая картина зависит от локализации очагов демиелинизации.

Классический вариант ОДЭМ — развитие заболевания после инфекционного заболевания или вакцинации. Начинается с продромального периода: повышение температуры, головная боль, общее недомогание, боли в мышцах [11]. Через несколько часов возникают очаговые и/или диффузные неврологические симптомы, которые наиболее выражены через 2–5 сут. Для периода разгара ОДЭМ характерна энцефалопатия, которая чаще встречается у детей и реже — у взрослых. К другим неврологическим симптомам относятся параличи, атаксия, признаки раздражения мозговых оболочек, поражение спинного мозга, нарушения речи, мозжечковые симптомы, судороги (чаще у детей) со склонностью к развитию эпилептического статуса. Нарушение сознания иногда достигает коматозного. Распространенность двигательных нарушений среди взрослых и детей одинакова, тогда как сенсорный дефицит более характерен для взрослых [12]. В 25% наблюдаются признаки острого поперечного миелита, который в большинстве случаев проявляется пара- и дизестезиями (80–94%), дисфункцией мочевого пузыря; в половине случаев развивался нижний парапарез. Наиболее тяжелой формой является острый геморрагический лейкоэнцефалит (ОГЛ) — состояние, развивающееся после перенесенной инфекции верхних дыхательных путей у детей (среди взрослых встречается крайне редко). Заболевание имеет неблагоприятный прогноз, в отсутствие раннего начала агрессивной терапии часто приводит к летальному исходу. Смерть наступает в течение первой недели от начала симптомов вследствие отека головного мозга.

Еще один атипичный вариант — ОРЭМ с признаками поражения периферической нервной системы, который проявляется острой полирадикулонейропатией и часто встречается среди взрослых. Сочетанное поражение ЦНС и ПНС связано с более тяжелым течением заболевания.

Диагностика острого рассеянного энцефаломиелита

Дифференцировать ОДЭМ необходимо от вирусного менингита, энцефалита, миелита, рассеянного склероза, внутримозговой опухоли, концентрического склероза Бало, поражений ЦНС вследствие системного васкулита и др.

Диагностика на амбулаторном уровне

Физикальное обследование: общинфекционный синдром.

Неврологический статус: общемозговой синдром (светобоязнь, головокружение, судороги, угнетение сознания, рвота), определение степени тяжести общемозгового синдрома (легкий, умеренный, выраженный). Очаговый неврологический синдром: наличие очаговых

неврологических симптомов, то есть связанных с поражением определенной области головного мозга (параличи, вовлечение ЧМН; атаксия конечностей (чаще, чем атаксия ходьбы); нистагм и т.д.).

Менингеальный синдром: наличие менингеальных знаков — ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Бехтерева, Брудзинского, Лессажа, Боголепова.

Лабораторные исследования: общий анализ крови (ОАК), общий анализ ЦСЖ.

Инструментальные исследования: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением — характерны крупные очаги, чаще несимметричные, сливные, чаще локализуются в базальных ганглиях (30–40%), таламусе (30–40%); стволе мозга (45–55%), мозжечке (30–40%) и в спинном мозге (16–28%) — более чем в одном сегменте. ЭЭГ — выявляются синхронизация в α -диапазоне волн, θ -волны и пароксизмальная активность.

Диагностика на стационарном уровне

Лабораторные исследования: ОАК, общий анализ мочи (ОАМ), общий анализ ЦСЖ, биохимический анализ крови. В анализах преобладают лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, реакция Вассермана в сыворотке крови и ликворе; исследование крови на ВИЧ, определение IgM к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ-I, II) в сыворотке крови и ликворе; бактериологическое исследование ЦСЖ на *Neisseria meningitidis*; определение IgM к раннему антигену вируса Эпштейна–Барра (ВПГ-IV) в сыворотке крови и ликворе; определение IgG к цитомегаловирусу (ВПГ-V) в сыворотке крови и ликворе.

Инструментальные исследования: МРТ головного мозга с контрастированием (выявляет гомогенное накопление контрастного препарата в очагах поражения). Рентгенография органов грудной клетки. Электроэнцефалограмма (может отмечаться фоновая медленно-волновая биоэлектрическая активность, характерная для энцефалопатий).

Лечение острого рассеянного энцефаломиелита

ОРЭМ на данный момент не имеет стандартного лечения. Терапия ОРЭМ должна начинаться максимально рано, так как отсроченное начало лечения приводит к ухудшению прогноза. Лечение ОРЭМ проводится патогенетически и симптоматически. С целью патогенетической терапии применяют высокие дозы глюкокортикоидов — метилпреднизолон 1000 мг (реже 2000 мг) внутривенно в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия, в утренние часы в течение 3–7 дней). Плазмаферез с заменой 1–1,5 л крови 3–5 сеансов, с введением после каждой процедуры 500–1000 мг метилпреднизолона, следует начинать в тяжелых случаях сразу после признания неэффективности лечения [13]. Иммуносупрессоры (митоксантрон и натализумаб, финголимод) относятся к препаратам второй линии. Последний препарат препятствует выходу активированных Т-клеток из лимфоузлов, тем самым снижая активность аутоиммунного воспаления.

Целью симптоматической терапии является купирование приступов эпилепсии с назначением противосудорожного лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты назначают для снятия гиперемии, при показаниях назначается дегидрирующая терапия (маннитол, лазикс, триампур, бринальдикс). Хроническая усталость наблюдается у большинства больных. Назначаются антидепрессанты, стимулирующие средства — церебролизин, пирацетам, фонтурцетам, глицин. Для снижения спастичности используется баклофен, тизанидин и толперизон. Для купирования пароксизмальных приступов применяются карбамазепин, антиконвульсанты — фенитоин или барбитураты. При головокружениях рекомендован бетастигин 48 мг в сутки. Терапия для купирования нарушений функций тазовых органов зависит от типа расстройств (нарушения удержания мочи или опорожнении мочевого пузыря). В первом случае используют антихолинергические препараты (оксибутинин, толтеродин); антагонисты кальциевых каналов (нифедипин); антидепрессанты (имипрамин, десмопрессин). Во втором случае назначают миорелаксанты (баклофен, тизанидин), холинергические средства (карбахол), стимуляторы сократительной активности детрузора мочевого пузыря (неостигмина метил-сульфат) [13].

Клинический случай

Больная 3., 45 лет, поступила экстренно 02.07.2023 в отделение неврологии Первой республиканской клинической больницы УР. Жалобы при поступлении на нарушение речи, слабость в правой ноге, периодические подергивания в правой руке, изменение голоса. Объективный статус: состояние удовлетворительное, уровень сознания по шкале Глазго (ШКГ) 15 баллов, кожные покровы телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Дыхательная, пищеварительная и мочевыделительная системы без особенностей. Менингеальные симптомы не определяются. Термометрия 36,5 °C, частота пульса 78 ударов в минуту, артериальное давление: 110/70 мм рт. ст., частота дыхательных движений 18 в минуту, насыщение крови кислородом (сатурация) 96%.

Неврологический статус: в контакт вступает, обращенную речь понимает. Ригидность мышц затылка 3 поперечных пальца, симптом Кернига 110° с обеих сторон. Зрачки равны, на свет реагируют. Глазные щели: левый больше правого ($S > D$). Хуже закрывает правый глаз, лобные складки справа не выражены. Сглажена правая носогубная складка, язык отклоняется вправо. Гипомимия. Разговаривает шепотом, односложно. Мышечная сила в разгибателях предплечья 4 балла, в сгибателях и кистях достаточная. Тонус в руках повышен по смешанному типу, больше справа. В нижней пробе Барре быстрее опускается правая нога. Тонус в ногах повышен по спастическому типу, больше справа. Рефлексы с рук оживлены, равны, коленные оживлены, $D > S$, справа коленный с клонусом, ахилловы оживлены, равны. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Чувстви-

тельные нарушения отрицает. Координаторные пробы выполняет с интенционным тремором, нечеткостью, больше справа. При осмотре отмечаются периодические движения в правой руке, левой ноге по типу дрожания.

Жалобы 02.08.2023 не предъявляет из-за тяжести общего состояния.

Физикальное исследование. Общее состояние тяжелое. Уровень сознания — глубокое оглушение, по ШКГ 11–12 баллов. Лежит с закрытыми глазами. Открывает глаза на осмотр. Взгляд фиксирует. Внимание не концентрирует. Речевому контакту не доступна. Инструкции не выполняет. Продуктивной речи нет. На вопросы не отвечает. Активных движений в конечностях нет. Лицо гиперемировано. Питание по назогастральному зонду. Мочеиспускание по уретральному катетеру. Диурез сохранен. Моча мутная, концентрированная. Ригидность мышц затылка 2 поперечных пальца, симптом Кернига не оценить — сопротивляется осмотру. Зрачки D = S, реакция на свет живая, роговичный рефлекс сохранен. Глазные щели S > D. Сглажена правая носогубная складка, Симптом паруса положительный с правой щеки, язык в полости рта. Гипомимия. Мышечную силу не оценить — инструкции не выполняет, активных движений в конечностях на момент осмотра нет. Тонус в конечностях повышен по смешанному типу, больше слева. Рефлексы с рук живые, S > D, коленные высокие, S > D, ахилловы живые, S > D, симптом Бабинского слева. На уколы не реагирует. Координаторные пробы не выполняет. На момент осмотра дрожание в левой ноге.

Данные обследования. ОАК от 02.07.2023: умеренный эритроцитоз, относительная лимфоцитопения. ОАК от 07.09.2023: снижение гемоглобина, концентрации гемоглобина в эритроците, ширины распределения тромбоцитов. Биохимический анализ крови от 02.07.2023: повышение хлора. Биохимический анализ крови от 06.07.2023: повышение мочевины, креатинина, хлора, билирубина, АСТ, АЛТ; понижение фибриногена. Биохимический анализ крови от 04.08.2023: повышение АЛТ, АСТ, гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение СРБ. Биохимический анализ крови от 01.09.2023: гипоальбуминемия, гипопротейнемия, гипокалиемия, СРБ повышен.

Исследование спинномозговой жидкости от 02.07.2023: повышение количества глюкозы, лимфоцитоз, общий белок 303,8 мг/л.

Исследование на IgG к кори 16.08.2023: 0,14 МЕ/мл (результат сомнительный).

Исследование антител к *Toxoplasma gondii* 04.08.2023: результат отрицательный.

Инструментальные исследования: МРТ головного мозга с контрастным усилением от 02.07.2023: МР-картина демиелинизирующего заболевания (РС или ОРЭМ). МРТ от 20.07.2023: очаговое поражение белого вещества полушарий мозга, отрицательная динамика, больше данных за острый демиелинизирующий процесс. МРТ от 24.08.2023: очаговое поражение белого вещества полушарий мозга более соответствует ОРЭМ, положительная динамика в сравнении с данными МРТ от 20.07.2023 (см. рисунок).

Дуплексное сканирование вен шеи от 28.08.2023: эхографические признаки: окклюзирующего тромбоза верхней яремной вены, нижней яремной вены, подключичной вены слева.

Электронцефалография в динамике от 23.08.2023: мозговые изменения диффузного характера в виде низкоамплитудной замедленной альфа-активности с синхронизациями из медленных волн в лобно-передневисочных отведениях, больше слева. Признаки дисфункции конвексальных, подкорковых структур с заинтересованностью медиобазальных отделов левой передневисочной области. Эпиактивности не выявлено.

Компьютерная томография органов грудной полости от 23.08.2023: заключение: гипостаз в легких. Легкая кардиомегалия. Венозная гиперволемия.

Данный клинический случай демонстрирует редкий вариант аутоиммунного заболевания, характеризующийся диффузным поражением нервной системы вследствие монофазной иммунной реакции. Сложность диагностики острого диссеминированного энцефаломиелита заключалась в том, что на ранней стадии не были проведены в полном объеме исследования, позволяющие заподозрить заболевание, по причине чего пациентка не получила своевременной патогенетической терапии — глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, что в дальнейшем привело к тяжелому течению ОРЭМ (грубые очаговые неврологические нарушения с вовлечением высших мозговых функций, осложнившиеся окклюзирующим тромбозом верхней яремной вены, нижней яремной вены, подключичной вены слева), тем не менее после проведения иммуносупрессивной терапии наблюдался регресс



Пациентка З., 45 лет, МРТ головного мозга режим T1
Patient Z, 45 years old, MRI of the brain, T1-weighted image

вышеописанной неврологической симптоматики и высших корковых функций, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Случай показывает важность информированности врачей-терапевтов, неврологов о редких заболеваниях, таких как острый рассеянный энцефаломиелит, его проявлениях в ранней стадии и возможных осложнениях в отдаленные сроки, а также современных подходов к лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2017;145:263–283. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
2. Berzero G., Cortese A., Ravaglia S., Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert. Rev. Neurother.* 2016;16(1):83–101. DOI: 10.1586/14737175.2015.1126510
3. Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н., Азизова У.М. Острый диссеминированный энцефаломиелит у детей (обзор литературы). *Фарматека.* 2018;10:12–19. [Bembееva R.Ts., Zavadenko N.N., Azizova U.M. Acute disseminated encephalomyelitis in children (literature review). *Pharmateka.* 2018;10:12–19. (In Russian)]. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.10.12-19>
4. Lang H.L., Jacobsen H., Ikemizu S. et al. A functional and structural basis for TCR in multiple sclerosis. *Nat. Immunol.* 2002;3(10):940–943. DOI: 10.1038/ni835
5. Mokhtarian F., Zhang Z., Shi Y. et al. Molecular mimicry between a viral peptide and a myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces autoimmune demyelinating disease in mice. *J. Neuroimmunol.* 1999;95(1-2):43–54. DOI: 10.1016/S0165-5728(98)00254-9
6. Acute disseminated encephalomyelitis arrayamparambil C. Anilkumar, L.A. Foris, Prasanna Tadi. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
7. Мисюк М.Н., Неврология: учебник. М.Н. Мисюк. Москва. КноРус, 2021:179. [Misyuk M.N., Neurology: textbook. M.N. Misyuk. Moscow: KnoRus, 2021:179. (In Russian)].
8. Мисюк М.Н., Неврология: учебник. М.Н. Мисюк. Москва. КноРус, 2021:183. [Misyuk M.N., Neurology: textbook. M.N. Misyuk. Moscow: KnoRus, 2021:183. (In Russian)].
9. Мисюк М.Н., Неврология: учебник. М.Н. Мисюк. Москва. КноРус, 2021:178. [Misyuk M.N., Neurology: textbook. M.N. Misyuk. Moscow: KnoRus, 2021:178. (In Russian)].
10. Петрухин А.С. Детская неврология. М., 2018:201–202. [Petrukhin A.S. Children's neurology. Moscow, 2018:201–202. (In Russian)].
11. Частная психиатрия: уч.-метод. пособие. Т.С. Петренко, К.Ю. Ретюнский, С.И. Ворошилин, С.И. Богданов, А.А. Прокопьев. Екатеринбург. Изд-во УГМУ. 2018:37. [Private psychiatry: educational method. manual. T.S. Petrenko, K.Yu. Retyunsky, S.I. Voroshilin, S.I. Bogdanov, A.A. Prokopyev. Ekaterinburg. Publishing house of USMU. 2018:37. (In Russian)].
12. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М., 2003:160. [Schmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis. Moscow, 2003:160. (In Russian)].
13. Макаров Н.С. Дифференциальная диагностика рассеянного склероза и других воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. *Неврологический журнал.* 2015;20(6):4–9. [Makarov N.S. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Neurological journal.* 2015;20(6):4–9. (In Russian)].

Поступила 10.04.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Малкова Алла Аркадьевна — канд. мед. наук, доцент Ижевской государственной медицинской академии

Габдрахимова Ирина Даниловна — студентка лечебного факультета Ижевской государственной медицинской академии

Гараева Алина Эдуардовна — студентка лечебного факультета Ижевской государственной медицинской академии

Назмутдинов Дмитрий Витальевич — студент лечебного факультета Ижевской государственной медицинской академии

Information about the authors

Alla A. Malkova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Izhevsk State Medical Academy

Irina D. Gabdrakhimova — student of the Medical Faculty of the Izhevsk State Medical Academy

Alina E. Garayeva — student of the Medical Faculty of the Izhevsk State Medical Academy

Dmitry V. Nazmutdinov — student of the Medical Faculty of the Izhevsk State Medical Academy

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Иванова Т.А.¹, Коган М.Я.², Нечаева Ю.С.¹, Петушков И.Л.³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

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

²ГБУЗ ТО «Областной родильный дом», Тверь, Россия

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

Цель. Оценить эффективность комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением иммуномодуляторов, сравнить полученные результаты с данными литературы, в которых представлены классические схемы терапии данного вида бесплодия. **Материал и методы.** Ретроспективное исследование методом прицельной выборки. Изучено 97 протоколов лапароскопических операций пациенток с клиническим диагнозом «Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения. Хронический сальпингит и оофорит». **Результаты.** Беременность наступила у 77,3% пациенток, причем 69,4% забеременели в течение первого года с момента проведения операции, из них 44,2% — в течение первых 6 мес. ($p < 0,05$). **Выводы.** В результате комплексного лечения с применением активной иммуномодулирующей терапии беременность наступила в 77,3% случаев, что является статистически значимым показателем для данной выборки ($p < 0,05$) и отражает высокую эффективность проведенной терапии. Опираясь на полученные результаты, можно говорить о значимом влиянии активной иммунотерапии на исход лечения женского бесплодия, связанного с трубным фактором. Это наиболее четко видно при сравнении с данными литературы, где при классической схеме лечения процент наступления беременности в течение года варьировал от 38 до 44% (а в течение первого года после терапии беременность наступала лишь в 13–15% случаев).

Ключевые слова: бесплодие; трубно-перитонеальное бесплодие; трубный фактор; иммуномодулирующая терапия; беременность; лапароскопия; фертильность.

Для цитирования: Иванова Т.А., Коган М.Я., Нечаева Ю.С., Петушков И.Л. Эффективность комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением иммуномодулирующей терапии. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):652–654.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-652-654>

Для корреспонденции: Иванова Таисия Алексеевна — e-mail: tasya1608tas@mail.ru

Taisiya A. Ivanova¹, Mikhail Ya. Kogan², Yulia S. Nechaeva¹, Ivan L. Petushkov³

EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR TUBE-PERITONEAL INFERTILITY WITH THE USE OF IMMUNOMODULATORY THERAPY

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

²Regional maternity hospital, Tver, Russia

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

Objective: To evaluate the effectiveness of comprehensive treatment for tubo-peritoneal infertility using immunomodulators and to compare the results obtained with literature data presenting classical therapy schemes for this type of infertility. **Material and Methods:** A retrospective study using a targeted sampling method. A total of 97 protocols for laparoscopic surgeries on patients with a clinical diagnosis of “Female infertility of tube-peritoneal origin. Chronic salpingitis and oophoritis” were examined. **Results:** Pregnancy occurred in 77.3% of patients, with 69.4% conceiving within the first year after surgery, and among these, 44.2% within the first 6 months ($p < 0.05$). **Conclusions:** As a result of comprehensive treatment using active immunomodulatory therapy, pregnancy occurred in 77.3% of cases, which is a statistically significant indicator for this sample ($p < 0.05$) and reflects the high effectiveness of the therapy conducted. Based on the results obtained, it is possible to state a significant impact of active immunotherapy on the outcomes of treatment for female infertility associated with the tubal factor. This is most clearly visible when compared with literature data, where in classical treatment schemes, the pregnancy rate within one year varied from 38 to 44% (whereas in the first year after therapy, pregnancy occurred in only 13–15% of cases).

Key words: infertility; tube-peritoneal infertility; tubal factor; immunomodulatory therapy; pregnancy; laparoscopy; fertility.

For citation: Ivanova T.A., Kogan M.Ya., Nechaeva Yu.S., Petushkov I.L. Effectiveness of complex treatment of tube-peritoneal infertility with the use of immunomodulatory therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):652–654.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-652-654>

For correspondence: Taisiya A. Ivanova — e-mail: tasya1608tas@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.03.2024

Accepted 23.04.2024

Воспроизводство здорового потомства всегда являлось главной биологической задачей человечества. Проблема женского бесплодия остается одной из самых актуальных не только в России, но по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 5% популяции бесплодны по генетическим, эндокринным и иммунологическим причинам. Это значит, что 400 млн людей на Земле не имеют возможности стать родителями. В нашей стране примерно 15% пар имеют проблемы с репродукцией. В настоящее время соотношение женского и мужского бесплодия стремится к 1:1. С нарушением женского здоровья связаны 50–55% случаев отсутствия беременности. Трубно-перитонеальный фактор является ведущим, на его долю приходится 25% от всех причин бесплодия. Это связано с более ранним вступлением в половую жизнь, пренебрежением к барьерной контрацепции, что приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Все чаще встречается бессимптомное или стертое течение ВЗОМТ, что провоцируется самолечением и бесконтрольным приемом антибактериальных препаратов. На фоне этого быстрее формируется хронический процесс, который сопровождается образованием спаек и трудно поддается лечению. Хронический сальпингит и оофорит — наиболее часто встречающиеся заболевания, способствующие формированию трубного бесплодия. Вопросы лечения данных заболеваний до сих пор широко обсуждаются врачами-гинекологами по всему миру. В настоящее время наибольшее внимание приковано к иммуномодулирующему компоненту терапии, его эффективности, оправданности использования и разработке единых схем назначения данной группы препаратов.

Цель исследования. Оценить эффективность комплексного лечения трубно-перитонеального бесплодия с применением иммуномодуляторов, сравнить полученные результаты с данными литературы, в которых представлены классические схемы терапии данного вида бесплодия.

Материал и методы

Исследование проводилось на основе базы данных родильного дома №4 г. Тверь. Ретроспективно методом прицельной выборки изучено 97 протоколов лапароскопических операций женщин, проходивших плановое стационарное лечение с клиническим диагнозом «Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения. Хронический сальпингит и оофорит» в период с 2008 по 2014 г. Возраст пациенток варьировал от 22 до 39 лет. Средний возраст составил 28,6 года.

Результаты и обсуждение

В стационаре проводилась активная иммуномодулирующая (после согласования с врачебной комиссией), противовоспалительная и антибактериальная терапия в сочетании с физиопроцедурами. Пирогенал дробно с целью «опсонизации» в/м. Эмпирическая антибактериальная терапия: цефтриаксон 2,0 г в 40,0 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в струйно № 10; метронида-

зол 500 мг/100 мл в/в капельно № 5. Нистатин 500 тыс. ЕД в форме суппозитория в/вагинально № 10; азитромицин 1000 мг внутрь в 1-й, 7-й и 14-й дни лечения. Хлоропирамина гидрохлорид 25 мг внутрь 1 раз в сутки № 10. Также, если по результатам бактериологического и ПЦР исследований обнаруживались специфические возбудители, проводился повторный курс антибиотикотерапии с учетом чувствительности возбудителя.

После консервативного лечения в плановом порядке пациенткам была проведена лапароскопия. Диагностический этап оперативного вмешательства позволил на основании лапароскопического диагноза разделить пациенток на группы: I группа — хронический сальпингит и оофорит ($n = 12$); II группа — хронический сальпингит и оофорит; синдром поликистозных яичников (СПКЯ) вторичный ($n = 58$); III группа — хронический сальпингит и оофорит; тазовые перитонеальные спайки ($n = 13$); IV группа — хронический сальпингит и оофорит; СПКЯ вторичный; тазовые перитонеальные спайки ($n = 14$).

При оценке проходимости маточных труб выяснилось, что у 72,2% пациенток они проходимы, у 27,8% — непроходимы. Важно отметить, что у 21,4% женщин с наступившей беременностью во время операции наблюдалась непроходимость маточных труб (у 68,75% наблюдалась непроходимость правой маточной трубы, у 25% — левой маточной трубы; у 6,25% — обеих маточных труб).

В ходе лечебного этапа операции 100% женщин были произведены электрокаутеризация и биопсия яичников. Части пациенток потребовалось проведение дополнительных манипуляций: хромосальпингоскопия — 58,2%; овариосальпинголизис — 19,4%; удаление гидатид маточных труб — 10,2%; адгезиолизис — 9,1%; сальпингостомия — 3,1%. На 3–5-е сутки после операции пациентки получили рекомендации по планированию беременности и были выписаны из стационара.

Беременность наступила у 77,3% пациенток, причем 69,4% забеременели в течение первого года с момента проведения операции, из них 44,2% в течение первых 6 месяцев ($p < 0,05$). У пациенток I группы беременность наступила в 73,1% случаев; II группы — у 88,6%; III группы — у 53,8%; IV группы — у 71,4%.

В литературе представлен ряд исследований о лечении женского бесплодия, связанного с трубно-перитонеальным фактором. Результаты показывают, что при консервативном лечении беременность наступила лишь у 38–44% пациенток с диагнозом «Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения. Хронический сальпингит и оофорит», что составило меньше половины от всех исходов, причем в течение первого года после лечения частота наступления беременности составила 13–15% [1–3]. Что касается хирургического лечения, чаще всего используются два метода: микрохирургия и эндовидеохирургия. После оперативного вмешательства удается достичь беременности естественным путем в 25–55% случаев. При этом риска увеличения многоплодной беременности не возникает [4, 5].

Пирогенал — липополисахарид, образующийся в процессе жизнедеятельности *Salmonella typhi*. Препара-

рат является активным иммуномодулятором, который, связываясь с толл-подобными рецепторами (TLR4) иммунокомпетентной клетки, усиливает секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов факторов роста, продукцию IFN β , IFN γ , увеличивает экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, активирует систему комплемента, стимулирует фагоцитоз [6–8]. Данные процессы и определяют эффекты препарата: он оказывает антибактериальное, противовирусное действие, активирует иммунный ответ и стимулирует процессы регенерации, чем и доказывается обоснованность его применения [9, 10]. Основная задача пирогенала в лечении трубно-перитонеального бесплодия — выведение воспалительного процесса в активную фазу, для того чтобы на данном этапе провести антибиотикотерапию [11–13]. При комплексном лечении препарат не дает перейти воспалению в хроническую форму, следовательно, предотвращает развитие спаечного процесса в малом тазу [14–16].

Выводы

В результате комплексного лечения с применением активной иммуномодулирующей терапии беременность у пациенток с клиническим диагнозом «Женское бесплодие трубно-перитонеального происхождения. Хронический сальпингит и оофорит» наступила в 77,3% случаев, что является статистически значимым показателем для данной выборки ($p < 0,05$) и отражает высокую эффективность проведенной терапии. Опираясь на полученные результаты, можно говорить о значимом влиянии активной иммунотерапии на исход лечения женского бесплодия, связанного с трубным фактором. Это наиболее четко видно при сравнении с данными литературы, где при классической схеме лечения частота наступления беременности в течение года варьировала от 38 до 44% (а в течение первого года после терапии беременность наступала лишь в 13–15% случаев).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аврукевич Е.А. Трубно-перитонеальное бесплодие: диагностика и лечение. Смоленский медицинский альманах. 2017;1:17–20. [Avrukevich E.A. Tube-peritoneal infertility: diagnosis and treatment. *Smolensk medical almanac*. 2017;1:17–20. (In Russian)].
2. Дикке Г.Б., Василенко Г.И. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин. Возможности повышения эффективности лечения. Акушерство и гинекология. 2016;9:119–125. Dicke G.B., Vasilenko G.I. Tubular-peritoneal infertility in women. Possibilities of increasing the effectiveness of treatment. *Obstetrics and gynecology*. 2016;9:119–125. (In Russian)].
3. Ten Broek RP., Stommel M.W., Strik C. et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2014;383:48–59.
4. Яковлева Н.В. Хирургическое лечение трубного бесплодия: проблемы и решения. Вестник новых медицинских технологий. 2014;20(1):121–127. [Yakovleva N.V. Surgical treatment of tube infertility: problems and solutions. *Bulletin of new medical technologies*. 2014;20(1):121–127. (In Russian)].
5. Григорян Э.С. и др. Трубно-перитонеальная форма бесплодия: этиология, факторы риска, современные методы лечения. Мать и дитя в Кузбассе. 2019;2:10–14. [Grigoryan E.S. et al. Tubular-peritoneal form of infertility: etiology, risk factors, modern methods of treatment. *Mother and child in Kuzbass*. 2019;2:10–14. (In Russian)].
6. Довлетханова Э.Р. Возможность применения иммуномодуляторов в комплексном лечении ВЗОМТ. Медицинский совет. 2012;12:84–87. [Dovletkhanova E.R. Possibility of application of immunomodulators in complex treatment ZMT. *Medical Council*. 2012;12:84–87. (In Russian)].
7. Джайиоба О., Лезенби Г., Сопер Д.Е. Рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2013;1(1):43–54. [Jaiyoba O., Lesenbi G., Soper D.E. Recommendations for the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Training*. 2013;1(1):43–54. (In Russian)].
8. Уракова Н.А. Ипатова Т.В. Иммуноterapia как способ повышения эффективности комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):120–123. [Urakova N.A. Ipatova T.V. Immunotherapy as a way to increase the effectiveness of complex treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. *RMJ. Mother and child*. 2018;1(2):120–123. (In Russian)].
9. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д. Тазовые перитонеальные спайки: этиология, патогенез, диагностика, профилактика. М. Медицинское информационное агентство. 2013. [Gasparov A.S., Dubinskaya E.D. Pelvic peritoneal adhesives: etiology, pathogenesis, diagnosis, prevention. M. Medical News Agency. 2013. (In Russian)].
10. Ромашенко О.В., Возиянова С.В., Руденко А.В., Яковенко Л.Ф. Лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, обусловленных микст-инфекцией. Здоровье женщины. 2016;6(112):134. [Romashchenko O.V., Vosiyanova S.V., Rudenko A.V., Yakovenko L.F. Treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs caused by a mixt infection. *Zdorovieh woman*. 2016;6(112):134. (In Russian)].
11. Mutsaer S.E., Prêle C.M., Pengelly S. et al. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil. Steril*. 2016;106(5):1018–24.
12. Rocca A., Aprea G., Surfaro G. et al. Prevention and treatment of peritoneal adhesions in patients affected by vascular diseases following surgery: a review of the literature. *Open Med. (Wars)*. 2016;11(1):106–14.
13. Sulima A., Davydova A., Litvinov V. Proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1 in pelvic peritoneal adhesions of various etiology at reproductive age women. 32nd Annual Meeting of ESHRE. Helsinki. 2016;31(1):463–4.
14. Gomel V., Koninckx P.R. Microsurgical principles and postoperative adhesions: lessons from the past. *Fertil. Steril*. 2016;106(5):1025–31.
15. Arung W., Drion P., Cheramy J.P. et al. Intraperitoneal adhesions after open or laparoscopic abdominal procedure: an experimental study in the rat. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A*. 2012;22:651–7.
16. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. *Fertil. Steril*. 2013;99(6):1550–5.

Поступила 14.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Иванова Таисия Алексеевна — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
Коган Михаил Яковлевич — врач акушер-гинеколог, заслуженный врач РФ, ГБУЗ ТО «Областной родильный дом»
Нечаева Юлия Станиславовна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России
Петушков Иван Леонидович — студент 6-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Information about the authors

Taisiya A. Ivanova — a 6th year student of the Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Mikhail Ya. Kogan — obstetrician-gynecologist, Honored Doctor of the Russian Federation, “Regional maternity hospital”, Tver, Russia
Yulia S. Nechaeva — Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
Ivan L. Petushkov — 6th year student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

Хлевчук Т.В.^{1,2}, Старжевская А.А.¹, Рогова Е.А.¹, Агеев А.А.¹, Аксенова М.Б.¹,
Кондратьева Т.Б.^{1,2}, Попов Р.Г.¹, Карпова П.А.¹, Попова Л.В.^{1,2}

НОВАЯ ТРОМБОФИЛИЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ МУТАЦИИ ФИБРИНОГЕНА

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

²Всероссийская Ассоциация по изучению тромбозов, гемостаза и патологии сосудов им. А.А. Шмидта–Б.А. Кудряшова, Москва, Россия

Фибриноген (ФГ) — фактор I свертывающей системы крови — важное звено каскада гемокоагуляции. Его основная физиологическая функция — участие в заключительной стадии процесса свертывания крови, когда растворимый фибриноген под действием тромбина и фактора XII превращается в нерастворимый фибрин. Появляется все больше данных о врожденных нарушениях синтеза и/или структуры фибриногена, дефицит которого представлен в 9,3 % случаев редких нарушений свертываемости крови. Разнообразие фенотипов при врожденном нарушении структуры ФГ, проявляющееся склонностью к кровоточивости и/или тромбозам, преимущественно в артериальном русле (инфаркты, инсульты), определяет современные трудности диагностики. В связи с этим необходимо подробнее исследовать дефекты ФГ у пациентов. В нашей работе представлен обзор современной литературы о вкладе фибриногена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве подтверждения данной информации приведен клинический случай молодой женщины 36 лет, у которой развитие инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий произошло на фоне носительства гомозиготной мутации фибриногена (FGB –455 G/A).

Ключевые слова: инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий; оральные контрацептивы; тромбоз; мутация фибриногена FGB –455 G/A.

Для цитирования: Хлевчук Т.В., Старжевская А.А., Рогова Е.А., Агеев А.А., Аксенова М.Б., Кондратьева Т.Б., Попов Р.Г., Карпова П.А., Попова Л.В. Новая тромбофилия в результате мутации фибриногена. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):655–660. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-655-660>

Для корреспонденции: Хлевчук Татьяна Васильевна — e-mail: khlevchuk@inbox.ru

**Tatyana V. Khlevchuk^{1,2}, Anastasia A. Starzhevskaya¹, Elizaveta A. Rogova¹, Anton A. Ageev¹,
Marianna B. Aksenova¹, Tatyana B. Kondratyeva^{1,2}, Rostislav G. Popov¹,
Polina A. Karpova¹, Lyudmila V. Popova^{1,2}**

NEW THROMBOPHYLIA AS A RESULT OF FIBRINOGEN MUTATION

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

²Russian Association on Thrombosis, Hemostasis and Vascular Pathology A.A. Schmidt–B.A. Kudryashov, Moscow, Russia

Fibrinogen (FG), factor I of the blood coagulation system, is a critical component of the hemostatic cascade. Its primary physiological function involves the final stage of blood coagulation, where soluble fibrinogen is converted into insoluble fibrin by thrombin and factor XII. Increasing data highlight congenital disorders of fibrinogen synthesis and/or structure, with deficiencies found in 9.3% of rare blood coagulation disorders. The variety of phenotypes in congenital FG structural disorders, characterized by a tendency for bleeding and/or thrombosis, primarily in the arterial system (infarcts, strokes), complicates modern diagnosis. Therefore, a detailed study of FG defects in patients is required. This article reviews current literature on the role of fibrinogen in the pathogenesis of cardiovascular diseases. A clinical case is presented involving a 36-year-old woman who experienced a myocardial infarction without obstructive coronary artery disease, linked to a homozygous mutation in fibrinogen (FGB –455 G/A).

Key words: myocardial infarction without obstructive coronary artery disease; oral contraceptives; thrombosis; fibrinogen mutation FGB –455 G/A.

For citation: Khlevchuk T.V., Starzhevskaya A.A., Rogova E.A., Ageev A.A., Aksenova M.B., Kondratyeva T.B., Popov R.G., Karpova P.A., Popova L.V. New thrombophilia as a result of fibrinogen mutation. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):655–660. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-655-660>

For correspondence: Tatyana V. Khlevchuk — e-mail: khlevchuk@inbox.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 05.02.2024

Accepted 20.02.2024

Фибриноген (ФГ) — гликопротеин, который представляет собой димер, состоящий из двух тримеров (рис. 1). В свою очередь каждый тример состоит из трех различных полипептидных цепей: альфа-цепи (цепь А α), кодируемой геном FGA, бета-цепи (цепь В β) — геном FGB и гамма-цепи (цепь γ) — геном FGG (рис. 1, см. 3-ю стр.

обложки). Биосинтез ФГ начинается с экспрессии перечисленных генов, находящихся в хромосоме 4 [1].

ФГ необходим на заключительной стадии процесса свертывания крови. Также он участвует в фибринолизе, регуляции воспалительного процесса, заживлении ран, ангиогенезе, росте опухоли и ее метастазировании [3].

Почти весь ФГ обнаруживается в плазме, где его концентрация составляет 2–4 г/л, что в значительной степени зависит от факторов, регулирующих синтез ФГ, и генетических особенностей [1]. Кроме того, на уровень ФГ оказывают влияние такие факторы, как женский пол, негроидная раса, возраст, сахарный диабет, курение, употребление алкоголя, артериальная гипертензия, ожирение, нарушения липидного обмена, метаболический синдром, менопауза, прием оральных контрацептивов, более низкий социально-экономический статус [4].

Заболевания, в основе которых лежит изменение уровня и качества молекулы ФГ, могут быть наследственными или приобретенными. Врожденные нарушения ФГ классифицируются по клиническому фенотипу и уровню фибриногена [5].

Заболевания, связанные с дефицитом ФГ, относятся к редким нарушениям свертываемости крови и составляют 9,3% случаев [6]. Чаще встречаются у женщин [6]. Предполагаемая встречаемость в популяции афибриногенемии долгое время считалась примерно 1 на 1 млн [7].

Однако Е.М. Paraboschi и соавт. [8] считают, что распространенность рецессивно наследованного дефицита ФГ во всем мире может быть в 10 раз выше, чем сообщалось ранее. Наиболее высокая встречаемость отмечена в мусульманских странах у детей, родители которых являются кровными родственниками [9].

Гипофибриногенемия является следствием гетерозиготного носительства мутаций, афибриногенемия — биаллельных мутаций в гомозиготном или сложном гетерозиготном состоянии в одном из генов, кодирующих цепи ФГ. Эти мутации могут влиять на синтез, сборку, стабильность или секрецию гексамерной молекулы ФГ [10]. Передаются данные заболевания обычно по аутосомно-рецессивному типу наследования [10].

На данный момент известно около 300 возможных мутаций генов ФГ, которые определяют его структуру и функциональную активность. Генетические нарушения главным образом проявляются геморрагиями. Тромбообразование чаще является результатом нарушения структуры генов бета- и гамма-узлов цепей фибрино-

Классификация врожденных нарушений фибриногена (рекомендации Подкомитета по фактору XIII и фибриногену и Комитета по научной стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [5])

Classification of congenital fibrinogen disorders (recommendations of the Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen and the Committee for Scientific Standardization of the International Society for Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [5])

Тип и подтипы нарушений фибриногена Type and subtypes of fibrinogen disorders	Описание Description
Афибриногенемия Afibrinogenemia	
A. Афибриногенемия с тромботическим фенотипом Afibrinogenemia with thrombotic phenotype	Фенотип: геморрагический синдром, бессимптомное носительство Phenotype: hemorrhagic syndrome, asymptomatic carrier Афибриногенемия и тромбозы Afibrinogenemia and thrombosis
Гипофибриногенемия Hypofibrinogenemia	
A. Тяжелая гипофибриногенемия Severe hypofibrinogenemia	Функциональный уровень фибриногена 0,5 г/л Functional fibrinogen level is 0.5 g/l
B. Умеренная гипофибриногенемия Moderate hypofibrinogenemia	Функциональный уровень фибриногена между 0,5–0,9 г/л Functional fibrinogen level is 0.5–0.9 g/l
C. Легкая гипофибриногенемия Mild hypofibrinogenemia	Функциональный уровень фибриногена между 1 г/л и нижней границей нормального значения Functional fibrinogen level is between 1 g/l and the lower limit of the normal value
D. Гипофибриногенемия с болезнью накопления фибриногена Hypofibrinogenemia with fibrinogen accumulation	Семейная гипофибриногенемия с гистологически доказанным накоплением фибрина в гепатоцитах Familial hypofibrinogenemia with histologically proven accumulation of fibrin in hepatocytes
Дисфибриногенемия Dysfibrinogenemia	
A. Дисфибриногенемия Dysfibrinogenemia	Фенотип: геморрагический синдром, тромбозы, бессимптомное носительство Phenotype: hemorrhagic syndrome, thrombosis, asymptomatic carrier
B. Дисфибриногенемия, связанная с тромбозом Thrombosis-related dysfibrinogenemia	Носители тромботической мутации фибриногена или страдающие тромботическими осложнениями с семейным тромботическим анамнезом первой степени (родственники с тем же генотипом) без какой-либо другой тромбофилии Carriers of a thrombotic fibrinogen mutation or those suffering from thrombotic complications with a family history of first-degree thrombosis (relatives with the same genotype) without any other thrombophilia
Гиподисфибриногенемия Hypodisfibrinogenemia	
A. Тяжелая гиподисфибриногенемия Severe hypodisfibrinogenemia	Уровень антигенного фибриногена 0,5 г/л Antigenic fibrinogen level is 0.5 g/l
B. Умеренная гиподисфибриногенемия Moderate hypodisfibrinogenemia	Уровень антигенного фибриногена между 0,5–0,9 г/л The level of antigenic fibrinogen is 0.5–0.9 g/l
C. Легкая гиподисфибриногенемия Mild hypodisfibrinogenemia	Уровень фибриногена между 1 г/л и нижней границей нормального значения The fibrinogen level is between 1 g/l and the lower limit of the normal value

гена (В β и γ). Даже невысокие уровни мутированного ФГ могут повлиять на свойства фибринового сгустка и фибринолиз, что способствует увеличению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови (ИВСК) [11].

Изменения ИВСК при генетически детерминированном снижении концентрации ФГ представляются многофакторным процессом и остаются до конца непонятыми. Сделаны предположения о существовании эндогенных факторов, способствующих повышению ИВСК: ФГ является точкой приложения тромбина, в свою очередь, дефицит ФГ приводит к увеличению концентрации тромбина. Даже низкие уровни мутированного фибриногена могут способствовать повышению ИВСК, влияя на свойства сгустка фибрина и фибринолиз [12]. Мутации гена, ответственного за цепь В β , будут приводить к нарушению секреции ФГ, так как именно В β цепь определяет скорость выработки ФГ гепатоцитами [11]. Риск тромбозов при наличии таких мутаций повышается у пациентов с другими тромбофилиями или при наличии других факторов риска тромбозов (травма, длительная иммобилизация, беременность, инфузия концентратов фибриногена) [13].

Лабораторными скрининговыми тестами, направленными на выявление гипо- и афибриногенемии, являются определение концентрации ФГ в плазме, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ) [14]. При получении данных, подтверждающих гипотезу о возможном наличии описываемой патологии, следует выполнить генетический анализ для выявления полиморфизма генов ФГ у пациента и родственников первой степени родства [14]. Далее генотип следует сравнить с клиническим фенотипом, особенно в случае тромботических дисфибриногенных вариантов [15].

Гипофибриногенемия выявляется во время рутинных обследований в виде снижения уровня ФГ. Кроме того, определяется пропорциональное снижение как концентрации, так и функции ФГ. Результаты лабораторных тестов (ПВ, АЧТВ, ТВ) удлиняются, так как они зависят от образования фибрина. Помимо этого, могут наблюдаться некоторые отклонения в тестах оценки функции тромбоцитов, которые почти полностью устраняются после замены фибриногена (адгезия тромбоцитов и аденозиндифосфат-индуцированная агрегация тромбоцитов) [16]. При афибриногенемии обнаруживается полное отсутствие иммунореактивных и функциональных молекул фибриногена [16].

Врожденный дефицит фибриногена может явиться следствием генетической гетерогенности любого из трех генов ФГ: FGA, FGB и FGG (кодирование цепи А α , В β и γ соответственно). Многообразие вариантов клинической картины зависит от локусов и типов мутации генов ФГ: от стремительного (в виде геморрагического или тромбоэмболического синдромов) до бессимптомного течения (рис. 2, см. 3-ю стр. обложки) [17].

Наиболее ранним и частым клиническим проявлением гипо- и афибриногенемии является кровотечение из пуповины новорожденных, также возможно развитие

внутричерепного кровоизлияния [18]. У взрослых могут развиваться кровотечения из слизистых оболочек носа, полости рта, меноррагии [19]. По данным литературы кровотечения из желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы встречаются реже [20]. Интенсивность геморрагического синдрома зависит от уровня ФГ в плазме. При концентрации ФГ выше 1 г/л у большинства пациентов практически отсутствуют какие-либо кровотечения [4]. В то же время под нашим наблюдением находится пациент 24 лет, у которого уровень фибриногена оставляет 0,9 г/л (гипофибриногенемия была обнаружена случайно во время медицинского осмотра) и при этом не было ни одного кровотечения.

Количественные и/или функциональные дефекты ФГ, в отличие от других редких нарушений свертываемости крови, имеют противоположно направленные механизмы реализации: одни приводят к развитию геморрагий, другие — к тромбозам [17]. При дисфибриногенемии зафиксированы тромбозы в артериях и венах различного калибра и локализации: в печеночных венах с развитием синдрома Бадда-Киари [21], артериях нижних конечностей, проявившиеся двусторонними ишемическими поражениями стоп и лодыжек, которые потребовали ампутаций [13], в венозном русле [22], а также инфаркт миокарда [23]). Обращает на себя внимание нехарактерное отсутствие провоцирующего фактора и развитие сосудистых катастроф у лиц молодого возраста [24].

Было предположено, что γ' фибриноген способствует образованию тромбов, устойчивых к фибринолизу, что позволяет определить γ' фибриноген как потенциальный фактор риска сердечно-сосудистой патологии [24]. Однако достоверная статистическая связь между γ' фибриногеном и венозными тромбозами пока не установлена [24]. Так, в исследовании Mannila и соавт. была установлена значимая связь между концентрацией γ' фибриногена и вероятностью развития инфаркта миокарда (OR 1,24; 95% ДИ 1,01–1,52) [25]. В то же время Lovely и соавт. не подтвердили наличие корреляции между полиморфизмом rs7681423 и rs1049636, концентрацией фибриногена и сердечно-сосудистыми событиями [26].

В свою очередь, метаанализ D. Li и соавт. [27], основанный на 18 исследованиях «случай–контроль» (3033 случая венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и 4547 здоровых субъектов), не выявил убедительной связи между полиморфизмом β -фибриногена –455 G/A (rs1800790) и –148 C/T и ВТЭ в общей популяции. А в случае представителей европеоидной расы полиморфизм –455 G/A был связан со снижением вероятности ВТЭ. [27]. Метаанализ H. Luo и соавт. [28], включавший 49 клинических исследований, выявлял взаимосвязь тех же полиморфизмов FGB с вероятностью развития артериального тромбоза в системе мозгового кровообращения. Сделан вывод, что полиморфизм –148 C/T ассоциирован с риском ишемического инсульта как у азиатов, так и у европеоидов [28]. Полиморфизм –455 G/A ассоциирован с ишемическим инсультом только у азиатов [28]. Метаанализ 45 клинических исследований также подтвердил, что полиморфизм –455 G/A связан с риском ишемического инсульта

у азиатов (ОШ 1,700; 95% ДИ: 1,417–2,040), но не у европеоидов (ОШ 0,942; 95% ДИ 0,813–1,091) [29].

Х. Ну и соавт. [30] показали, что пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) и низким риском по шкале CHA2DS2-VaSc (менее 2 баллов) и полиморфизмом –455 G/A имели более высокую концентрацию ФГ в плазме ($3,29 \pm 0,38$ мг/дл против $2,87 \pm 0,18$ мг/дл, $p < 0,001$), а полиморфизм –148 C/T независимо ассоциировался с повышенным риском кардиоэмболии.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась пациентка 36 лет, без отягощенной наследственности и сердечно-сосудистой патологии, с развитием инфаркта миокарда (ИМ) на фоне гомозиготного носительства –455 G/A. Ухудшение состояния отметила в день госпитализации, когда впервые появились интенсивные боли в грудной клетке, которые самостоятельно не купировались. Бригадой скорой медицинской помощи пациентка доставлена в отделение реанимации с направительным диагнозом острый коронарный синдром (ОКС).

При поступлении в стационар состояние расценено как тяжелое. Индекс массы тела (ИМТ) $19,1 \text{ кг/м}^2$. По системам и органам патологических изменений выявлено не было. При обследовании обратили на себя внимание показатели общего анализа крови, где присутствовали небольшой тромбоцитоз ($487 \times 10^9/\text{л}$; $N 140\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($21,6 \times 10^9/\text{л}$; $N 3,6\text{--}10 \times 10^9/\text{л}$). Уровень фибриногена 5,3 г/л. Диагноз ИМ подтвержден нарастанием маркеров некроза миокарда — креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) с 1,7 до 24,1 нг/мл ($N 0,0\text{--}4,3$ нг/мл), тропонина I с 0,07 до 2,41 нг/мл ($N 0,00\text{--}0,40$ нг/мл), изменениями на ЭКГ (рис. 3, см. 3-ю стр. обложки) и данными ЭхоКГ в виде нарушения локальной сократимости миокарда (акинез верхушечных, перегородочного, переднего и бокового сегментов).

Других изменений, обращающих на себя внимание, обнаружено не было. Показатели липидограммы без отклонений: холестерин общий 3,4 ммоль/л ($N 3,5\text{--}6,2$ ммоль/л), триглицериды 2,14 ммоль/л ($N 1,70\text{--}2,25$ ммоль/л), липопротеиды высокой плотности 0,94 ммоль/л ($N 1\text{--}1,60$ ммоль/л), липопротеиды низкой плотности 1,63 ммоль/л ($N 2,60\text{--}3,30$ ммоль/л).

При коронарографии (КАГ) в устье передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) обнаружена тромботическая субокклюзия (рис. 4), TTG (TIMI thrombus grade score) 3–4. Также тромботическая окклюзия определяется в апикальном сегменте (рис. 4, см. 3-ю стр. обложки) TIMI Score (Thrombolysis in Myocardial Infarction Score) 0–1. Диагональная ветвь, интермедиарная артерия (arteria intermedia), огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия (ПКА) — без гемодинамически значимых стенозов.

Пациентке было проведено интракоронарное введение эпителифата. На промежуточной КАГ отмечался антеградный кровоток TIMI 3 в апикальном сегменте ПМЖВ и значительное уменьшение количества тромботических масс в устье ПМЖВ, TTG 0–1.

При обследовании на различные тромбофилии было выявлено носительство гомозиготной мутации ФГ (–455 G/A, генотип AA) методом полимеразной цепной реакции, отсутствие мутации Leiden, протромбина 20210A, нарушений фолатного цикла, повышения уровня титра лабораторных маркеров антифосфолипидного синдрома (волчаночного коагулянта, антител к кардиолипидам, антител к бета-2-гликопротеину). Следует сказать, что пациентка курила на протяжении 5 лет. Но так как признаков атеросклероза при КАГ обнаружено не было, курение явилось скорее триггером для проявления тромбофилии, чем основным фактором.

Влияние полиморфизма генов фибриногена на риск развития ишемической болезни сердца остается спорным. Анализируя результаты других исследований, можно найти доказательства различного влияния полиморфизма –455 G/A на риск ИБС: выявлено, как повышение, так и снижение [29, 31–33]. Так L. Gu и соавт. и G. Durmus и соавт. обнаружили, что данный полиморфизм –455 G/A был связан с повышенным риском ишемической болезнью сердца [29, 31]. N.I. Sewelam и соавт., наоборот, пришли к выводу что генотип AA и полиморфизм аллели гена фибриногена –455 G/A могут обеспечить некоторую защиту от ИБС [32]. Подобные данные ранее были получены и греческими учеными [33].

Важно отметить, что пациентка в течение двух лет принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие этинилэстрадиол 30 мг и хлормадинон 2 мг. Одной из причин тромбоза коронарной артерии может послужить прием эстрогенов, входящих в состав КОК. По данным A. Weill [34], прием КОК повышает риск развития ИМ в 1,6 раза (95% ДИ 1,3–1,9). Следует сказать, что у КОК различных поколений отличается риск развития ИМ. Наиболее часто ИМ наблюдается при приеме эстрогенов в дозе, содержащих более 50 мкг эстрогена [34]. Использование контрацептивов, содержавших менее 50 мкг эстрогенов, сопровождается меньшим риском ИМ. Наша пациентка принимала низкодозированные КОК (30 мкг эстрогенов). По данным литературы, такая доза эстрогенов сопровождается низким риском развития ИМ: 0,56 (0,39–0,79) [34].

Таким образом, у молодой женщины, имеющей единственный фактор риска атеротромбоза — курение, принимавшей самые безопасные с точки зрения развития тромбозов артерий КОК, с мутацией, роль которой в качестве развития тромбофилии продолжает обсуждаться, развился протяженный тромбоз коронарного русла. Мы предполагаем, что сочетание данных факторов вместе с вредной привычкой пациентки привели к развитию сосудистой катастрофы, ведущую роль в патогенезе которой сыграла мутация фибриногена.

Механизм того, каким образом мутация ФГ приводит к увеличению риска тромбозов артерий, остается неясным. Считается, что, она может приводить к повышению уровня ФГ [35, 36]. Однако данная мутация по-разному влияет на повышение уровня фибриногена в разных этнических группах [37]. Исследование показало, что наиболее сильная корреляция генотипа с повышенным

уровнем фибриногена наблюдался среди европейцев–американцев, в то время как аналогичной значимой корреляции не обнаружено среди американцев азиатского происхождения [37]. Тем не менее, мутация –455 G/A в большей степени связана с риском ишемического инсульта именно у азиатов [37]. На сегодняшний день четкой взаимосвязи с уровнем ФГ и риском инфарктов и инсультов не выявлено. Можно предположить, что на риск сердечно-сосудистых заболеваний оказывает влияние изменение свойств молекулы фибриногена, что приводит к нарушению стабильности фибринового сгустка. Данный феномен может быть связан с полиморфизмом кодирующей области гена β -фибриногена.

Повышенная склонность организма к тромбообразованию предполагалась еще Р. Вирховым, но изучение тромбофилий началось с открытия норвежского ученого О. Эгберга. Он в 1965 г. описал семью, члены которой имели склонность к возникновению тромбозов в молодом возрасте. Данная тенденция передавалась по наследству. В ее основе лежал дефект антитромбина [38].

В настоящее время общепризнанными тромбофилиями считаются: дефект антитромбина, дефект протеина С (Си), дефект протеина S, резистентность к активированному протеину Си (дефект фактора V (Лейдена), протромбин 20210A, гипергомоцистемия. Однако, один из ведущих ученых мира Фриц Розендал (F. Rosendaal) также выделяет снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), дефекты тромбомодулина, эндотелиального рецептора протеина Си, дисфибриногемии, нарушения структуры фактора XIII (34val) и фибриногена (Гамма10034T), а также группу крови, если она не 0 [39].

На основании приведенной нами информации мы полагаем, что описанный случай является доказательством существования новой тромбофилии, в основе которой лежит конкретный дефект фибриногена — мутация –455 G/A.

В отечественной литературе такого описано еще не было.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vilar R., Fish R.J., Casini A., Neerman-Arbez M. Fibrin(ogen) in human disease: both friend and foe. *Haematologica*. 2020;105(2):284–296. DOI: 10.3324/haematol.2019.236901
2. Raman R., McFadyen J.D., Perkins A.C., Tran H.A. Congenital fibrinogen disorders: Strengthening genotype–phenotype correlations through novel genetic diagnostic tools. *Br. J. Haematol*. 2023;203(3):355–368. DOI: 10.1111/bjh.19039
3. Neerman-Arbez M., Casini A. Clinical consequences and molecular bases of low fibrinogen levels. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(1):192. DOI: 10.3390/ijms19010192
4. Surma S., Banach M. Fibrinogen and atherosclerotic cardiovascular diseases-review of the literature and clinical studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;23(1):193. DOI: 10.3390/ijms23010193
5. Casini A., Undas A., Palla R., Thachil J., de Moerloose P. Subcommittee on factor XIII and fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16(9):1887–1890. DOI: 10.1111/jth.14216
6. Report on the WFH Annual Global Survey 2017. [Electronic resource]. URL: <http://shiny.wfh.org/ags/>, Available on: 10.01.2023.
7. Simurda T., Stanciakova L., Stasko J., Dobrotova M., Kubisz P. Yes or no for second-ary prophylaxis in afibrinogenemia? *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2015;26(8):978–80. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000392
8. Paraboschi E.M., Duga S., Asselta R. Fibrinogen as a pleiotropic protein causing human diseases: the mutational burden of α , β , and γ chains. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2711. DOI: 10.3390/ijms18122711.
9. Naz A., Biswas A., Khan T.N. et al. Identification of novel mutations in congenital afibrinogenemia patients and molecular modeling of missense mutations in Pakistani population. *Thromb. J.* 2017;15:24. DOI: 10.1186/s12959-017-0143-3
10. Smith N., Bornikova L., Noetzi L. et al. Identification and characterization of novel mutations implicated in congenital fibrinogen disorders. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018;2(4):800–811. DOI: 10.1002/rth2.12127
11. Asselta R., Robusto M., Platè M. et al. Molecular characterization of 7 patients affected by dys- or hypo-dysfibrinogenemia: Identification of a novel mutation in the fibrinogen Bbeta chain causing a gain of glycosylation. *Thromb. Res.* 2015;136(1):168–74. DOI: 10.1016/j.thromres.2015.05.007
12. de Moerloose P., Boehlen F., Neerman-Arbez M. Fibrinogen and the risk of thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36(1):7–17. DOI: 10.1055/s-0030-1248720
13. Ozdemir M.A., İşik B., Patiroglu T., Karakucuk M., Mutlu F.T., Yilmaz E., Unal E. A case of congenital afibrinogenemia complicated with thromboembolic events that required repeated amputations. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2015;26(3):354–6. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000200
14. de Moerloose P., Casini A., Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013;39(6):585–95. DOI: 10.1055/s-0033-1349222
15. Casini A., Blondon M., Tintillier V. et al. Mutational epidemiology of congenital fibrinogen disorders. *Thromb. Haemost.* 2018;118(11):1867–1874. DOI: 10.1055/s-0038-1673685
16. Mumford A., Andrew D., Sam Ackroyd. et al. BCSH Committee. Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br. J. Haematol.* 2014;167(3):304–26. DOI: 10.1111/bjh.13058
17. Tiscia G.L., Margaglione M. Human fibrinogen: molecular and genetic aspects of congenital disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(6):1597. DOI: 10.3390/ijms19061597
18. Simurda T., Brunclikova M., Asselta R., Caccia S., Zolkova J., Kolkova Z. et al. Genetic variants in the FGB and FGG genes mapping in the beta and gamma nodules of the fibrinogen molecule in congenital quantitative fibrinogen disorders associated with a thrombotic phenotype. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(13):4616. DOI: 10.3390/ijms21134616
19. Casini A., de Moerloose P. Can the phenotype of inherited fibrinogen disorders be predicted? *Haemophilia*. 2016 Sep; 22(5):667–75. DOI: 10.1111/hae.12967.
20. Stanciakova L., Kubisz P., Dobrotova M., Stasko J. Congenital afibrinogenemia: from etiopathogenesis to challenging clinical management. *Expert. Rev. Hematol.* 2016;9(7):639–48. DOI: 10.1080/17474086.2016.1200967
21. Fuchs R.J., Levin J., Tadel M., Merritt W. Perioperative coagulation management in a patient with afibrinogenemia undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13(5):752–6. DOI: 10.1002/lt.21164
22. Asselta R., Platè M., Robusto M., Borhany M., Guella I., Soldà G., Afrasiabi A., Menegatti M., Shamsi T., Peyvandi F., Duga S. Clinical and molecular characterisation of 21 patients affected by quantitative fibrinogen deficiency. *Thromb. Haemost.* 2015;113(3):567–76. DOI:10.1160/TH14-07-0629
23. Ruiz-Saez A. Occurrence of thrombosis in rare bleeding disorders. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013;39(6):684–92. DOI: 10.1055/s-0033-1353391
24. Farrell D.H. γ ' Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50(11):1903–9. DOI: 10.1515/ccm-2012-0005.
25. Mannila M.N., Lovely R.S., Kazmierczak S.C. et al. Elevated plasma fibrinogen gamma' concentration is associated with myocardial infarction: effects of variation in fibrinogen genes and

- environmental factors. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5(4):766–73. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02406.x
26. Lovely R.S., Yang Q., Massaro J.M. et al. Assessment of genetic determinants of the association of γ' fibrinogen in relation to cardiovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011;31(10):2345–52. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232710
 27. Li D., Zhang X., Huang H. et al. Association of β -fibrinogen polymorphisms and ve-nous thromboembolism risk: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18204. DOI: 10.1097/MD.00000000000018204
 28. Luo H., Li X., Jiang A. et al. Associations of β -fibrinogen polymorphisms with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2019;28(2):243–250. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.09.007
 29. Gu L., Liu W., Yan Y. et al. Influence of the β -fibrinogen-455G/A polymorphism on development of ischemic stroke and coronary heart disease. *Thromb. Res.* 2014;133(6):993–1005. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.01.001
 30. Hu X., Wang J., Li Y. et al. The β -fibrinogen gene 455G/A polymorphism associated with cardioembolic stroke in atrial fibrillation with low CHA2DS2-VaSc score. *Sci. Rep.* 2017;7(1):17517. DOI: 10.1038/s41598-017-17537-1
 31. Durmus G., Karakus N., Yuksel S. et al. Analysis of twelve cardiovascular disease related gene mutations among turkish patients with coronary artery disease. *Int. J. Blood Res. Disord.* 2020;7:047. DOI: 10.23937/2469-5696/1410047
 32. Sewelam N.I., Ahmed A.A., Awakeel H.A., Mohamed K.Y. Fibrinogen -455G/A promoter polymorphism in acute ST elevation myocardial infarction in Egyptian patients. *The Egyptian Journal of Haematology*. 2014;39(3):98–102. DOI: 10.4103/1110-1067.148225
 33. Rallidis L.S., Gialeraki A., Fountoulaki K., Politou M., Sourides V., Travlou A., Lekakis I., Kremastinos D.T. G-455A polymorphism of beta-fibrinogen gene and the risk of premature myocardial infarction in Greece. *Thromb. Res.* 2010;125(1):34–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.02.017
 34. Weill A., Dalichamp M., Raguideau F. et al. Low dose oestrogen combined oralcontraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ.* 2016;10:353:i2002. DOI: 10.1136/bmj.i2002.
 35. Reiner A.P., Carty C.L., Carlson C.S. et al. Association between patterns of nucleotide variation across the three fibrinogen genes and plasma fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J. Thromb. Haemost.* 2006;4:1279–87. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01907.x
 36. Kathiresan S., Yang Q., Larson M.G. et al. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26:1405–12 DOI: 10.1161/01.ATV.0000222011.13026.25
 37. Carty C.L., Cushman M., Jones D., Lange L.A., Hindorff L.A., Rice K. et al. Associations between common fibrinogen gene polymorphisms and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Thromb. Haemost.* 2008;99(2):388–95. DOI: 10.1160/TH07-08-0523
 38. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М. МИА. 2009. [Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. Moscow. MIA. 2009. (In Russian)].
 39. Розендаль Ф.Р. Тестирование на тромбофилию: полезно ли оно вообще? В кн.: Международный конгресс тромбозы, гемостаз и патология сосудов. Современные подходы к диагностике и лечению. М. 2014:88. [Rosendaal F.R. Testing for thrombophilia: is it ever useful? In book: International Kongress thrombosis, haemostasis and Vascular Pathology. Modern approach to diagnosis and treatment. Moscow. 2014:88. (In Russian)].

Поступила 05.02.2024

Принята в печать 20.02.2024

Информация об авторах

Хлевчук Татьяна Васильевна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-1453-7290>

Старжевская Анастасия Александровна — аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3135-3680>

Рогова Елизавета Андреевна — студентка 6-го курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0002-8499-1077>

Агеев Антон Александрович — ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2161-2140>

Кондратьева Татьяна Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0001-7938-1763>

Аксенова Марианна Борисовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-4802-6544>

Попов Ростислав Григорьевич — студент 3-го курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-3979-5122>

Карпова Полина Андреевна — студентка 3-го курса ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0009-0004-3822-818X>

Попова Людмила Викторовна — канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ИКМ им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-3496-6466>

Information about the authors

Tatyana V. Khlevchuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-1453-7290>

Anastasia A. Starzhevskaya — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-3135-3680>

Elizaveta A. Rogova — a 6th-year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0009-0002-8499-1077>

Anton A. Ageev — Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-2161-2140>

Tatyana B. Kondratyeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0001-7938-1763>

Marianna B. Aksenova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-4802-6544>

Rostislav G. Popov — a 3rd year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0003-3979-5122>

Polina A. Karpova — 3rd year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0009-0004-3822-818X>

Lyudmila V. Popova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), <https://orcid.org/0000-0002-3496-6466>

Ломакин Н.В.^{1,2}, Васичкин С.В.², Широков Е.А.¹, Курбанова Б.Ш.¹

УСПЕШНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС У ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ С ОБШИРНЫМ ПОЛУШАРНЫМ ИНФАРКТОМ МОЗГА

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

В настоящее время одним из основных методов реперфузии при ишемическом инсульте является системная тромболитическая терапия (ТЛТ) рекомбинантными активаторами плазминогена (rtAP). Несмотря на эффективность ТЛТ, продемонстрированную в ряде крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, применение rtAP в стандартной дозировке сопряжено с высокими рисками геморрагических осложнений при наличии у пациента ряда определенныхотягощающих факторов. В статье представлен клинический пример случая раннего тромболиза у пациентки с ишемическим инсультом с применением индивидуальной дозировки rtAP при наличии относительных противопоказаний реперфузионной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; реперфузионная терапия; тромболитическая терапия; реабилитация.

Для цитирования: Ломакин Н.В., Васичкин С.В., Широков Е.А., Курбанова Б.Ш. Успешный тромболлиз у пожилой больной с обширным полушарным инфарктом мозга. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):661–664.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-661-664>

Для корреспонденции: Широков Евгений Алексеевич — e-mail: evg-747747@yandex.ru

Nikita V. Lomakin^{1,2}, Sergey V. Vasichkin², Evgeny A. Shirokov¹, Bike Sh. Kurbanova¹

SUCCESSFUL THROMBOLYSIS IN AN ELDERLY PATIENT WITH A LARGE-SCALE HEMISPHERIC BRAIN INFARCTION

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

²Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Currently, one of the primary methods of reperfusion in ischemic stroke is systemic thrombolytic therapy (TLT) using recombinant tissue plasminogen activators (rtPA). Despite TLT's effectiveness demonstrated in several large multicenter randomized placebo-controlled clinical trials, the use of rtPA at standard dosages carries a high risk of hemorrhagic complications, especially in patients with certain aggravating factors. This article presents a clinical case of early thrombolysis in a patient with ischemic stroke, utilizing an individualized dosage of rtPA despite the presence of relative contraindications for reperfusion therapy.

Key words: ischemic stroke; reperfusion therapy; thrombolytic therapy; rehabilitation.

For citation: Lomakin N.V., Vasichkin S.V., Shirokov E.A., Kurbanova B.Sh. Successful thrombolysis in an elderly patient with a large-scale hemispheric brain infarction. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):661–664.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-661-664>

For correspondence: Evgeny A. Shirokov — e-mail: evg-747747@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 04.03.2024

Accepted 26.03.2024

Ишемический инсульт (ИИ) одна из ведущих причин преждевременной смерти и стойкой утраты трудоспособности [1]. Несмотря на достижения современных медицинских технологий диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, заболеваемость ИИ увеличивается в большинстве стран мира [2–4].

Наиболее эффективным методом лечения ИИ является внутривенная тромболитическая терапия (вТЛТ) одним из рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена (rtAP) (класс I, уровень A) [2, 5]. Однако эффективность вТЛТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике оказалась не слишком высокой — успешная реканализация достигается только в половине случаев, а симптоматические внутримозговые кровоизлияния превышают 8% [6]. Значительные ограничения для вТЛТ по возрасту, тяжести инсульта, сопутствующим

заболеваниям, предшествовавшей лекарственной терапии, снижают число кандидатов для реперфузионной терапии примерно до 5%. Этого очевидно недостаточно для заметного влияния на исходы ИИ в популяции. Основные тенденции применения вТЛТ при ИИ в последние годы характеризуются расширением терапевтического окна при использовании более информативных методов нейровизуализации, уменьшении числа противопоказаний и применении болюсных форм rtAP в индивидуальных дозах.

Клинический случай

Больная С., 81 год, поступила в кардиологическое отделение №2 «ЦКБ с поликлиникой» УДП РФ с жалобами одышку при физической нагрузке, слабость, головокружение, дискомфорт в грудной клетке, отеки на ногах.

Из анамнеза: более 10 лет страдает гипертонической болезнью, сахарным диабетом. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II функционального класса (ФК). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) с 2019 г. ХСН 2А, III ФК по NYHA с сохраненной ФВ (58%). Неоднократные госпитализации в стационар с пароксизмами ФП. С июля 2023 г. — персистирующая форма ФП. Настоящее ухудшение в течение месяца, когда стала отмечать одышку при физической нагрузке, дискомфорт грудной клетки слева. Лечение: сотагексал 80 мг 2 раза в сутки, метопролол 100 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг вечером (последний прием 28.11.2023, далее — фраксипарин 0,4 мл 2 раза в сутки для предупреждения тромбозов и тромбоэмболий). Кроме того, больная получала спиронолактон 25 мг утром, дигоксин 0,25 мг 1/4 таблетки 1 раза в сутки, рамиприл 5 мг утром, фуросемид 40 мг 1/2 таблетки утром, L-тироксин 25 мкг, метформин 1000 мг 2 раза в сутки, гликлазид 60 мг утром.

Во время пребывания в стационаре предпринята попытка восстановления синусового ритма электроимпульсной терапией (ЭИТ). Предварительно, с целью исключения тромбозов камер сердца пациентке выполнена ЧП ЭхоКГ. Данных за наличие тромбов камер сердца не получено. Выполнена электроимпульсная кардиоверсия (150 мДж). Синусовый ритм восстановлен.

На следующий день (29.11.2023 в 9:40) у пациентки возник пароксизм фибрилляции предсердий с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) до 140 уд/мин. и клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). При осмотре: нарушение сознания, отсутствие вербального и зрительного контакта, отсутствие двигательной реакции на раздражение (9 баллов по шкале Глазго, 24 балла по шкале NIHSS, 5 баллов по шкале Рэнкина). В 10:20 магнитно-резонансная томо-

графия (МРТ) головного мозга, МР-ангиография экстра- и интракраниальных артерий.

На серии ADC, DWI, GRE, FLAIR, T1- и T2-взвешенных томограмм головного мозга (рис. 1, 2) срединные структуры не смещены. Желудочки обычной формы и размеров. Субарахноидальные пространства не расширены. Дифференциация серого и белого вещества сохранена. В перивентрикулярных и конвексимальных областях — немногочисленные очаги глиоза диаметрами 3–7 мм. В левой височной доле, теменной доле, прецентральной извилине (42 × 11 мм) определяются зоны ишемии в острой стадии (12, 12 и 42 мм соответственно). В левой затылочной доле — лакунарный ишемический очаг диаметром 4 мм. Заключение: МР-картина ОНМК в бассейне левой СМА в острой стадии. Оценка по шкале ASPECTS 7 баллов.

МР-ангиография интракраниальных артерий от 29.11.2023: МР-сигнал от кровотока гомогенный. Места отхождения и деления средних мозговых артерий типичные. Локальные сужения или дилатации не определяются. МР-сигнал от кровотока гомогенный. Передние мозговые артерии без признаков стенозирования или смещения. Ход и диаметр по кровотоку базилярной и задних мозговых артерий нормальный.

МСКТ-ангиография брахиоцефальных, экстра- и интракраниальных сосудов от 29.11.2023: данных за наличие гемодинамически значимых стенозов и аневризм не выявлено. Извитость внутренней сонной артерии (ВСА) в проксимальном сегменте (кинкинг) со стенозом справа не менее 50–60%, общих сонных и позвоночных артерий. Окклюзий и стеноз проксимальных отделов церебральных артерий не обнаружено.

На основании клинической картины заболевания и результатов нейровизуализации диагностирован ишемический инсульт, кардиоэмболический подтип по клас-

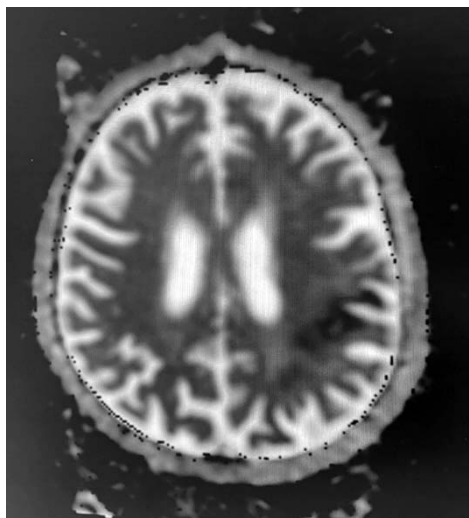


Рис. 1. МРТ головного мозга, режим ADC (Apparent Diffusion Coefficient — «измеряемый коэффициент диффузии») 29.11.2023 г. 10:20

Fig. 1. MRI of the brain, ADC mode (Apparent Diffusion Coefficient) dated November 29, 2023, 10:20

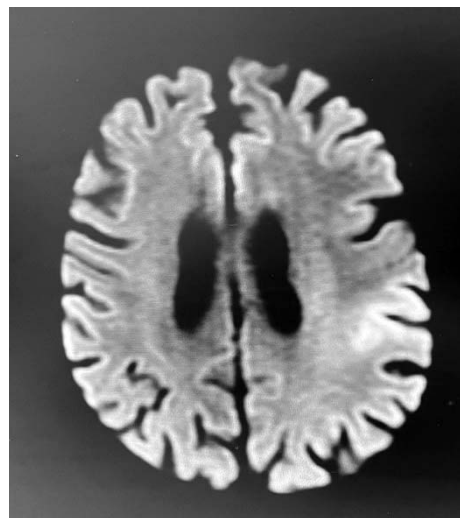


Рис. 2. МРТ головного мозга, режим DWI (Diffusion weighted imaging — «диффузионно-взвешенное изображение»), 29.11.2023 г. 10:20

Fig. 2. MRI of the brain, DWI mode (Diffusion Weighted Imaging), dated November 29, 2023, 10:20

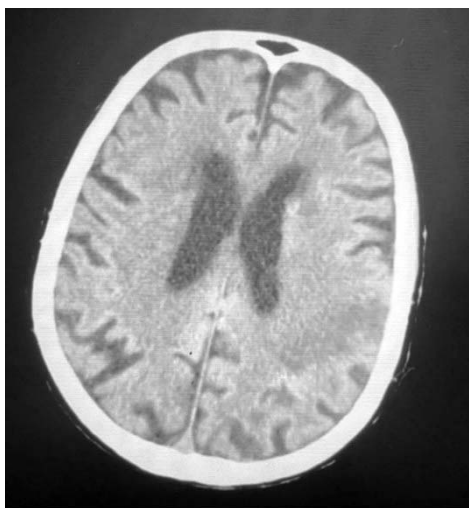


Рис. 3 МСКТ головного мозга от 30.11.2023г, 11:56

Fig. 3. CT scan of the brain dated November 30, 2023, 11:56

сификации TOAST, крупноочаговый формирующийся инфаркт левой гемисферы головного мозга с поражением височной, теменной и затылочной долей. Глубокий правосторонний гемипарез, тотальная афазия.

Учитывая крайне неблагоприятное развитие клинической картины острой церебральной ишемии и возможность формирования обширного полушарного повреждения головного мозга, консилиумом с участием нейро-реаниматолога, кардиолога и невролога было принято решение о применении вТЛТ с использованием сниженной дозы альтеплазы (0,6 мг/кг).

В 11:45 29.11.2023 выполнен тромболизис. Показатели гемодинамики, АД и дыхания в период проведения вТЛТ оставались стабильными. Геморрагических осложнений не наблюдалось.

КТ головного мозга от 30.11.2023, 11:56. Серое и белое вещество мозга дифференцируется, в левой височной и теменной долях слева определяется зона пониженной плотности (до 21НУ) с нечеткими неровными контурами объемом до 12 см³.

На следующие сутки после проведения реперфузионной терапии (30.12.2023) отмечена положительная динамика: нарастание силы в правых конечностях до 4–4,5 балла, восстановление речи, регресс неврологического дефицита с 24 до 6 баллов по NIHSS, оценка по шкале Рэнкина — 3 балла.

Выполнена контрольная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга (30.11.2023) (рис. 3):

Головной мозг. Серое и белое вещество мозга дифференцируется, в левых височной и теменной долях визуализируется зона пониженной плотности объемом 12 см³. Лейкоареоз. На фоне артефактов от костных структур, ствол мозга и мозжечок представляются неизменными. Мостомозжечковые углы без особенностей.

Ликворосодержащие пространства. Субарахноидальные пространства и цистерны мозга несколько расширены. Желудочки головного мозга нормальной

конфигурации, расширены: ВКК2 — 22%, индекс тел боковых желудочков 0,029 (норма 0,18–0,26), индекс III желудочка 0,07 (норма 0,03–0,05), индекс IV желудочка 0,012 (норма 0,12–0,14); боковые симметричны.

Заключение: КТ-признаки ишемических изменений в левых височной и теменной долях 12см³.

К моменту выписки пациентки 15.12.2023 сохранялись неврологические нарушения легкой степени (6 баллов по шкале NIHSS). Сознание ясное. Двигательные нарушения — легкий правосторонний гемипарез. Оценка по шкале Рэнкина — 3 балла.

Выписана под амбулаторное наблюдение кардиолога и невролога поликлиники с рекомендацией продолжить пульсурежающую терапию и лечение пероральными антикоагулянтами.

Обсуждение

Кардиоэмболическая природа ишемического инсульта у больной после недавно выполненной кардиоверсии и нового эпизода ФП не вызывала сомнений. Результаты нейровизуализации показали картину формирующегося обширного полушарного инфаркта головного мозга с соответствующей клинической картиной (нарушения сознания, грубая нарастающая очаговая неврологическая симптоматика). Однако ангиография экстра- и интракарниальных артерий не обнаружила признаков тромботической окклюзии или стенозов. Согласно действующим клиническим рекомендациям реперфузионная терапия в пределах терапевтического окна является единственной возможностью улучшить исходы ОНМК [2, 5, 6]. В некоторых случаях применение современных методов визуализации мозга позволяет расширить терапевтическое окно до 9 ч [7]. В ранних сроках развития инсульта (менее 4,5 часов), рекомендовано внутривенное введение алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг) в течение 60 минут. Однако проведение фармакологической реперфузии у этой больной сопряжено с высоким риском развития геморрагических осложнений (тяжесть инсульта — NIHSS 24 балла, обширные повреждения полушария головного мозга, недавно произведенная пункция яремной вены, МНО > 1,3, возраст старше 80 лет, терапия низкомолекулярным фракционированным гепарином (менее 12 ч), последний прием ривароксабана около 12 ч до появления первых признаков ОНМК). По формальным признакам и характеру противопоказаний можно отказаться от вТЛТ и ограничиться базисной терапией. При этом развитие у больной ИИ в условиях специализированного стационара расширяло выбор решений для более решительных действий в надежде получить лучший исход заболевания.

Для снижения риска геморрагических осложнений использовали сниженную дозу альтеплазы — 0,6 мг/кг, что допускается клиническими рекомендациями. Коррекция других противопоказаний невозможна, однако отказ от реперфузионной терапии не оставлял больной шансов на относительно благополучный исход.

Новые исследования показывают, что решение о возможности реперфузионной терапии обычно основывает-

ся на результатах современных методов нейровизуализации [7, 8]. Если еще несколько лет назад единственным рекомендованным методом оценки состояния головного мозга перед выполнением вТЛТ была КТ без контрастирования, то современные клинические рекомендации допускают применение МРТ в различных режимах, которые позволяют оценить перспективы лечения и избежать опасных осложнений. В частности, перспективы лечения могут зависеть от объема ядерного поражения и пенумбры. В данном случае перфузионные методы нейровизуализации показали относительно небольшой объем ядерного поражения мозга при наличии обширной зоны ишемии.

Заключение

Благодаря применению фармакологической реперфузии несмотря на многочисленные относительные противопоказания, удалось избежать фатального исхода тяжелого ишемического инсульта и получить удовлетворительный результат лечения. Представляется очевидным, что для существенного улучшения исходов ишемических инсультов необходимо расширение показаний к проведению реперфузионных методов лечения. Этому способствуют достижения в области нейровизуализации, которые помогают более точному прогнозированию течения инсульта, новые возможности фармакологической реперфузии и развитие методов эндоваскулярной хирургии. Редуцированные дозы тромболитиков и применение препаратов с однократным болюсным введением rtAP (тенектоплаза, стафилокиназа), комбинированное и поэтапное применение фармакологической реперфузии и хирургических методов расширяют возможности лечения больных с ОНМК и, вероятно, расширят показания к их применению [2, 5, 8].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li L., Scott C.A., Rothwell P.M. Oxford Vascular Study. Trends in stroke incidence in high-income countries in the 21st century: population-based study and systematic review. *Stroke*. 2020; 51(5):1372–1380. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.028484
2. Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D. et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

3. Berger J.S., Jordan C.O., Lloyd-Jones D., Blumenthal R.S. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(12):1169–1177. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066. PMID: 20298922
4. O'Sullivan J.W., Ashley E.A., Elliott P.M. Polygenic risk scores for the prediction of cardiometabolic disease. *Eur. Heart J.* 2023;44(2):89–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac648. PMID: 36478054
5. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. *Клинические рекомендации*. 2021. [Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. *Clinical recommendations*. 2021. (In Russian)].
6. Toul M., Mican J., Slonkova V. Hidden potential of highly efficient and widely accessible thrombolytic staphylokinase. *Stroke*. 2022;53:00–00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040219
7. Altersberger V.L., Sibolt G., Enz L.S., Hametner C., Scheitz J.F., Henon H. et al. TRISP collaborators. Intravenous Thrombolysis 4.5–9 Hours After Stroke Onset: A Cohort Study from the TRISP Collaboration. *Ann. Neurol.* 2023;94(2):309–320. DOI: 10.1002/ana.26669. Epub 2023 May 13. PMID: 37114466.
8. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., Arbelo E., Bax J.J., Blomström-Lundqvist C. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612

Поступила 04.03.2024
Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторах

Ломакин Никита Валерьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кардиологическим отделением №2 (для проведения рентгенохирургических методов лечения с палатами реанимации и интенсивной терапии) ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой», главный внештатный специалист кардиолог Управления делами Президента РФ

Васичкин Сергей Викторович — заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ

Широков Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Курбанова Бике Шамсутдиновна — клинический ординатор 2-го года кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Information about the authors

Nikita V. Lomakin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Head of the Cardiology Department No. 2 (for X-ray surgical methods of treatment with intensive care units) of the Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

Sergey V. Vasichkin — Head of the Neurological Department for patients with ACE, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

Evgeny A. Shirokov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Cardiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

Bike Sh. Kurbanova — clinical resident of the 2nd year of the Department of Cardiology of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

История медицины

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Крайнюков П.Е.^{1,2}, Симоненко В.Б.³, Абашин В.Г.¹, Дулин П.А.³

ВРАЧИ И СЕСТРЫ МИЛОСЕРДИЯ В ГРАЖДАНСКОЙ ВОЙНЕ

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Минобрнауки России (РУДН), Москва, Россия

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, Москва, Россия

В статье представлены биографические и статистические данные о врачах и сестрах милосердия Белой армии в боях на основных направлениях Гражданской войны. Приведены сведения о Северо-Западной армии, Северной армии, участниках 1-го Кубанского («Ледяного») похода, «Сибирского ледяного похода», эвакуации из Крыма и Приморского края.

Ключевые слова: Гражданская война; военные врачи; сестры милосердия; Северо-Западная армия; Северная армия; Добровольческая армия; белая эмиграция; Крым; Владивосток.

Для цитирования: Крайнюков П.Е., Симоненко В.Б., Абашин В.Г., Дулин П.А. Врачи и сестры милосердия в Гражданской войне. *Клиническая медицина*. 2024;102(8):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-665-674>

Для корреспонденции: Абашин Виктор Григорьевич — avg-56@list.ru

Pavel E. Kraynyukov^{1,2}, Vladimir B. Simonenko³, Victor G. Abashin¹, Pyotr A. Dulin³

DOCTORS AND NURSES IN THE CIVIL WAR

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 biographical and statistical data about doctors and nurses of the White Army during key battles of the Civil War. It includes information on the Northwestern Army, Northern Army, participants of the 1st Kuban ("Ice") Campaign, the "Siberian Ice Campaign," and the evacuation from Crimea and Primorsky Krai.

Key words: Civil War; military doctors; nurses; Northwestern Army; Northern Army; Volunteer Army; White emigration; Crimea; Vladivostok.

For citation: Kraynyukov P.E., Simonenko V.B., Abashin V.G., Dulin P.A. Doctors and nurses in the Civil War. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):665–674. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-665-674>

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 13.11.2023
Accepted 19.12.2023

Гражданская война сломала централизованную систему формирования и руководства деятельностью санитарных (медицинских) учреждений Действующей армии и тыла страны, которая основывалась на работе военного ведомства (Главного военно-медицинского управления) и Российского Общества Красного Креста (Правления РОКК и Общин сестер милосердия).

Отсутствие центров руководства сместило организацию медицинской помощи в период Гражданской войны в войсках на уровень воинских соединений, войсковых частей и даже отдельных отрядов. Историки отмечали т.н. «медицинские атаки» по захвату у противника врачей и сестер милосердия для работы в своих отрядах.

В ходе Гражданской войны 1918–1923 гг. перед всеми ее участниками стоял выбор: служение зарождающейся

и еще непонятной России или отрицание нового строя и вооруженная борьба с большевиками «за Русь Святую».

О гражданской войне своего времени¹ Цицерон писал: «Я знаю, от кого бежать, но не знаю, к кому бежать».

Судьбу врачей и сестер милосердия войсковых частей бывшей Белой армии и противостоящих им войсковых формирований молодой Красной армии в период Гражданской войны можно проследить только на примере отдельных исторических событий, сражений, походов или при описании биографий отдельных ее участников.

¹ Гражданская война в Древнем Риме с 49 по 45 г. до н.э. между Цезарем (Гай Юлий Цезарь) и Помпеем (Гней Помпей Магн).



Женский санитарный отряд коммунисток. 1919 г. Автор Виктор Карлович Булла. Выставка «Красный Крест: милосердие вне времени»

Women's Sanitary Unit of Communists. 1919. Author: Viktor Karlovich Bulla. Exhibition "Red Cross: Mercy Beyond Time"



Отправка женского санитарного отряда из Петрограда на Ямбургский фронт. 1919 г.

Sending of the Women's Sanitary Unit from Petrograd to the Yamburg Front. 1919

На стороне Красной армии врачами войскового звена (врачами полков и войсковых лазаретов), была в основном «молодежь»: молодые врачи, зауряд-врачи и студенты медицинских факультетов, лекарские помощники. Начальниками лазаретов в РККА нередко назначались «красные сестры милосердия», а иногда и просто женщины, имевшие некоторый опыт по уходу за больными и перевязке раненых.

«...Врачи, конечно, нужны. Вот в Сердобском полку только один лекпом и больше никого из медиков нет. ... В распоряжении лекпома два санитары...»²

² Зильбер Лев Александрович, 1894 г.р. Звание лекаря получил в 1919 г. В рядах РККА с 1919 г. врач санитарного поезда, старший врач 204-го Сердобского полка, начальник санчасти 1-й Донской стрелковой дивизии. Создатель советской школы медицинской вирусологии. Лев Зильбер. Воспоминания. М. 1966. <https://libcat.ru/knigi/dokumentalnye-knigi/biografii-i-memuary/384599-lev-zilber-vospominaniya.html>

Возможно именно поэтому и сведений о них сохранилось крайне мало. Незначительное число «старых» опытных врачей занимали в Красной армии руководящие должности. Так, начальником санитарной части 2-й бригады 34-й дивизии РККА был Сергей Иванович Спасокукоцкий. Были и другие примеры: начсанарм Стоклицкий Илья Вениаминович, председатель научной комиссии армии Барыкин Владимир Александрович и др.

Основу медицинской службы Белой армии составляли врачи русской императорской армии и сестры милосердия Российского Общества Красного Креста. Последние официальные данные о врачах Российской империи (гражданских и военных) представлены на 1914 и 1916 гг. [1; 2].

Единственные сводные данные о сестрах милосердия Российских общин приведены на 1915 г. [3].

Подавляющее большинство врачей и сестер милосердия Гражданской войны прошли Первую мировую войну и имели значительный практический опыт. В их распоряжении были уже сформированные за время войны войсковые лазареты, полевые госпитали, санитарные поезда и т.д. Таким образом, «белые» части, по крайней мере на первых этапах войны, на уровне войскового звена были значительно лучше, и качественно и количественно, обеспечены медицинским персоналом.

Некоторые биографические сведения о врачах и сестрах милосердия белой армии представлены, в основном, в исследованиях С.В. Волкова [4].

Сестры милосердия в медицинских формированиях Белой армии

Северо-Западная армия. Операция «Белый меч»

Основными историческими этапами в истории Северо-Западной армии были:

- наступление войск Н.Н. Юденича (12.10.1919) из Прибалтики на Петроград;
- разгром армии Н.Н. Юденича и ее отступление в Эстонию;
- роспуск Северо-Западной армии. Приказ Н.Н. Юденича от 22.01.1920;
- эпидемия сыпного тифа (с декабря 1919 г.) и ее последствия.

Медицинскими формированиями Северо-Западной армии в ходе операции «Белый меч» были: перевязочный отряд 1-й пехотной дивизии; перевязочный отряд 4-й пехотной дивизии; головной отряд эвакуационного пункта № 1; «Русский госпиталь» №№ 2–5; Русский госпиталь № 5 Красного Креста; сводный госпиталь Ямбургского отделения РОКК; 64-й госпиталь Красного Креста и др.

При оказании помощи больным при эпидемии сыпного тифа погибли сестры милосердия: Деконская Екатерина (ум. 25 декабря 1919 г. в Нарве); Аленева Надежда (ум. 29 марта 1920 г.); Иванова Екатерина Николаевна (ум. 17 апреля 1920 г. в Ревеле); Куприянова Елена Ивановна (ум. 9 июня 1920 г. в Иевве, Эстония); Неклюдова Ольга Васильевна (ум. 13 апреля 1920 г. в 5-м русском госпитале); Нигу Леонтина (ум. в лазарете дек. 1919–

1920 г. около д. Вайкюля, Эстония); Подчекаева Мария Дмитриевна (ум. от тифа 27 марта 1920 г. в Ревеле); Пулло Александра (ум. 8 февраля 1920 г. в Нарве); Семенова Мария (ум. 5 июня 1920 г. в Иевве, Эстония); Степанова Евдокия Григорьевна (ум. 6 февраля 1920 г. в Тапсе, Эстония); Терентьева Марина (ум. в лазарете дек. 1919–1920 г. около д. Вайкюля, Эстония); Троицкая Вера Константиновна (ум. 22 апреля 1920 г. в Ревеле); Трофимова (ум. в нач. 1920 г. в Ассерине, Эстония) [4]. «Иванова Мария Александровна (ум. от ран 12 марта 1920 г. в Юрьеве)» [4].

После разгрома Северо-Западной армии судьбы врачей ее войсковых частей сложились по-разному. Пока известны фамилии 71 военного врача.

После военных событий в Эстонии остались в живых 26 человек. Из них 14 человек умерли от сыпного тифа, оказывая помощь больным в лазаретах и госпиталях Нарвы и Ревеля в период эпидемии 1920 г. В Советскую Россию вернулись 12 человек. Несколько врачей остались жить в эмиграции: во Франции — 4; в Польше — 2; в Германии — 3. По одному человеку эмигрировало в Латвию, Финляндию и Бельгию [4].

Сведений о дальнейшей судьбе 21 военного врача нет, как и нет данных об их возвращении в Россию или смерти в эмиграции [5, 6].

Северная армия в Гражданской войне

В ходе Первой мировой войны основной незамерзающий порт Мурманск (до 1917 г. — г. Романов-на-Мурмане), второстепенный незамерзающий порт Александров-на-Мурмане и порт Архангельск стали основными базами снабжения армии России военным снаряжением из стран Антанты против Тройственного союза.

В начале 1918 г. возникла угроза захвата белофиннами и германцами военных грузов, скопившихся на складах в Мурманске. Для предотвращения этого 6 марта 1918 г. была произведена высадка английского отряда (176 человек) в Мурманске. В Северной области был сформирован ряд войсковых частей Белой армии, в т.ч. 1–13-й Северные стрелковые полки, Онежский отряд, Славяно-Британский Легион и др.

В Северной области были развернуты: 2-й полевой запасной госпиталь; 3-й полевой госпиталь, 2-й лазарет Железнодорожного района, Британский госпиталь №53 Красного Креста и др.



*Госпитальное судно «Ариадна»
Hospital Ship «Ariadna»*



Грузовики 1-й автомобильной роты СЗА у кладбища в Нарве. На земле только что сгруженные тела умерших от тифа, голода и ран. 1920 г.

Trucks of the 1st Motor Company of the Northwestern Army at the Cemetery in Narva. Recently unloaded bodies of those who died from typhus, hunger, and wounds on the ground. 1920.

Главный врач госпитального судна «Ариадна» — Заржецкий Константин Адамович (11.10.1872, Сухум). Звание лекаря получил в 1897 г. Выпускник Императорской Военно-медицинской академии (ИВМА). Доктор медицины. Коллежский советник.

Известно, что в войсковых частях и лазаретах работало 76 врачей, из них 2 женщины-врача. После прекращения боевых действий 15 врачей оказались в эмиграции, 39 остались в СССР. Данных о 22 врачах нет.

В белых войсках Северного фронта служили 48 сестер милосердия. Из них 9 сестер работали в Архангельском местном военном лазарете (все они остались в СССР).

В штабе главнокомандующего войсками Северной области работали 19 сестер милосердия. Сестры милосердия работали во 2-м полевом госпитале; в госпитале Красного Креста в Архангельске; в запасном госпитале на Масельской; в 4-м полевом госпитале; во 2-м санитарном поезде; в 3-й Северной стрелковой бригаде и других медицинских учреждениях и лазаретах войсковых частей. Большинство из них эмигрировали в Норвегию (лагерь «Варнес») и в Финляндию (лагерь «Лахти», «Хермола», «Хеннол»).

1-й Кубанский поход Добровольческой армии («Ледяной поход») 09.02 (22.02) 1918 — 30.04 (13.05) 1918

Медицинский персонал отряда, по публикуемым данным, составлял до 168 человек: 21 врач, 25 фельдшеров и 122 сестры милосердия [7]. Однако в публикуемом Сводном списке «Участников 1-го Кубанского (Ледяного) похода» указаны 37 человек в категории «врачи», 3 — в категории «зауряд-врачи» (из них 1 женщина) и 1 — «женщина-врач». Итого 41 человек [8].

Авторы приводят 3 женские фамилии: Спасская Ольга Васильевна (по мужу Дмитриева), 1886 г.р., звание лекаря получила в 1913 г.; Садовская Софья Станиславовна, 1884 г.р., звание лекаря получила в 1911 г., доктор медицины; Крамарова Лидия Яковлевна, 1885 г.р. зауряд-врач. Звание лекаря получила в 1920 г. [7, 8, 11].

В Гражданской войне и 1-м Кубанском походе участвовали т.н. «именные» воинские части, впоследствии по-

лучившие неофициальное название «цветные», по определенному цвету фуражек, погон, нарукавных знаков и шевронов.

Сестры милосердия Корниловского полка («черный и красный» — «Смерть или свобода»)

«Сестры 1-го Корниловского ударного полка: старейшими сестрами-первопоходницами были: Шура — 1-й роты, — ее судьба мне неизвестна.

2-й роты — Таня Кунделекова, медичка, была ранена в 1-м походе и убита в 1919 году, у г. Короча³; Варя Васильева-Левитова, тоже медичка, была три раза ранена, участвовала вместе с Таней в первых боях атамана Каледина у г. Ростова...

Сестра Полина Федоровна Бойко-Бешенова участвовала в ростовских боях в составе Георгиевцев, в начале 1-го похода влившихся в Корниловский Ударный полк...

Сестра Нина Дюбуа, 3-й роты — первопоходница, ранена под ст. Георгие-Афипской, умерла в Париже в 1963 году.

Сестра Ася была ранена в полку четыре раза и за подвиги была представлена к Георгиевской медали. В эмиграции она продолжала быть сестрой в Болгарии и во Франции, потом на старости лет жила в старческом доме, где скончалась и была похоронена на кладбище Св. Женевьевы за Парижем, на Галлиполийском участке.

Сестра Таня Романова-Заханевич была несколько раз ранена и контужена, живет в Париже.

Сестра Сима Ситникова-Крылова работает сестрой в Париже» [9].

С 25.06.1917 по 1.11.1920 Корниловский ударный полк, а потом полки Корниловской дивизии провели 570 боев против германских войск и Красной армии, потеряв убитыми более 13 тыс. человек и ранеными более 34 тыс. Погибли 3 полковых врача и 8 сестер милосердия; 12 врачей и 26 сестер было ранено [9].

1-й Офицерский генерала Маркова полк («черный и белый» — «траур по России и надежда на ее воскрешение»)

Сестры милосердия Марковского полка: Колесникова Инна; Попова Ольга Болеславовна; Игнатьева Ольга Игнатьевна; Ильвова Зинаида Валериановна; Колесникова Фаина (Феония) Кузьминична («ранена 7 нояб. 1918 под Ставрополем»); Домбровская (урожд. Курбская) Нина Григорьевна; Михайлова Фаина Кузьминична; Нейман Клавдия Антоновна; Снитко Надежда Демидовна («ранена 6–7.07.1918 г. под Крыловской») Сулацкая Домна Ивановна («ранена сен. 1920») [4, 11].

Офицерская стрелковая генерала Дроздовского дивизия

Малиновый цвет символизировал отблеск боев и пожарищ их знаменитого похода «Яссы-Дон». Поход стал

одним из наиболее значительных эпизодов в истории первого этапа Белого движения на Юге России наряду с «Ледяным походом» [17].

В отряде М.Г. Дроздовского было 667 офицеров, 370 солдат, 14 врачей и 12 сестер милосердия, всего 1 063 человека [18].

Старший врач Дроздовского стрелкового полка Матвеева Наталия Ананьевна (Матвеева-Потоцкая), 1887 г.р. Выпускница Санкт-Петербургского женского медицинского института в 1911 г. [4, 11].

Сестры милосердия Дроздовского полка: Буланова Мария Федоровна; Гаевская; Манаенко Марта Михайловна; Пермогенская Мария Федоровна («Спасла знамя полка при взятии Ростова 21.04.1918 г.»); Тихонова Вера Арсеньевна; Федорова Мария Николаевна.

Эпизоды Гражданской войны

«...Еще 17 верст пути — и мы в станице Дядьковской, где была назначена дневка... В этой станице нам пришлось во второй раз оставить наших тяжелораненых, которые все равно не вынесли бы дальнейшего похода. С тяжелым сердцем строевые начальники настояли на оставлении раненых на попечении станичного сбора, который обещал сохранить их. Всего осталось 119 человек. Приняты были все меры, чтобы обеспечить им жизнь и питание. Оставлены были с ними врач, сестры милосердия, достаточно денег и несколько заложников-большевиков, среди которых был видный деятель Лиманский⁴, честно исполнивший впоследствии свое обещание защищать раненых...» [10, 19].

«Попова Зинаида Филаретовна. Сестра милосердия. В Добровольческой армии. Участник 1-го Кубанского похода в армейском лазарете — старшая сестра милосердия. Осталась с ранеными в ст. Дядьковской» [4, 11].

«...Впоследствии оказалось, что из оставшихся, двое были убиты большевиками, шестнадцать умерло и сто один спаслось».

«Армия [Добровольческая армия] выступила 9 февраля и вернулась 30 апреля, пробыв в походе 80 дней. Прошла по основному маршруту 1 050 верст. Из 80 дней — 44 вела бои. Вышла в составе 4 тысяч, вернулась в составе 5 тысяч, пополненная кубанцами. Начала поход с 600–700 снарядами, имея по 150–200 патронов на человека; вернулась почти с тем же; все снабжение для ведения войны добывалось ценой крови. В кубанских степях оставила могилы вождя и до 400 начальников и воинов; вывезла более полутора тысяч раненых» [10].

Сестры милосердия участвовали в походе генерал-лейтенанта Н.Э. Бредова из района Одессы в Польшу в начале 1920 г. Отряд сопровождал обоз с 7 тыс. больных и беженцев.

В походе участвовали сестры милосердия: Амантова Лидия; Амантова Мария; Богданович Евгения; Левентис

³ «...была ранена в голову и сестра Таня, когда она перевязывала своего ротного командира полковника Румянцева (это было при прорыве красных на Купянск и Белгород), умерла она в санитарном поезде Наталии Лавровны Корниловой».

⁴ Лиманский Аким Антонович. Рабочий-печатник в Екатеринодаре. С 1912 г. состоял в РСДРП(б). Входил в состав первого исполкома городского Совета рабочих и солдатских депутатов. В феврале 1918 г., взят в качестве заложника отрядом генерала В. Покровского.

(урожд. Варшавская) Бетти Ароновна («?–27.01.1940, Париж. Доктор медицины. Член Общества русских врачей им. И.И. Мечникова»); Голубева Мария Александровна; баронесса Дистерло (урожд. Пестржецкая) Ольга Дмитриевна («18.03.1897–16.01.1990, Франция; похоронена на кладбище в Сент-Женевьев-де-Буа; Русская мысль. Париж. 1990, 19 янв., №3811») и др. Всего известно 15 фамилий [4, 11].

Новороссийская эвакуация («Новороссийская катастрофа»)

«Новороссийск, переполненный свыше всякой меры, ставший буквально непроезжим, залитый человеческими волнами, гудел, как разоренный улей. Шла борьба за "место на пароходе" — борьба за спасение...» [10].

Интенсивная погрузка на корабли началась с 25.03.1920. Всего удалось вывезти около 33 тыс. человек.

«Дорога шла мимо лазарета. Раненые офицеры, на костылях, умоляли нас взять их с собой, не оставлять красным. Мы прошли молча, потупившись и отвернувшись. Нам было очень совестно, но мы и сами не были уверены, удастся ли нам сесть на пароходы» [11].

«В нескольких километрах от порта застрял санитарный поезд (вероятно, и не один), персонал которого, бросив тяжело раненных, разбежался. Исключение составили лишь две добровольно оставшиеся сестры» [12].

Эвакуация медицинского персонала и раненых в основном проводилась на вспомогательном крейсере «Цесаревич Георгий»⁵ (штабном судне для эвакуации генерала Деникина, «госпитальном судне») и госпитальном транспорте «Херсон».

«6 марта ушел в Пирей приспособленный как госпитальное судно пароход „Херсон“, имея 1 042 раненых и больных на борту». На корабле было эвакуировано 49 сестер милосердия.

В ночь на 23 марта ушел английский транспорт «Бургмейстер Шредер», имея на борту 5 000 беженцев и некоторое количество легко раненных. Известен ряд фамилий сестер милосердия: Бауман Варвара Александровна; Сокольников Полина Никитична (ур. Томилина); Михайлова Фаина Кузьминична; Парфенова Вера Эдуардовна (ур. Важевская); Прозорова Мария Александровна; Пермогенская Мария Федоровна [4, 11].

Эмиграция из Крыма

Практически неисследованной является деятельность военных врачей и сестер милосердия в конце Гражданской войны при массовой эвакуации из Крыма Вооруженных сил Юга России и Императорского военно-морского флота (Черноморского флота) в 1920 г.

Первым этапом эвакуации из Крыма стал турецкий Константинополь (Стамбул), куда прибыло более 150 тыс. человек. На берег была высажена основная масса гражданских беженцев (до 65 тыс.).



Новороссийская эвакуация. Погрузка на пароходы
Novorossiysk evacuation. Loading onto steamships

По прибытии «Русской эскадры» в Константинополь личный состав армии (с семьями) разместили в трех лагерях:

- «Галлиполи» (Галлиполийский полуостров, Турция);
- «Лемнос» (о. Лемнос, Греция);
- «Чаталджа» (50–70 км от Константинополя).

Русская армия в Галлиполи («Галлиполийское сидение»)

В Галлиполи создали основной лагерь для регулярных частей Русской армии, сведенных в 1-й армейский корпус генерала А.П. Кутепова. К 1 января 1921 г. корпус насчитывал 25 868 человек: 9 540 офицеров, 15 617 солдат, 369 чиновников, 142 врача и 213 сестер милосердия. С корпусом также находились женщины и дети, которых было соответственно 1 444 и 244.

Сестры милосердия обеспечивали оказание помощи в лазаретах войсковых частей (Корниловский ударный полк; Марковский пехотный полк; Алексеевский пехотный полк; Сводно-стрелковый генерала Дроздовского полк; артиллерийская бригада; 1-я кавалерийская дивизия; технический полк) и отдельных медицинских учреждений.



Госпиталь в Галлиполи
Hospital in Gallipoli

⁵ «Цесаревич Георгий». Вспомогательный крейсер Черноморского флота. Бывший пароход Русского Общества пароходства и торговли.

Хирургическая работа была сконцентрирована в 4-м госпитале Красного Креста и в госпитале Белого Креста. Терапевтическую помощь оказывал 7-й Передовой отряд Красного Креста. Были развернуты военный госпиталь и «Родовспомогательный лазарет». Во всех этих учреждениях работали сестры милосердия.

Русские войска на о. Лемнос («Лемносское сидение», ноябрь 1920 — октябрь 1921 г.)

Эвакуация на Лемнос проходила в три этапа. Первая (плановая) эвакуация из Новороссийска была в январе 1920 г. и осуществлялась на корабле «Брауенфелз».

В марте 1920 г. в результате «Новороссийской катастрофы» на Лемнос на госпитальном транспорте «Херсон» и на корабле «Бюргермейстер Шредер» была доставлена вторая группа беженцев. Третья волна эвакуации, самая массовая, была после исхода из Крыма в ноябре 1920 г.

В лагере на о. Лемнос была в основном размещена Кубанская казачья дивизия и беженцы. Всего было около 16 500 человек.

По линии Красного Креста на острове были развернуты два лазарета на 800 коек и детское общежитие на 100 коек.

На Лемносе находилось (работали) 34 врача (18 врачей идентифицированы). Из них женщины-врачи: Траилина Вера Александровна (26.11.1892 г.р.; в эмиграции в Чехословакии; умерла после 1952 г.); Кутитонская Лидия Дмитриевна (01.03.1884 г.р. Звание лекаря получила в 1913 г.; на 1916 г. — вольноопределяющаяся в Одессе; в списках лиц, захороненных в эмиграции, нет); Ширяева Вера Ивановна (1896 г.р.; в эмиграции в Чехословакии) [4, 11].

«Митропольский Георгий Георгиевич, р. 1890. Военный врач. Во ВСЮР и Русской армии до эвакуации Крыма в тяжелой батарее Корниловской артиллерийской бригады (ум. 16 мар. 1921 на о. Лемнос) [4].

«Митропольский Георгий (1890 — 16 марта 1921, о. Лемнос, Греция)... Похоронен на 2-м русском кладбище у г. Мудроса. «Казачи в Чаталдже и на Лемносе 1920-1921 гг. Прил. С. XVIII. Белград, 1924» [6].

«СПИСОКЪ лицъ, похороненныхъ на кладбищѣ №2 у г. Мудроса».

5. В. Вр. [военный врач] Георгій Митропольскій, род. 1890 года, Корн. тяж. б. [Корниловской тяжелой батарее] умеръ 16 марта 21 г.» [13].

Лагерь «Чаталджа» (состоял из 4 лагерей: «Хадым-Кей»; «Санджак-Тепе»; «Чилингир»; «Кабакджа»).

В лагере разместили донских казаков (Донской корпус) и беженцев, всего около 14 630 человек. Фамилии врачей (кроме Александра Ивановича Степанковско-го; 1877 г.р., звание лекаря получил в 1904 г.; выпускник Харьковского университета) и сестер милосердия пока не установлены...

В лагере «Санджак-Тепе» самый большой барак был отведен под лазарет: «Весь барак имеет земляной пол, разделен невысокой перегородкой на два отделения,

в одном из которых — заразные больные... Барак не отапливается» [13].

В одном углу разместили санитаров, в другом углу — канцелярию и старшего врача дивизионного лазарета, в третьем углу — сестер милосердия.

Лагерь «Чилингир» состоял «из десятка сараев [овчарен], загаженных на ¼ аршина навозом, только меньшая половина была исправна...». «В другом темном сарае помещается команда санитаров, в одном углу помещена канцелярия, в другом живут прачки... помещаются здесь 15 сестер милосердия, из которых 5 больных — три возвратным тифом, одна суставным ревматизмом, одна инфлюенцией...» [13].

В лагере «Кабакджа» (в 1,5 км от железнодорожной станции Кабакджа и в 10 км от г. Чаталджа) было размещено 3 289 человек, из них 100 женщин и 27 детей. В лагере был развернут лазарет перевязочного отряда 2-й Донской дивизии.

«Лазарет имеет два отделения, разделенных лестницей, ведущей вверх. Больные помещены на высоких



*Лемнос. Туберкулезный санаторий. 1921 г.
Lemnos. Tuberculosis Sanatorium. 1921*



*Санджак-Тепе, где был лейб-гвардии казачий полк и атаманы. Бараки лагеря
Sanzhak-Tepe, where the Life-Guards Cossack Regiment and Atamans were located. Barracks of the Camp*

нарах, тоже на тюфяках без соломы, причем загрузка лазарета полна настолько, что в небольшом помещении амбулатории также лежат 4 больных, тут же в заразном отделении на полу на носилках лежит больная сестра милосердия возвратным тифом. В амбулаторном помещении живет в углу врач и помещается в одном шкафу аптека, все с тем же отсутствием медикаментов, перевязочного материала и оборудования» [13].

Русская эскадра в Бизерте

Из Константинополя в Бизерту были направлены 33 корабля Императорского военно-морского флота России — «Русской эскадры».

«Среди беженцев находится 27 врачей, 15 сестер милосердия, два фармацевта и один аптекарский помощник. На эскадре имеется полное оборудование госпиталя на 1000 человек» [14, 15].

Роль плавучего госпиталя («госпитального судна») при эвакуации из Крыма выполнял вспомогательный крейсер Черноморского флота «Цесаревич Георгий» (бывший пароход «Русского Общества пароходства и торговли», РОПИТ).

Врачебный персонал плавучего госпиталя «Цесаревич Георгий» составили: главный врач Кронберг Эдмунд-Александр Эдуардович, 30.07.1861 г.р. Звание лекаря получил в 1887 г.; Помощник главного врача коллежский советник Матвеев Валентин Владимирович, 1880 г.р. Звание лекаря получил в 1908 г. Ординаторы госпитального судна Ищенко Николай Захарович, 1882 г.р., звание лекаря получил в 1910 г.; Зверев; Арафелов Арсений и Поздняков Александр Николаевич, 1870 г.р. звание лекаря получил в 1895 г. На судно «Цесаревич Георгий» прибыли 36 сестер милосердия.

«...между 21 декабря 1920 года и 2 января 1921 г. в Бизерту прибыло 5849 человек, из них 648 офицеров, 233 мичмана, 127 учеников Севастопольского морского кадетского корпуса, эвакуированного в полном составе, преподаватели и учащиеся, 177 морских кондукторов, 3836 матросов, 13 священнослужителей, 626 женщин, 239 детей. К этой первой волне надо прибавить прибывших 5 января на „Цесаревиче Георгии“ 449 госпитализированных солдат и офицеров и 90 человек медперсонала с семьями. Всего 6388 человек» [20].

«Пароход был набит людьми до невозможности...» [21].

В Бизерте, Табарке, Монастире и еще некоторых городах Туниса было организовано несколько лагерей.

В лагере «Джебел-Джеллуд» (Djebel-Djelloud) работали Снятиновский Алексей Константинович (зауряд-врач, мобилизован в Морское ведомство в 1917 г.), Матвеев Валентин Владимирович (1880 г.р., звание лекаря получил в 1908 г.) и коллежский советник Алисов Сергей Павлович (1879 г.р., звание лекаря получил в 1911 г.).

В лагере г. Монастир работали: действительный статский советник Аристов Василий Флегонтович (18.02.1859 г.р., звание лекаря получил в 1886 г., выпуск-

ник ИВМА) и коллежский советник Сакович Сергей Владимирович (13.05.1880–28.05.1928, звание лекаря получил в 1904 г.).

В лагере «Форта Руми» была организована амбулатория по оказанию медицинской помощи русским из других лагерей: «Форт Сан-Жан» (Saint-Jean); «Форт Эль-Эчь» (El Euch); «Форт Рапа» (Djebilet Rara); «Форт Бен Негро» (Ben Negrou); «Форт Ремель» (Remel) и «Форт Шрек-Бен-Шабан» (Chreck ben Chabane).

Персонал русского лазарета Красного Креста «Форта Руми» на 14.07.1921 составлял 3 врача: Поздняков Александр Николаевич (1870 г.р., звание лекаря получил в 1895 г.), Ищенко Николай Захарович (5.05.1882 г.р., звание лекаря получил в 1910 г., выпускник Харьковского университета) и Арафелов Арсений (данных нет). В лазарете работали 3 сестры милосердия госпитального судна «Цесаревич Георгий»: Селивановская Надежда, Иванова Любовь, Шевякова Татьяна.

В лагере в Табарке работала врач Монастырева (Москаленко, урожд. Енишерлова) Людмила Сергеевна. Звание лекаря получила в 1914 г. Первая женщина-врач в Севастопольском военно-морском госпитале (с 17.02.1915) [16].

В январе 1921 г. в Бизерту прибыли 127 учеников Севастопольского морского кадетского корпуса, эвакуированного в полном составе, (преподаватели и учащиеся). Морские офицеры решили воссоздать в Бизерте Морской корпус. Его организовали в трех километрах от центра Бизерты на горе Кебир (разоруженный «Форт Джебел Кебир», Djebel-Kébir).



Морской кадетский корпус в Бизерте, фото: Научный архив РГО. Слева надворный советник Тихомиров Дмитрий Митрофанович (23.10.1887 г.р., звание лекаря получил в 1911 г. Выпускник ИВМА); справа старший врач Корпуса статский советник Марков Николай Македонович (04.12.1873 г.р., звание лекаря получил в 1901 г., участник обороны Порт-Артура)

Naval Cadet Corps in Bizerte, photo: Scientific Archive of the Russian Geographical Society. On the left, Councillor Tikhomirov Dmitry Mitrofanovich (born 23.10.1887, became a doctor in 1911, graduate of IVMA); on the right, Chief Physician of the Corps Councillor Markov Nikolai Makedonovich (born 04.12.1873, became a doctor in 1901, participant in the defense of Port Arthur)

«Медицинская помощь амбулаторно дается военными врачами, прикомандированными штабом эскадры. Работа этих врачей ничем не оплачивается. Обыкновенно при каждом лагере существует военный французский госпиталь, куда поступают тяжело больные; для ухода за ними и лечения при этих лазаретах находятся русские доктора и сестры милосердия, работающие также бесплатно. Вследствие такого положения вещей медицинская помощь поставлена плохо: врачи и сестры часто меняются, уходя на заработки...» [15].

Эвакуированные в Бизерту русские моряки после уничтожения эскадры искали работу на берегу. Они строили дома и дороги, служили в иностранных армиях, уезжали на работу в другие страны...

Военными врачами в Каире (Египет) была открыта «Поликлиника русских врачей специалистов». В ней работали врачи Беллин Виктор Эмильевич (1888 г.р., звание лекаря получил в 1912 г.) и действительный статский советник, доктор медицины Вагнер Конрад Эдуардович (17.07.1862–1950, Калиш, Познанское воеводство; звание лекаря получил в 1886 г. Выпускник ИВМА).

Сибирь и Дальний Восток

Данных о врачах и сестрах милосердия, воевавших в Сибири, крайне мало. Известно, что в «Великом Сибирском ледяном походе» участвовали сестры милосердия Безбородова Мария; Гусева Мария; Кокшарская Клавдия; Колосова София Николаевна (Копейкина); Михайлова Вера Михайловна; Покровская Мария Николаевна; Попова Ядвига Иосифовна; Семчевская Елена Васильевна [4, 11].

В конце 1919 г. в Даурии был открыт лазарет Азиатской конной дивизии на 200 коек Особого Маньчжурского атамана Семенова отряда (О.М.О.). В составе отряда работали сестры милосердия: Болховитинова Валентина; Гаррет; Дыбо; Литвинцева Елизавета; Лихачева Маргарита Алексеевна; Метлина; Назарова; Нестеренкина; Нехорошева Мария; Николла Родика; Романова Ольга; Сапешко София; Ускова. Их дальнейшая судьба неизвестна. В списках лиц, захороненных в эмиграции, их фамилий нет [2, 4].

В Чите действовал Забайкальский военный имени атамана Семенова госпиталь.

Эвакуация воинских частей Белой армии и гражданских лиц из Владивостока в Корею и Китай

04–25.10.1922 силами Народно-революционной армии (НРА) Дальневосточной республики (ДВР) была осуществлена Приморская операция, в результате которой Красная армия под командованием И.П. Уборевича перешла в контрнаступление. 24.10.1922 японское командование было вынуждено заключить соглашение с правительством ДВР о выводе своих войск (до 20 тыс. военнослужащих) с Дальнего Востока.

25.10.1922 части НРА и партизаны вступили во Владивосток.

Эвакуация через сухопутную границу и по Китайско-Восточной железной дороге в Китай

Сибирские части («Сибирская Рать») генерал-лейтенанта И.С. Смолина численностью до 3 000 человек вышли через пограничную станцию Китайско-Восточной железной дороги (КВЖД) «Пограничная» (пос. Гродеково) в Суйфэньхэ (пограничный переход «Суйфэньхэ-Гродеково»). До 7 000 человек Поволжской группы генерал-майора В.М. Молчанова и сибирских казаков атамана Н.Н. Бородина пешим порядком вдоль берега моря через село Раздольное прибыли в село Новокиевское, в бухте Посыета. Конные казаки (до 300 человек) соединились с частями В.М. Молчанова и под руководством М.К. Дитерихса ушли в китайский город Хуньчунь на границе России и Кореи: «9 тыс. человек, включая 1 тыс. женщин и детей, 4 тыс. больных и раненых, под проливным дождем трое суток шли до китайской границы. В Хуньчуне русские сдали оружие и были размещены в лагере для беженцев»⁶.

Эвакуация морем в Корею, Китай и на Филиппины

25.10.1922 из Владивостока в Посыет пришло 31 судно Сибирской флотилии контр-адмирала Георгия Карловича Старка с командой из 700 моряков и 8 000 эвакуируемых. 31.10.1922, пройдя 360 морских миль, корабли флотилии прибыли в ближайший иностранный порт — порт Вонсан (Гензан, порт Лазарев; Корея). В порту Вонсан работали эвакуированные военные врачи: Дадей-Дадаевский Ромуальд Станиславович, 1882 г.р., звание лекаря получил в 1913 г., с 1927 г. врач Шанхайского Русского полка. Козлов Семен Родионович, 1870 г.р., участник «Сибирского ледяного похода» в составе нестроевой роты Урало-егерского отряда⁷. Рябов Петр Иванович, 1892 г.р., в 1922–1923 гг. — в составе персонала госпиталя в Гензане.

В составе персонала русского госпиталя в Гензане (конец 1922 — весна 1923 г.) работали 17 сестер милосердия: Бабинцева Александра, 1865 г.р.; Григорьева Констанция Алексеевна, 1891 г.р.; Захарова Антонина; Караулова М.Н.; Колотилина Анна; Коршунова Елизавета Н., 1884 г.р.; Михайлова Евгения Н., 1902 г.р.; Михайлова Елена; Морозова Валерия; Попова Полина; Пуцилло Анисья; Сесневская Ольга Алексеевна; Ставицкая; Талько Мария; Фаддеева Клавдия; Фирсова Вера; Шайдурова Мария, 1896 г.р.; Якименко Лидия Мартыновна, 1893 г.р. [4, 11].

В составе нестроевой роты Урало-егерского отряда в Гензане сестры милосердия: Гаркунова Елена Петровна, 1898 г.р.; Козлова Наталья Михайловна, 1868 г.р.; Колобова (Екатерина?).

В составе комендантской команды Смешанной береговой группы в Гензане сестры милосердия: Шошина Екатерина, 1901 г.р.; Зверева Елизавета, 1885 г.р.; Ренардт (Ретт, Рет, Ретти) Анна (в зам. Яхонтова), 1899 г.р.

⁶ news.rambler.ru...43172906-belogvardeyskiy-ishod...

⁷ Сформирован в 1922 г. из состава 2-го Уральского и 3-го егерского полков.

23.01.1923 в Манилу (Филиппины) из Гензана (с промежуточной стоянкой в Шанхае) пришли 7 кораблей флотилии. На кораблях было 145 морских офицеров, 575 матросов, 113 женщин и 62 ребенка. Лагерь для беженцев был организован в Олонгапо (около 80 км от Манилы).

В лагере работал статский советник Попов Александр Александрович, 30.08.1865 г.р., звание лекаря получил в 1890 г. Участник подавления Ихэтуаньского восстания 1900–1901 гг, Русско-японской войны 1904–1905 гг. и обороны Порт-Артура. Флагманский врач штаба командующего Сибирской флотилией во Владивостоке.

Гражданская война закончилась установлением Советской власти на большей части территории бывшей Российской империи и подписанием договора об образовании СССР 30.12.1922. Однако отдельные вооруженные столкновения продолжались в Хабаровском крае до июня 1923 г., а в Средней Азии до — 1934 г.

В представленном биографическом исследовании нет политики, нет оправдания или порицания свершившимся в те годы событиям, принятым или не принятым решениям...

Есть примеры исполнения своего врачебного и сестринского долга.

«...ибо в походах и боях они души свои посвящали милосердию и полагали их за воинов РОССИИ и за РОССИЮ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора министерства внутренних дел на 1914 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек, по сведениям на 1 мая 1914 г. С.-Петербург: Типография Министерства Внутренних Дел. 1914. 1132 стр. [The Russian Medical List published by the office of the chief medical inspector of the ministry of internal affairs for 1914. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies, as of May 1, 1914, St. Petersburg. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1914. 1132 p. (In Russian)].
2. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора министерства внутренних дел на 1916 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек по сведениям на 1 мая 1916 г. Петроград: Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List published by the office of the chief medical inspector of the ministry of internal affairs for 1916. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies as of May 1, 1916 Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
3. Список сестер милосердия Российского Общества Красного Креста, назначенных для ухода за ранеными и больными воинами в лечебные учреждения Красного Креста, военного ведомства, общественных организаций и частных лиц. Составлен по сведениям, имеющимся в Канцелярии Главного Управления Российского Общества Красного Креста к 1-му августа 1915 года. Петроград. Государственная Типография. 1915. [The list of nurses of the Russian Red Cross Society assigned to care for wounded and sick soldiers in medical institutions of the Red Cross, the military department, public organizations and individuals. Compiled according to the information available in the Office of the Main Directorate of the Russian Red Cross Society by August 1, 1915. Petrograd. State Printing House. 1915. (In Russian)].
4. Волков С.В. Белое движение. Энциклопедия гражданской войны. Волков С.В. СПб.: Нева; М.: ОЛМА-ПРЕСС, (ПФ Красный пролетарий). 2002:671. [Volkov S.V. White Movement. Encyclopedia of the Civil War. Volkov S.V. - St. Petersburg: Neva; Moscow: OLMA-PRESS, (Red Proletarian PF). 2002:671. (In Russian)].
5. Список медицинских врачей С.С.С.Р.: (на 1 января 1924 года). Москва: Нар. комиссариат здравоохранения Р.С.Ф.С.Р., 1925. XII, 827 с. [List of medical doctors of the USSR.: (as of January 1, 1924). - Moscow: Nar. commissariat of Health R.S.F.S.R., 1925. XII, 827 p. (In Russian)].
6. Незабываемые могилы: российское зарубежье: некрологи 1917–1997: в 6 т. Российская гос. б-ка. Отд. лит. рус. зарубежья; сост. В.Н. Чуваков. Москва: Пашков дом, 1999–2007. [The Forgotten Graves: Russian abroad: obituaries 1917–1997: in 6 volumes. Russian State Library. Department of lit. rus. abroad; comp. V.N. Chuvakov. Moscow: Pashkov House, 1999–2007. (In Russian)].
7. Морозова О.М., Трошина Т.И. Состояние военной медицины в годы Гражданской войны. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: История России. 2022;21(1):109–119 (со ссылкой на ЦДНИРО. Ф. Р-12. Оп. 3. Д. 1312. Л. 114.). [Morozova O.M., Troshina T.I. The state of military medicine during the Civil War. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: History of Russia*. 2022;21(1):109–119 (with reference to the Central Research Institute. F. R-12. Op. 3. D. 1312. L. 114.). (In Russian)].
8. Участники 1-го Кубанского (Ледяного) похода. [Participants of the 1st Kuban (Ice) hike. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: [https://www.ria1914.info/index.php/Участники_1-го_Кубанского_\(Ледяного\)_похода](https://www.ria1914.info/index.php/Участники_1-го_Кубанского_(Ледяного)_похода).
9. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж. 1974:669. Материалы для истории Корниловского ударного полка. Отв. сост. М.Н. Левитов. Париж. 1974:669. [Materials for the history of the Kornilov Shock regiment / Rev. comp. M.N. Levitov. Paris. 1974:669. Materials for the history of the Kornilov shock regiment. Rev. comp. M.N. Levitov. Paris. 1974:669. (In Russian)].
10. Деникин А.И. Очерки русской смуты. II том: глава XXVIII. Поход на восток — от Дядьковской до Успенской; трагедия раненых; жизнь на Кубани. М. 1991:345. [Denikin A.I. Essays of the Russian Troubles. Volume II: Chapter XXVIII. The march to the east — from Dyadkovskaya to Uspenskaya; the tragedy of the wounded; life in the Kuban. M. 1991:345. (In Russian)].
11. Волков С.В. Трагедия русского офицерства. С.В. Волков. Москва. Центрополиграф. 2001:507. [Volkov S.V. The tragedy of the Russian officers. S.V. Volkov. Moscow. Tsentrpoligraf. 2001:507. (In Russian)].
12. Варнек П.А. Белый флот на Черном море. Образование флота Добровольческой армии. С. 151–191. В кн.: Гражданская война в России: Черноморский флот. Составитель В. Доценко. М. ООО «Издательство АСТ». 2002:544. [Varnek P.A. The White Fleet on the Black Sea. Formation of the Volunteer Army Fleet. pp. 151–191. In the book: The Civil War in Russia: The Black Sea Fleet. Compiled by V. Dotsenko. M.: LLC "Publishing House ACT", 2002:544. (In Russian)].
13. Казаки в Чатаджде и на Лемносе в 1920–1921 гг. Штаб Донского корпуса. [Белград]: Изд. Донской ист. комис., 1924:164, XXI с.: ил. [Cossacks in Chatalja and on Lemnos in 1920–1921. Headquarters of the Don Corps. [Belgrade]: Publishing house of Donskoy ist. komis., 1924:164, XXI p.: ill. (In Russian)].
14. Ширинская-Манштейн А.А. Бизерта. Последняя стоянка. Москва. Воениздат. 1999:244. [Shirinskaya-Manstein A.A. Bizerta. The last parking lot. Moscow. Paramilitary. 1999:244. (In Russian)].
15. Бешанова С.А., Ельцова Е.Н. Захоронения с Русской эскадры на христианском кладбище города Мензель Бургиба в Тунисе. Ежегодник Дома русского зарубежья имени Александра Солженицына. 2018;8:415–446. [Beshanova S.A., Yeltsova E.N. Russian Squadron burials at the Christian cemetery of the city of Menzel Bourguiba in Tunis. *Yearbook of the House of Russian Abroad named after Alexander Solzhenitsyn*. Number: 8, Year: 2018 – pp. 415–446. (In Russian)].
16. Российский медицинский список, изданный Управлением главного врачебного инспектора министерства внутренних дел на 1916 год. Списки врачей, ветеринаров, зубных врачей, фармацевтов и аптек по сведениям на 1 мая 1916 г. Петроград. Типография Министерства Внутренних Дел. 1916. 1230 стр. [The Russian Medical List published by the office of the chief medical inspector of the ministry of internal affairs for 1916. Lists of doctors, veterinarians, dentists, pharmacists and pharmacies as of May 1,

- 1916 Petrograd. Printing house of the Ministry of Internal Affairs. 1916. 1230 p. (In Russian)].
17. Дон в годы революции и Гражданской войны: 1917–1920 гг.: Сб. док.: В 2 т. Т. 1: Март 1917 — май 1918. Науч. ред. д-р ист. наук, проф. О.М. Морозова. Ростов н/Д. Алтаир. 2017:458. [Don in the years of Revolution and Civil War: 1917–1920: Sat. doc.: In 2 vol. t. 1: March 1917 — May 1918. Scientific ed. Doctor of Historical Sciences, Prof. O.M. Morozova. Rostov n/A. Altair. 2017:458. (In Russian)].
 18. Туркул А.В. Дроздовцы в огне: Картины гражданской войны, 1918–1920 гг. Лит. обраб. И. Лукаша. Белград. 1937:324. [Turkul A.V. Drozdovtsy on fire: Pictures of the Civil War, 1918–1920. Lit. processed by I. Lukash. Belgrade. 1937:324. (In Russian)].
 19. Богаевский А.П. Воспоминания генерала А.П. Богаевского. 1918 г.: Ледяной поход. Нью Йорк: Музей Белого движения Союза первопоходников, 1963:150. [Bogaevsky A.P. Memoirs of General A.P. Bogaevsky. 1918: Ice campaign. New York: Museum of the White Movement of the Union of Pioneers, 1963:150. (In Russian)].
 20. Русская колония в Тунисе. 1920–2000: Сборник. Сост. К.В. Махров. Изд. Русский путь. 2008:496. [The Russian colony in Tunisia. 1920–2000. Collection. Comp. K.V. Makhrov. Ed. Russian Way. 2008:496. (In Russian)].
 21. Из доклада П.П. Перфильева о положении русских беженцев в Тунисе. Не позднее июля 1921 г. ЦА ФСБ РФ Ф. 2. Оп. 1. Д. 498. Л. 312–318. [From the report of P.P. Perfiliev on the situation of Russian refugees in Tunisia. No later than July 1921. Central Federal Security Service of the Russian Federation F. 2. Op. 1. d. 498. l. 312–318. (In Russian)].

Поступила 13.11.2023

Принята в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Абашин Виктор Григорьевич — д-р мед. наук, профессор, врач консультативного отдела Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка

Дулин Петр Алексеевич — д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Крайнюков Павел Евгеньевич — д-р мед. наук, д-р военных наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии РУДН, начальник ЦВКГ им. П.В. Мандрыка

Симоненко Владимир Борисович — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала ВМедА им. С.М. Кирова в г. Москве

Information about the authors

Victor G. Abashin — Doctor of Medical Sciences, doctor of the Advisory Department, Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Pyotr A. Dulin — Doctor of Mededical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Emergency Therapy at the branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow

Pavel E. Kraynyukov — Doctor of Medical Sciences, Doctor of Military Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of pediatric surgery, RUDN, Chief of Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Vladimir B. Simonenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Emergency Therapy at the branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy in Moscow

Моргошия Т.Ш.

ПРОФЕССОР ХРИСТИАН АЛЬБЕРТ ТЕОДОР БИЛЬРОТ (1829–1894): ЖИЗНЬ И ТВОРЧЕСТВО ВЕЛИКОГО МАСТЕРА ХИРУРГИИ (К 195-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены жизнь и творчество выдающегося хирурга с мировым именем — профессора Теодора Бильрота. Приведены малоизвестные и значимые факты из жизни ученого-новатора. Невозможно переоценить его вклад в абдоминальную хирургию и практическую медицину в целом. Одной из заслуг Т. Бильрота была разработка годовых отчетов в руководимых им хирургических клиниках, которые он со своими сотрудниками собрал за 17 лет и опубликовал в 1879 г. Т. Бильротом были произведены первое удаление гортани при злокачественном процессе, первое удаление простаты, экстирпация pancreas, разработка операций на языке, замкнутый способ лечения эхинококков, первая резекция пищевода, которая в свою очередь привела к разработке резекций и операций на желудочно-кишечном тракте. Сначала резекция желудка разрабатывалась им и его ассистентами на животных, и уже затем в 1881 г. была применена на живом человеке. 29 января 1881 г. им была выполнена операция (первая успешная в мире) — «резекция привратника» у пациентки, имевшей стеноз вследствие рака желудка. Анализируется то обстоятельство, что он был общепризнанным и уважаемым лидером мировой абдоминальной хирургии, создателем и руководителем авторитетной германской научной школы — из нее вышли выдающиеся хирурги, которые основали свои школы, воспитали достойных учеников и оставили весомый след в европейской практической медицине.

Ключевые слова: биография; Теодор Бильрот; И. Брамс; научная школа Т. Бильрота; дружба Т. Бильрота и Н.И. Пирогова; экспериментальная хирургия; резекция желудка; методики по Бильрот-I и Бильрот-II.

Для цитирования: Morgoshiya T.Sh. Профессор Христиан Альберт Теодор Бильрот (1829–1894): жизнь и творчество великого мастера хирургии (к 195-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 2024;102(8):675–682.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-675-682>

Для корреспонденции: Morgoshiya Temuri Shakhrovich — e-mail: temom1972@mail.ru

Teimuri Sh. Morgoshiya

PROFESSOR CHRISTIAN ALBERT THEODOR BILLROTH (1829-1894): THE LIFE AND WORK OF THE GREAT MASTER OF SURGERY (ON THE 195TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

Napalkov Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological),
St. Petersburg, Russia

The article presents the life and work of the outstanding world-renowned surgeon, Professor Theodor Billroth. It includes lesser-known yet significant facts about the life of this innovative scientist. His contributions to abdominal surgery and practical medicine as a whole cannot be overstated. One of Billroth's contributions was the development of annual reports in the surgical clinics he led, which he and his colleagues compiled over 17 years and published in 1879. He performed the first laryngectomy for malignancy, the first prostatectomy, and the extirpation of the pancreas, among other pioneering operations. Billroth also developed surgical procedures for the tongue, a closed method for treating echinococcosis, and the first esophagectomy, leading to advancements in gastrointestinal surgery. Initially, gastric resection was developed by him and his assistants in animals before being applied to a living human in 1881. On January 29, 1881, he performed the world's first successful "pyloric resection" on a patient with stenosis due to stomach cancer. Billroth is recognized as a respected leader in global abdominal surgery and as the founder and head of a prestigious German scientific school, which produced notable surgeons who established their own schools, trained worthy students, and made significant contributions to European practical medicine.

Key words: biography; Theodor Billroth; I. Brahms; Billroth's scientific school; friendship between Billroth and N.I. Pirogov; experimental surgery; gastric resection; Billroth-I and Billroth-II technique.

For citation: Morgoshiya T.Sh. Professor Christian Albert Theodor Billroth (1829–1894): the life and work of the great master of surgery. To the 195th anniversary of his birth. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(8):675–682.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-8-675-682>

For correspondence: Temuri Sh. Morgoshiya — e-mail: temom1972@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 14.03.2024

Accepted 26.03.2024

Только слабые духом, хвастливые болтуны и утомленные жизнью боятся открыто высказаться о совершенных ими ошибках.

Теодор Бильрот

Сходят со сцены современные крупные культурные деятели, вожди человечества в области науки и искусства, историческим туманом заволакиваются образы их

предшественников — великих научных деятелей прошлых столетий, которые создавали современную науку, гордую своими успехами. Хочется воскресить эти до-



Теодор Бильрот
Theodor Billroth

одной из самых знаковых фигур в мировой медицине XIX столетия в целом, и особенно в хирургии, по воспоминаниям коллег и близких знакомых, тем более уместно восстановить, что в 2024 г. исполняется 195 лет со дня рождения и 130 лет со дня смерти легендарного врача-клинициста. Речь идет о венском профессоре Теодоре Бильроте (1829–1894).

Христиан Альберт Теодор Бильрот родился 26 апреля 1829 г. в г. Берген-на-Рюгене (Померания, Пруссия) в семье священника Карла Бильрота. В роду кроме немцев у него были шведы и французы. Отца он потерял рано, а мать, после ухода из жизни супруга, переехала с маленькими детьми в Грейфсвальд [1]. Там же 19-летний Теодор Бильрот в 1848 г. после окончания гимназии успешно поступил в университет. Мать настояла, и Теодор приступил к изучению медицины в Геттингенском университете [2, 3]. Два профессора имели на него особенное влияние — физиолог Рудольф Вагнер, у которого он начал свои первые микроскопические занятия, и хирург Вильгельм Баум, высокообразованный для своего времени человек, с которым долгие годы и после, уже сделавшись знаменитым, Т. Бильрот обменивался своими взглядами, мыслями и часто советовался со своим авторитетным наставником [4, 5].

На старших курсах Т. Бильрот перешел в Берлинский университет, где на него оказали большое влияние знаменитые профессора той эпохи Лангенбек, Шенлейн, Траубе и Ромберг. В Берлине он защитил диссертацию (на латинском языке) о поражении легких после перерезки *n.n. vagorum*. Затем, по окончании государственных экзаменов в 1855 г. совершил научную экскурсию в Вену и Париж, а по возвращении получил место ассистента у проф. Б. Лангенбека. Одновременно с хирургией Теодор усиленно занимался патологической анатомией и в 1856 г. стал приват-доцентом хирургии и патологической анатомии. В последней, работая с Р. Вирховым, он настолько преуспел, что получил приглашение на кафедру патологической анатомии в Грейфсвальд, но отклонил это предложение [2, 6, 7].

В 1860 г. Т. Бильрот стал руководителем кафедры хирургии в Цюрихе, где в то время членами факульте-

та были такие выдающиеся ученые и клиницисты, как В. Гризингер, Молешотт, Г. Мейер, Риндфлейш, Эберти и др. Работая в Цюрихе, он особенно подружился с Гисом и Риндфлейшом, а из хирургов — с О. Вебером, Ф. Эсмархом, Р. Фолькманом и Симоном. В 1867 г. Т. Бильрот стал заведовать кафедрой в Венском университете и в этом же городе остался до конца жизни (в течение 27 лет), несмотря на неоднократные предложения переехать в Германию из Австрии (в Страсбург, Берлин на место Б. Лангенбека и др.) [8–10].

Чем прославился и увековечил свое имя Теодор Бильрот? Прежде чем говорить о его научных заслугах, необходимо дать общую характеристику. Т. Бильрот был не просто врачом, хорошим хирургом-техником. Это был хирург-естествоиспытатель, притом широко и разносторонне образованный человек, который взял на себя гигантскую задачу — накопившиеся на тот момент научные данные по патологической анатомии, экспериментальной патологии и физиологии применить к явлениям хирургических болезней, у постели больного. Его не удовлетворяли рамки, в которые заключена была деятельность хирурга того времени. Как часто и горько в письмах, в беседах с друзьями (особенно с профессорами Гисом и Риндфлейшем) он жаловался на несовершенство хирургии, недостатки имевшихся научных сведений, бессилие помощи и т.д. С каким энтузиазмом он, клиницист и уже «первый хирург мира», к которому со всего света стекались больные, углубляется в микроскопические исследования, затрачивает долгие годы то на изучение патологических процессов, то на исследование флоры при септических процессах. Его книга *Coccobacteria septica* — результат 6-летних исследований — была напечатана в Вене в разгар его клинической деятельности. Правда, он выдвигал на первый план не бактерии, а ферменты, за что его даже потом упрекали; но идея проникновения вредных веществ в рану извне была справедлива; впечатление его книги было огромно, и сам творец современной бактериологии Р. Кох в 1890 г. в письме на имя Т. Бильрота признавал, что он находился и при первых работах, и после под влиянием исследований венского хирурга о *Coccobacteria* [11]. А ведь Т. Бильрот был хирургом-клиницистом, а не бактериологом (!) — в хирургической патологии его влияние было колоссально. Его книга «*Die allgemeine Chirurgie* — хирургическая патология», подготовленная долгими годами и впервые напечатанная еще в Цюрихе в 1863 г., выдержала 15 изданий при жизни автора, была переведена на многие европейские языки. Все области хирургии Т. Бильротом были переработаны применительно к новейшей патологии, главным образом на основании собственных ис-



Теодор Бильрот в 1860-е годы. Автопортрет
Theodor Billroth in the 1860s. Self-portrait

следований. В первой половине XX в. эта была самая популярная среди студенчества книга по хирургии. По воспоминаниям современников успех книги объясняется не только ее внешними качествами, мастерским изложением материала, но главным образом тем, что она знаменовала собой поворотный пункт в хирургии. С ее появлением хирургия перестала быть собранием разрозненных эмпирических наблюдений и технических приемов, а сделалась научной отраслью биологии, одной из самых благодетельных для человечества. Эти колоссальные труды мог создать только человек, который, по свидетельству его ассистента, профессора К. Гуссенбауера, работал не менее 16–18 ч в сутки. Характерная подробность. Когда в Государственном совете Австрии (Т. Бильрот был членом Государственного совета) зашла речь о 8-часовом труде, у него вырвалось выражение, что для него 8-часовой труд был бы несчастьем (Ungluck). Профессор Альберт говорил, что эта вскользь брошенная мысль как молния осветила горизонт общественного сознания, доказывая, что социальный строй должен базироваться не на одних трудовых часах, и что в современной культуре есть элементы, стимулирующие труд, благодетельные ростки будущего [12–14].

Если, с одной стороны, непреодолимое желание знать тайны природы (der Geist der Wissenschaft) увлекало Т. Бильрота к экспериментальным, микроскопическим исследованиям, заставляя разрабатывать детали, отдельные вопросы хирургической патологии, то, с другой стороны, любовь к человечеству, желание помочь ближнему там, где средства современной науки бессильны, заставляли его искать новые пути хирургической помощи, расширять границы оперативного вмешательства. И вот, как результат, является целый ряд новых операций, гениально задуманных и не менее гениально выполненных [9].

Здесь следует вспомнить главнейшие факты того периода.

Параллельно с Т. Кохером, Т. Бильрот разрабатывал в Вене технику операции зоба и, обезопасив ее, передал в руки широких хирургических кругов. И опять не одна техника; наряду с нею его ассистент А. Вельфлер, годы



Т. Бильрот (в центре) со своими учениками
T. Billroth (in the center) with his students

работая над патологией зоба, опубликовал обширную монографию, которая до сих пор считается классической и фундаментальной в учении о зобах [15, 16].

Т. Бильрот был пионером в выполнении таких операций, как резекция пищевода (1872), гортани (1873), расширенное иссечение языка (1874) и удаление простаты. Он был автором оригинального способа резекции коленного сустава, используя продольный разрез надколенника с последующим его удалением. Теодор Бильрот всячески способствовал развитию военно-полевой хирургии, принимал участие в Франко-прусской и Сербско-турецкой войне в качестве врача-хирурга [4].

В письмах Т. Бильрота, опубликованных после его смерти, мы видим, как он поощряет А. Вельфлера, с каким вниманием, любовью следит за его исследованиями о зобе. Эти исследования продолжались долгое время другим ассистентом Т. Бильрота — А. Эйзельсбергом, которому также принадлежит большая монография (Deutsche Chirurgie) [8, 9].

Т. Бильрот произвел первое удаление гортани при злокачественном процессе, первое удаление простаты, экстирпацию рапсгеас, ему принадлежат разработка операций на языке, замкнутый способ лечения эхинококков, первая резекция пищевода, которая в свою очередь привела к разработке резекций и операций на желудочно-кишечном тракте. И как осторожно подходил Т. Бильрот к резекции желудка — этой гениальной операции, составляющей в первой половине XX в. украшение хирургии. Сначала резекция желудка разрабатывалась им и его ассистентами на животных, и уже затем в 1881 г. была проведена на живом человеке [17, 18].

В то время телеграммы об удачной резекции желудка (29 января 1881 г.), произведенной Т. Бильротом, облетели весь мир. Медицинский ученый мир как бы встрепенулся, почувствовав, что венский хирург открывает новую, огромную область желудочно-кишечной хирургии. В 1885 г. Т. Бильрот выполнил резекцию желудка с ушиванием культи двенадцатиперстной кишки и реконструкцией пищеварительного тракта в виде гастроэнтероанастомоза. И дальнейшую разработку абдоминальных операций производили Т. Бильрот и его ученики: гастроэнтеростомию — его ассистенты А. Вельфлер и В. Гаккер; операции на кишечном канале — В. Черни, Й. Микулич, А. Эйзельсберг, на желчных путях — А. Винивартер, на прямой кишке — Хохенэгг, на поджелудочной железе — К. Гуссенбауер и др. Ведь все это вышло из его школы, все это бывшие ассистенты Т. Бильрота, и К. Гуссенбауер, оценивая заслуги своего наставника, был прав, заявив, что Теодор Бильрот является духовным отцом (der geistige Vater) всех дальнейших завоеваний в области хирургии органов пищеварения [8, 9, 11].

Мы не будем подробно останавливаться на других научных вопросах, которые разрабатывал Т. Бильрот. Его научно-литературная деятельность обширна: более 160 печатных трудов, из которых многие представляют обширные монографии («О лечении ран», «Скрофулез и туберкулез», «Болезни грудной железы» и др.). Им же были учреждены два обширных многотомных издания:



Лекция Бильрота. Картина Адальберта Зелигманна, 1889. Галерея Бельведер, Вена

Lecture by Billroth. Painting by Adalbert Zieligmann, 1889. Belvedere Gallery, Vienna

Handbuch d. Chirurgie и Deutsche Chirurgie. В течение многих лет он редактировал эти издания, составляющие лучшие украшения немецкой медицинской научной литературы. По их образу начали издаваться такие же сборные многотомные издания и в других странах; например, отечественная «Русская хирургия» издавалась по образцу Deutsche Chirurgie, организованной Теодором Бильротом. Он также был редактором самого солидного хирургического научного органа Archiv f. klin. Chirurgie от самого его основания и до конца своей жизни. Первые издания этого журнала были заполнены преимущественно его работами и трудами его учеников [6, 9, 14].

Из научно-практических заслуг Т. Бильрота нужно указать на основание клиники (Rudolfinerhaus) для обучения младшего медицинского персонала и постройку дома для «Общества венских врачей». Много занимался Т. Бильрот вопросами образования — медицинского и вообще университетского. Одна из огромных заслуг ученого между прочим заключается в том, что им была создана истинная хирургическая статистика. Обрабатывая свой клинический материал (цюрихский, а потом венский), он старался проследить отдаленные результаты хирургического лечения, которые часто не совпадают с ближайшими, при этом подробно говорил о всех теневых сторонах, ошибках с откровенностью и мужеством,

достойными подражания. Близкий к нему ученик Гаккер (проф. в Граце) так говорил о его отчетах: "Er hatte zuerst den Muth gehabt, die Wahrheit zu sagen, wie der grosse Chirurg Pirogoff von ihm rühmend sagte" («Он первый имел смелость сказать правду, как сказал о нем со славой великий хирург Пирогов» — Пирогов писал Бильроту по поводу его отчета: Sie haben Zuerst die Wahrheit gesagt («Они сказали правду первыми»)) [11, 18].

Здесь необходимо остановиться на отношениях и дружбе этих двух великих людей — Н.И. Пирогова и Т. Бильрота [19, 20]. Н.И. Пирогов был старше Т. Бильрота почти на 20 лет и, несомненно, оказывал большое влияние на венского хирурга не только своими учеными трудами, прославившими его на весь мир, но еще более своими высокими понятиями об истине, долге, высоком призвании человека. И первый, кто признал великим Н.И. Пирогова, был Теодор Бильрот, приславший ему свой портрет с надписью, в которой называет его своим вождем и руководителем (портрет хранится в Пироговском музее в Санкт-Петербурге) [21, 22]. Характеристика Н.И. Пирогова, сделанная Т. Бильротом, была напечатана также в «Письмах Бильрота» (Briefe von Th. Billroth), изданных после его смерти [23]. Н.И. Пирогов со своей стороны оказывал необычайное доверие и уважение Теодору Бильроту, это выразилось и в том, что он к нему поехал за советом о своей болезни. Таковы были отношения двух выдающихся ученых-новаторов, основателей современной хирургии, из которых один создал хирургическую анатомию и военно-полевую хирургию, а другой — хирургическую патологию и абдоминальную оперативную хирургию [21].

Можно также отметить, что Т. Бильрот был счастливее Н.И. Пирогова в том отношении, что, живя в высококультурном обществе Западной Европы, он не имел таких тяжелых переживаний, какие выпали на долю Н.И. Пирогова. Т. Бильрот вращался в лучшем венском обществе, среди больших и авторитетных ученых, великих художников, музыкантов (надо сказать, что любовь к музыке у Теодора Бильрота сохранилась в течение всей жизни: уже будучи авторитетным и широко известным хирургом, он много времени уделял музыке), его близкими друзьями были И. Брамс и Э. Ганслик. Герсуни говорил про Т. Бильрота: "Sein Leben war uberstrahlt von goldenem Schimmer der Kunst" («Его жизнь сияла золотым сиянием искусства») [11].



Три друга, справа налево: Теодор Бильрот, Иоганнес Брамс и музыкальный критик Эдуард Ганслик. Зарисовка Адальберта Зелигманна

Three friends, from right to left: Theodor Billroth, Johannes Brahms, and music critic Eduard Hanslick. Sketch by Adalbert Zieligmann



Теодор Бильрот (слева) и Иоганнес Брамс за роялем. Зарисовка Адальберта Зелигманна

Theodor Billroth (left) and Johannes Brahms at the piano. Sketch by Adalbert Zieligmann

И. Брамс был одним из известных музыкальных композиторов своего времени, а Э. Ганслик — знаменитым музыкальным критиком, более того, художником-мыслителем, трактаты которого об искусстве и музыке считаются серьезнейшими. И наш отечественный художник-писатель Андрей Белый высоко ставил (см. его книгу «Символизм») в своей эстетике мнения Э. Ганслика, сопоставляя их со взглядами Иммануила Канта на искусство. Между прочим, Э. Ганслику принадлежит знаменитое изречение, что музыка имеет более возвышенный язык, чем человеческая речь. Немало оригинальных мыслей об искусстве и музыке высказал и сам Теодор Бильрот в своей переписке с друзьями (Briefe von Th. Billroth) [14].

Профессор Теодор Бильрот был не только знаток музыки, но и довольно большой музыкант, хорошо играл на рояле; в его доме нередко устраивались музыкальные вечера. В музыкальной и художественной Вене, которую Т. Бильрот называл *die schöne Kaiserstadt*, конечно, он мог широко удовлетворять свою художественную потребность. В общем же он вел замкнутую жизнь, в особенности последние 10 лет, когда его стала беспокоить

болезнь сердца, но, несмотря на это, был окружен всеобщими симпатиями, любовью друзей и учеников. В его юбилейные дни устраивались специальные торжества, в которых принимал участие весь университет, все общество. Его именем назывались не только операции («Бильрот первый», «Бильрот второй» и др.), но также вилла «Бильрот», на которой он жил, станция железной дороги близ этой виллы и др. Популярность его ушла далеко за пределы Вены, за пределы Австрии и Германии. Врачи-иностранцы, даже не хирурги, приезжавшие в Вену, считали своим долгом побывать в клинике Т. Бильрота, а на его лекциях в скромной аудитории в Allgemeines Krankenhaus можно было видеть врачей самых отдаленных стран (Япония, Австралия, Америка и др.). Но не в этой популярности он находил свое удовлетворение и счастье, популярность и почести его даже тяготили, он уклонялся, например, от юбилеев. Любовь учеников, продолжавших его великое дело — разработку его любимой науки — хирургии, доставляла ему высокое моральное удовлетворение. В письмах, беседах он не раз возвращался к этому главному мотиву своих радостных переживаний, он гордился своими учениками, занявшими кафедры хирургии не только в Австрии, но и в Германии, Бельгии, Швейцарии. Да и было чем гордиться: Каппелер, Гуссенбауер, Винивартер, Черни, Микулич, Гаккер, Вольфлер, Зальцер, Герсун, Эйзельсберг, Хохенэгг — все они крупные деятели, творцы современной хирургии, именами которых пестрит и научная хирургическая литература, и современные руководства [1–3, 8]. Т. Бильрот обладал необычайным даром заражать своих учеников самостоятельным, научным мышлением и в то же время вдохновлять их на научный энтузиазм. Он часто повторял в своих письмах, что его ученики опередили его самого — может быть, в технике, в отдельных технических приемах, но идейным руководителем, вождем как своей школы, так и Европейской хирургии вообще, Т. Бильрот оставался до последних дней своей жизни, даже и в то время, когда в Швейцарии выдвинулся Теодор Кохер, а в Германии — Э. Бергман и Р. Фолькман.

К врачебной профессии Т. Бильрот предъявлял высокие требования. В письме к другу, просившему совета по поводу избрания сыном врачебной профессии, он говорил, что врачебная профессия не дает ни материальных благ, ни спокойного существования; но тем лицам, которые происходят из семейств, проникнутых с детства гуманными началами (в особенности в ряде поколений) врачебная профессия дает высокое моральное удовлетворение. Между прочим и на клинику Т. Бильрот смотрел не только как на образовательное, но и как на воспитательное учреждение, где молодые врачи должны этически воспитываться, чтобы быть не ремесленниками, а врачами-гуманистами с сознанием долга [11, 12].

В самом Т. Бильроте чувство долга было развито в высокой степени. Когда заболел профессор офтальмологии Карл Фердинанд Риттер фон Арльт («старческой гангреной»), Т. Бильрот, сам нуждавшийся в отпуске,

не уехал на отдых из Вены, хотя и не мог сделать для Арльта больше, чем другие хирурги. «Все же, — говорил Т. Бильрот, — я не имел права уехать. Ведь, если бы Бильроту грозила слепота и его лечил К. Арльт, то Арльт не покинул бы Бильрота». Все эти мысли о врачебной профессии, о воспитательном значении клиники, о долге вполне совпадают с хорошо нам известными мыслями Н.И. Пирогова. Вот эти-то мысли, взгляды еще больше, пожалуй, чем научные познания, и привлекали к Т. Бильроту умы и сердца. И российские молодые врачи охотно посещали клинику Теодора Бильрота. Одним из его ассистентов был петербургский хирург профессор Н.Д. Монастырский. Позже он стал профессором Еленинского института для врачей и дал России ряд видных хирургов: В.И. Разумовского, Л.Л. Левшина, М.В. Фабриканта, А.С. Яценко, Л.П. Александрова, Г.Ф. Тилинга и др. Отметим также, что Т. Бильрот приезжал в Россию: в начале 1875 г. он оперировал русского поэта-народника Н.А. Некрасова по поводу рака толстой кишки [2, 8].

По воспоминаниям современников в 1891 г. (за три года до смерти) Т. Бильрот был еще вполне трудоспособен, хотя болезнь сердца уже начала его изнурять. С раннего утра он читал лекции, оперировал, появлялся и на вечерних обходах, всегда и везде тщательно оберегаемый своими ассистентами (главным был тогда Эйзельсберг). Излагал предмет он просто, без прикрас, постепенно развивая тему, причем в лекциях проявлял и творчество (новые идеи во время чтения). Показания к операциям ставил очень осторожно и тщательно, оперировал спокойно. Иногда на лице его можно было уловить скорбь там, где его искусство не могло помочь больному. Он был обаятельным человеком; правильные черты лица, благородный высокий лоб, глубокий и как бы искрящийся взгляд, приветливая улыбка, мягкость в обращении с окружающими, особенно с больными — все это производило чарующее впечатление. Образ его запечатлевался в умах и сердцах его слушателей, а ученики, его ассистенты благоговели перед ним и гордились своим наставником [9, 11]. Один из них, профессор Гаккер, в речи, посвященной памяти Т. Бильрота после его смерти, обращаясь к аудитории, говорил: «Образ Бильрота, запечатлевшийся во всех вас, будет самым прекрасным воспоминанием вашей жизни. Позднейшие поколения вам будут завидовать. Вы, будете гордиться тем, что слушали самого Бильрота, и видели его операции; и по праву, ибо в его лице вам говорил король духа („Ein König des Geistes“)». Профессор Герман Нотнагель в скорбной речи, посвященной памяти Теодора Бильрота, говорил: «...в нем было необычайное сочетание выдающихся качеств; он — как бы хорошо отграненный бриллиант; с какой стороны ни посмотришь — он блестит новым, великолепным блеском» [5, 9].

6 февраля 1894 г. Т. Бильрот скоропостижно умер в Абации (Австро-Венгрия), куда он, больной (с сердечными приступами), поехал на отдых. Он ожидал свой уход и спокойно за несколько дней сделал необходимые распоряжения. По словам самого Т. Бильрота большие дозы сердечных гликозидов и наркотических препаратов



Т. Бильрот на отдыхе в Абации у себя дома (незадолго до смерти)

T. Billroth relaxing in Abbazia at his home (shortly before his death)

ослабили его физически и деморализовали. Приведем строки, написанные им незадолго до ухода из жизни:

«Я бы хотел умереть, как солнца луч заходящий,
Или в туманной долине при утреннем свете зари.
Тихая, нежная смерть, о, подкрадись незаметно,
Душу, уставшую жить, вечности тихо предай...» [14].

Смерть застала его за разработкой итальянских народных мотивов. Похороны Теодора Бильрота в Вене были необычайно торжественны. Ко дню похорон прибыли в Вену деканы медицинских факультетов из Праги, Граца, многие ученики, профессор К. Гуссенбауер (из Праги), А. Эйзельсберг (из Бельгии) и др. Все культурные учреждения Вены, все общество отдало последний долг великому гражданину. Траурная колесница, запряженная восемью вороными конями и окруженная почетным караулом из профессоров, врачей, студентов, сопровождаемая представителями культурных учреждений и тысячной толпой почитателей, медленно продвигалась по улицам Вены. Процессия проследовала мимо университета, над которым развевался черный флаг, мимо дома «Общества врачей», задрапированного в траур. В церкви при совершении обряда погребения в присутствии всей официальной Вены, правительства и прочих знаменитостей, пастор Цимерман произнес прекрасную речь: «Сын человеческий пришел в мир не погубить людей, а спасти их». Произносили речи близкие ученики и друзья Т. Бильрота, последним говорил престарелый друг и соратник венского хирурга Я. Мунди (известный австрийский военный врач и психиатр) [4, 9, 11]. Приводя знаменитое изречение И. Гете: *Edel sei der Mensch hilfreich und gut* («Благороден будь человек, полезен и добр») он сказал, что Т. Бильрот именно был таким, каким желал видеть человека сам Гете. На другой день во всех клиниках и медицинских институтах произносились скорбные речи, посвященные памяти выдающегося венского хирурга, а именно: профессорами Альбертом, Гаккером, Нотнагелем, Шроттером, Капоши, Нейссером, Вехсельбаумом,

Киари, Крафт-Эбингом, Шаутой, Цуккеркандлем, Дитлем, Штриккером, Тольдтом, Мозетиг-Мооргофом и др. Над могилой был установлен памятник с высеченным из мрамора профилем Теодора Бильрота. Мраморный бюст был поставлен также в Рудольфиненхаузе и в университете. Через год (в 1895 г.) была издана книга под редакцией Г. Фишера «Briefe von Th. Billroth» — переписка Т. Бильрота с друзьями и учениками. В этой книге всесторонне проявляется гениальная личность с глубоким философским умом, с необычайным научным энтузиазмом и со страстным стремлением помочь страждущим, облегчить страдание человечества. В 1896 г. вышла в свет переписка с друзьями, содержащая и его знаменитое обращение к Н.И. Пирогову, в котором он признает российского хирурга своим учителем [6, 9, 21].

В этой страстной, глубокой и любвеобильной душе мы узнаем знакомые черты его старшего друга и наставника, которого он признал при жизни своим вождем, Н.И. Пирогова. Изучая автобиографию Н.И. Пирогова и «Письма Бильрота» легко заметить гармонию этих двух легендарных личностей, этих двух творцов научно-практической хирургии, поборников истины и добра [20, 21]. Хочется надеяться, что великие души Т. Бильрота и Н.И. Пирогова, столь жадно, столь мучительно искавшие истину и добро в нашей земной жизни, там, в стране «Вечной Истины и Вечного Добра», нашли полное, гармоничное и вечное успокоение [21].

Ученик Теодора Бильрота и его последователь на хирургической кафедре университета в Вене профессор Карл Гуссенбауер отмечал: «Не имеющий себе равных в технике, движимый исключительно желанием помочь больным, где другие бессильны, Бильрот пытался расширить область оперативной хирургии. Он сделал так много, как никто другой» [9].

Известный советский профессор В.П. Вознесенский писал: «Колыбель русской хирургии — Венская школа. "В Виду к Бильроту" — таков был лозунг хирургов, современников Бильрота, и можно с полным правом сказать, что русские хирурги остались верными лучшим заветам своих учителей, и в первую голову Бильроту с его заветами гуманности и правдивости в хирургии» [2].

В честь гениального ученого и основоположника европейской абдоминальной хирургии в 2009 г. в Австрии была выпущена золотая монета с изображением Теодора Бильрота.

Завершая, особо хочется отметить, что на последующих поколениях врачей, в том числе и на нас, современных коллегам Т. Бильрота и Н.И. Пирогова, получивших от этих великих людей, мыслителей-новаторов и основоположников современной хирургической науки богатое научное наследие и мудрые заветы, лежит «священный долг» неустанно трудиться на благо страждущего человечества, что особенно важно и актуально в наше сложное неоднозначное время.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Филенко Б.П., Котков П.А., Данилов А.М., Мавиди И.П. Теодор Бильрот — основоположник желудочной хирургии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020;22(1):234–237. [Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Filenko B.P., Kotkov P.A., Danilov A.M., Mavidi I.P. Theodor Billroth — the founder of gastric surgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(1):234–237. (In Russian)].
2. Теличкин И.А. Теодор Бильрот (к 100-летию со дня смерти). *Хирургия*. 1994;11:52–53. [Telichkin I.A. Theodor Billroth (on the 100th anniversary of his death). *Surgery*. 1994;11:52–53. (In Russian)].
3. Schwartz A.W. Dr. Theodor Billroth and the first laryngectomy. *Ann. Plast. Surg.* 1978;1:513–516.
4. Мирский М.Б. Хирургия от древности до современности. Очерки истории. М.Б. Мирский. Рос. акад. наук. Ин-т истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова. Москва. Наука, 2000:796. [Mirsky M.B. Surgery from antiquity to modern times. Essays on history. M.B. Mirsky; Ross. acad. Sci. Institute of History of Natural Science and Technology named after. S.I. Vavilova. Moscow: Nauka, 2000:796. (In Russian)].
5. Bretz C.A. Theodor Billroth, pionier de la chirurgie moderne, humaniste et musicien. *Hist. M&E*. 1959;9:5–8.
6. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. А.Н. Бакулева. Том 3. (издание второе). ГИМЛ. Москва. 1957:1176. [Big medical encyclopedia. Ed. A.N. Bakuleva. Volume 3. (second edition). GIML. Moscow. 1957:1176. (In Russian)].
7. Оппель В.А. Теодор Бильрот. Вестник хирургии. 1929;17(50):3–10. [Oppel V.A. Theodor Billroth. *Bulletin of surgery*. 1929;17(50):3–10. (In Russian)].
8. Заблудовский А.М. Теодор Бильрот как руководитель хирургической школы. Введение в хирургическую клинику. М. 1922:190–199. [Zabludovsky A.M. Theodor Billroth as the head of a surgical school. Introduction to the surgical clinic. M. 1922:190–199. (In Russian)].
9. Шойфет М.С. 100 великих врачей. М. Вече, 2004:528. [Shoifet M.S. 100 great doctors. M. Veche, 2004:528. (In Russian)].
10. Бал В.М. Резекция желудка по способу Бильрот I-Габера. Анатомо-гистологическое строение анастомоза. Прив.-доц. В.М. Бал; [Предисл.: проф. Е.Л. Березов]. Астрахань: 1934:149. [Bal V.M. Gastric resection using the Billroth I-Haberer method. Anatomical and histological structure of anastomosis. Priv.-Assoc. V.M. Bal; [Preface: prof. E.L. Berezov]. Astrakhan: 1934:149. (In Russian)].
11. Gersuny R. Theodor Billroth. Wien u. a. 1922:232.
12. Kelsh J.M. Theodor Billroth and abdominal surgery. *Abdom. Surg.* 1972;14:76–80.
13. Гуртовой Е.С. Выдающийся австрийский хирург Теодор Бильрот. Е.С. Гуртовой, Е.Е. Батухтина, Н.Я. Прокопьев. Текст: непосредственный. Юный ученый. 2018;6(20):59–61. [Gurtova E.S. Outstanding Austrian surgeon Theodor Billroth. E.S. Gurtova, E.E. Batukhtina, N.Ya. Prokopyev. Text: direct. *Young scientist*. 2018;6(20):59–61. (In Russian)].
14. Евсеев М.А. Теодор Бильрот: незаконченная симфония в хирургии. М.А. Евсеев, Е.А. Комарова. Хирургическая практика. 2013;2:58–64. [Evseev M.A. Theodor Billroth: unfinished symphony in surgeons. M.A. Evseev, E.A. Komarova. *Surgical practice*. 2013;2:58–64. (In Russian)].
15. Wollfer A. Вырезывание рака привратника желудка. пер. с нем. Спб., 1881:39. [Wollfer A. Cutting out cancer of the pylorus of the stomach. St. Petersburg, 1881:39. (In Russian)].
16. Billroth T. Offenes Schreiben an Herrn L. Wittelshofer. Wien. med. Wschr. 1881:161–167.
17. Русанов А.А. Резекция желудка. Л., 1956:148. [Rusanov A.A. Gastric resection. L., 1956:148. (In Russian)].
18. Billroth T. Über 124 vom November 1878 bis Juni 1890 in meiner Klinik und Privatpraxis ausgeführte Resektionen am Magen- und Darmcanal Gastro-Enterostomien und Narbenlösungen wegen chronischer Krankheitsprocesse. *Wien. klin. Wschr.* 1891:625–635.
19. Брежнев А.П. Пирогов. М. Мол. гвардия, 1990:476. [Brezhnev A.P. Pirogov. M. Mol. Guard, 1990:476. (In Russian)].
20. Шевченко Ю.Л., Козовенко М.Н. Духовно-философское наследие Н.И. Пирогова. История медицины. 2014;1:80–93. [Shevchenko Yu.L., Kozovenko M.N. Spiritual and philosophical heritage of N.I. Pirogov. *History of medicine*. 2014;1:80–93. (In Russian)].

21. Мнихович М.В. Два столпа медицины: Т. Бильрот и Н.И. Пирогов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2013;2(4):69–75. [Mnikhovich M.V. Two pillars of medicine: T. Billroth and N.I. Pirogov. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2013;2(4):69–75. (In Russian)].
22. Кони А.Ф. Пирогов и школа жизни Памяти Николая Ивановича Пирогова (1810–1910): сборник статей. СПб.: Изд-во газеты «Школа и жизнь», 1911:10–27. [Koni A.F. Pirogov and the school of life In memory of Nikolai Ivanovich Pirogov (1810–1910): collection of articles. St. Petersburg: Publishing house of the newspaper “School and Life”, 1911:10–27. (In Russian)].

Поступила 14.03.2024

Принята в печать 26.03.2024

Информация об авторе

Моргошия Темури Шакроевич — канд. мед. наук, врач-хирург-онколог Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова, <https://orcid.org/0000-0003-3838-177X>

Information about the author

Temuri Sh. Morgoshiya — Candidate of Medical Sciences, Oncologist surgeon at the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, <https://orcid.org/0000-0003-3838-177X>

Юбилей

ИГОРЬ НИКОЛАЕВИЧ БОКАРЕВ (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



24 августа 2024 года исполнилось 85 лет Игорю Николаевичу Бокареву — видному отечественному терапевту.

Он родился в Москве. Отец — военный, мама — бухгалтер.

Игорь Николаевич закончил лечебный факультет Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова в 1963 г. Еще будучи студентом он активно работал в научном студенческом кружке Госпитальной терапии. После окончания института был направлен районным врачом студенческих строительных отрядов на целину, где за свою успешную работу был награжден медалью «За освоение целинных земель». Сразу же после окончания обучения он был оставлен в госпитальной терапевтической клинике, руководимой А.Л. Мясниковым, в клинической ординатуре.

За время прохождения клинической ординатуры И.Н. Бокарев сумел сдать экзамены кандидатского минимума, и по личному ходатайству А.Л. Мясникова был оставлен в двухгодичной аспирантуре. В 1968 г. уже после смерти А.Л. Мясникова, он успешно защитил кандидатскую диссертацию, в которой представил данные о влиянии глюкокортикоидных гормонов на некоторые показатели свертывания крови. Изучать вопросы гемокоагуляции И.Н. Бокарев начал еще студентом, и свое обучение в клинической ординатуре совмещал с работой врача-лаборанта в коагулологической лаборатории, которая была создана А.Л. Мясниковым при Госпитальной терапевтической клинике.

В Госпитальной терапии И.Н. Бокарев проработал до 1984 г. под руководством В.С. Смоленского и Ф.И. Комарова. Здесь он стал доцентом и в 1980 г. защитил докторскую диссертацию о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови в клинике внутренних болезней.

Все эти годы он активно привлекался к общественной работе, начав ее с заместителя секретаря комсомольской организации клиники и закончив секретарем партийной организации Первого лечебного факультета.

Под руководством Ф.И. Комарова он активно изучал вопросы свертывания крови в ведущих учреждениях мира — в Польше, Германии, Швеции, Соединенных Штатах Америки. Успешно работая в клинике, И.Н. Бокарев был одновременно назначен руководителем Межклинической Коагулологической лаборатории, где продолжал изучать сложные проблемы гемокоагуляции уже вместе со своими учениками. Здесь же под руководством Ф.И. Комарова, председателя общества терапевтов страны, он начал проводить международные конференции, посвященные вопросам патологии свертывания крови и противотромботической терапии. Первая такая конференция состоялась в 1974 г., которая объединила всех отечественных ученых, занимавшихся данной проблемой. В таких конференциях, которые стали регулярными и число которых уже более 20, принимали участие практически все ведущие специалисты мира, а И.Н. Бокарев стал отечественным лидером данной проблемы.

В 1984 г. по предложению Ф.И. Комарова И.Н. Бокарев перешел на работу заведующего кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Университета дружбы народов. Там он проработал три с половиной года, получил звание профессора и написал совместно с В.С. Смоленским учебник «Внутренние болезни». В 1987 г. его вновь пригласили в Первый медицинский институт и избрали на должность заведующего кафедрой госпитальной терапии для субординаторов, где он сменил своего учителя В.С. Смоленского и стал руководить работой своих бывших старших товарищей. Это происходило на базе городской клинической больницы № 20, где И.Н. Бокарев проработал до 2014 г. За эти годы им было написано почти 20 книг, в том числе 3 учебника «Внутренние болезни», которые были рекомендованы для обучения студентов по специальности «Лечебное дело», опубликована книга «Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике». За свою работу он стал лауреатом Государственной премии РФ, награжден премией им. А.Л. Мясникова Российской Академии медицинских наук, ему было присвоено звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

И.Н. Бокарев активно привлекался к руководству в различных организациях. Он был проректором по лечебной работе Первого Московского медицинского института, был руководителем научного сотрудничества с институтом фармакологии и токсикологии Эрфуртской медицинской Академии (ГДР), был председателем Проблемной учебно-методической комиссии по внутренним болезням при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, вице-президентом Всероссийского научного общества кардиологов, членом президиума Всероссийского общества терапевтов. Он был инициатором

создания Ассоциации по изучению артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга – А.Л. Мясникова, Ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки им. А.А. Шмидта – Б.А. Кудряшова почетным президентом которых он является по настоящее время. И.Н. Бокарев был организатором и президентом более 30 международных конгрессов по свертыванию крови и артериальной гипертонии.

Поистине активность И.Н. Бокарева трудно описать кратко. Он был главным терапевтом Молодежного отряда, направленного нашей страной в помощь пострадавшему от землетрясения населению Республики Перу, за работу в котором был награжден президентом этой страны Орденом Почетного Легиона. По поручению Министра здравоохранения И.Н. Бокарев занимался организацией в нашей стране «семейной медицины» и был президентом Советско-Американской Школы «Семейной медицины». Он был инициатором создания в Москве филиала Клиники Мэйо. К сожалению, оба этих грандиозных проекта до сих пор до конца не осуществлены.

И.Н. Бокарев организатор и главный редактор журналов «Клинический опыт двадцатки» и «Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов».

И.Н. Бокарев — полиглот, знает более 10 иностранных языков, в том числе польский, который выучил в детстве, прожив в Варшаве около 4 лет, где в Войске Польском служил его отец. Совершенный английский язык ему дало обучение в спецгруппе Первого медицинского института. За последние годы он даже научился говорить по-китайски.

Всю свою жизнь после окончания института И.Н. Бокарев ведет активную лечебную работу, помогая больному человеку. Пользуется заслуженной любовью и уважением своих пациентов, которые прилетают к нему даже из-за океана.

Под руководством И.Н. Бокарева были выполнены 10 докторских и более 30 кандидатских диссертаций. У И.Н. Бокарева четверо детей, и все они посвятили себя медицине. Двое уже профессора.

Являясь президентом отделения «Медицина» и членом президиума Российской Академии Проблем Качества, И.Н. Бокарев в настоящее время активно работает над улучшением здравоохранения нашей страны.

Редакционная коллегия сердечно поздравляет Игоря Николаевича, заместителя главного редактора журнала «Клиническая медицина», с его славным юбилеем и желает ему счастья.